

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Рогачёв Сергей Николаевич**

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АЦИЛ-5-АРИЛ-3-  
ГИДРОКСИ-1-[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)ЭТИЛ]-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ И  
ИХ АЗОТИСТЫХ 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 – 2015

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| Введение .....   | 5  |
| Глава 1. Синтез, химические свойства и биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов (обзор литературы) ..... | 9  |
| 1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов .....  | 9  |
| 1.1.1. Взаимодействие 2,4-диоксобутановых кислот и их эфиров с основаниями Шиффа .....                               | 9  |
| 1.1.2. Взаимодействие оснований Шиффа с $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой и диэтоксалилацетоном .....                | 12 |
| 1.1.3. Конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами .....                            | 13 |
| 1.1.4. Реакции с моноклеофилами .....  | 14 |
| 1.1.5. Превращения 3-замещенных 3-пирролин-2-онов .....  | 16 |
| 1.1.6. Превращение 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов .....  | 20 |
| 1.1.7. Другие методы .....   | 23 |
| 1.2. Строение и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов .....  | 26 |
| 1.3. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов .....   | 29 |
| 1.3.1. Реакции алкилирования .....   | 29 |
| 1.3.2. Реакции ацилирования .....  | 32 |
| 1.3.3. Реакции с моноклеофилами .....  | 33 |
| 1.3.4. Реакции с бинуклеофилами .....  | 37 |
| 1.3.5. Реакции 4-метиленовой группы .....  | 44 |
| 1.3.6. Реакции окисления и восстановления .....  | 46 |
| 1.3.7. Реакции термоллиза и циклизации .....   | 47 |
| 1.4. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов .....  | 50 |
| Глава 2. Синтез и свойства 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил -3-гидрокси-3-пирролин-2-онов .....           | 61 |
| 2.1. Постановка задачи .....   | 61 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2. Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот .....  | 62  |
| 2.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....                 | 67  |
| 2.3.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....             | 67  |
| 2.3.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....            | 72  |
| 2.3.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов .....   | 77  |
| 2.3.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов .....   | 82  |
| 2.3.5. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксибензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов .....  | 90  |
| 2.3.6. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов .....    | 95  |
| 2.3.7. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов ..... | 100 |
| 2.3.8. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-<br>3-пирролин-2-онов .....        | 105 |
| 2.3.9. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов ..... | 110 |
| 2.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....               | 115 |
| 2.4.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....            | 115 |
| 2.4.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-<br>гидрокси-3-пирролин-2-онов .....   | 120 |
| 2.5. Синтез 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-<br>пирролин-2-онов .....              | 125 |

|  |     |
|--|-----|
| Глава 3. Экспериментальная часть.....  | 131 |
| Глава 4. Биологическая часть .....     | 134 |
| 4.1. Антимикробная активность.....     | 134 |
| 4.2. Противогрибковая активность ..... | 139 |
| 4.3. Антигипоксическая активность..... | 142 |
| 4.4. Анальгетическая активность .....  | 147 |
| 4.5. Гипогликемическая активность..... | 149 |
| 4.6. Острая токсичность.....           | 154 |
| Выводы .....                           | 155 |
| Библиографический список.....          | 156 |

## **Введение**

### **Актуальность темы**

В современном мире очень активно развиваются многие сферы деятельности человека, в том числе – наука и медицина. В связи с этим все более актуальным становится вопрос получения новых лекарственных средств. Эти новые лекарственные средства должны быть высокоэффективными (в сравнении с существующими аналогами) и малотоксичными. Пиррол-2,3-дионы, их производные, а также полученные на их основе конденсированные системы из гетероциклов представляют перспективный класс органических соединений. Среди производных пиррола известны ноотропные, антигипоксические, противомикробные, противовоспалительные средства, которые широко применяются в медицине. Соединения, относящиеся к классу замещенных пиррол-2,3-дионов отличаются высокой биологической активностью и низкой токсичностью. К настоящему времени выявлена определенная зависимость между характером заместителя в 1 положении, химическими свойствами и биологической активностью соединений данного класса. Представляло интерес ввести в положение 1 пиррол-2,3-дионов гидрофильный 2-(2-гидроксиэтокси)этильный заместитель, а также его азотистые аналоги: 2-(2-гидроксиэтиламин)этильный и 3-(2-гидроксиэтиламин)пропильный заместители и изучить каким образом данные структурные изменения окажут влияние на химические свойства и биологическую активность полученных веществ.

### **Степень разработанности темы**

Тема разработана в пределах, определенных целью и задачами исследования. Сформирована библиотека соединений, имеющих в 1 положении гетероцикла 2-(2-гидроксиэтокси)этильный заместитель. Всего получено 128 соединений.

## Цель работы

Цель научной работы заключается в разработке синтеза новых соединений, производных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, (2-(2-гидроксиэтиламин)этил)- и (3-(2-гидроксиэтиламин)пропил)-3-пирролин-2-онов, изучение их свойств. Выявление зависимости свойств и биологической активности полученных соединений от структуры заместителей.

## Задачи исследования

1. Изучить трехкомпонентную реакцию метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)этанола, 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламина и 3-(2-гидроксиэтиламин)пропиламина.
2. Исследовать биологическую активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов и установить, каким образом структурные изменения оказывают влияние на биологическую активность полученных соединений.

## Научная новизна

Разработана методология трёхкомпонентной реакции эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)этанола. Осуществлен синтез ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов. С помощью ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений. Проведена проверка веществ на антимикробную, противогрибковую, антигипоксическую, анальгетическую, гипогликемическую активности синтезированных соединений.

## Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования разработаны препаративные методики синтеза ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, ( 2-(2-

гидроксиэтиламин)этил)- и (3-(2-гидроксиэтиламин)пропил )-3-пирролин-2-онов. Предлагаемый метод прост по выполнению и позволяет планировать и получать соединения с заданной комбинацией заместителей. Из 128 синтезированных соединений 109 подвергнуты фармакологическому скринингу на различные виды биологической активности. Выявлены несколько веществ с активностью, перспективной для дальнейшего изучения.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовались основные методы синтеза органической и фармацевтической химии, а также методы изучения биологической активности веществ, согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев, Р.У.).

### **Публикации**

Основные результаты научных исследований отражены в публикациях: 4 статьи в изданиях перечня ВАК и 5 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследований получены на современных приборах: ИК-микроскоп IN10 TERMO SCIENTIFIC, спектрофотометр Bruker 500 с рабочей частотой 500, Фурье-спектрометр ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц, спектрометр Finnigan MAT. INCOS-50 7890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Это дает основание рассматривать полученные данные как достоверные и не нуждающиеся в проверке.

Материалы диссертационной работы обсуждались на 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); Научной сессии Пермского государственного медицинского университета им. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на

Урале» (Пермь, 2014); IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации, посвященная 80-летию В.В. Базыльчика» (Чебоксары, 2015).

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Личный вклад автора**

Изучены и обобщены данные зарубежной и отечественной литературы по методам получения производных пиррол-2,3-дионов. Получение 128 соединений и изучение их биологических активностей. Структура полученных соединений подтверждены ЯМР<sup>1</sup>H, ИК, масс-спектрокопии. Результаты работы опубликованы в тезисах и статьях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Синтеза ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов.
2. Синтез азотистых аналогов вышеуказанных веществ.
3. Установление структуры полученных соединений на основании ЯМР<sup>1</sup>H-, ИК-, масс – спектрокопии.
4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений. Установление взаимосвязи их строения с активностью.



## **Глава 1. Синтез, химические свойства и биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов (обзор литературы)**

В конце XIX века, в 1897 году, впервые была опубликована информация о целенаправленном синтезе производных тетрагидропиррол-2,3-дионов [1].

Со второй половины XX века, после окончательного установления структуры, начинается интенсивный синтез и активное изучение свойств замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов. Современных исследователей продолжает привлекать этот класс химических соединений своей доступностью, относительной прогнозируемостью результатов, высокой реакционной способностью.

Изучение не только химических свойств, но и биологической активности полученных соединений позволяет говорить об актуальности производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Согласно результатам исследований биологической активности новые соединения не уступают препаратам, которые используются в настоящий момент в медицине, а в некоторых случаях и превосходят их.

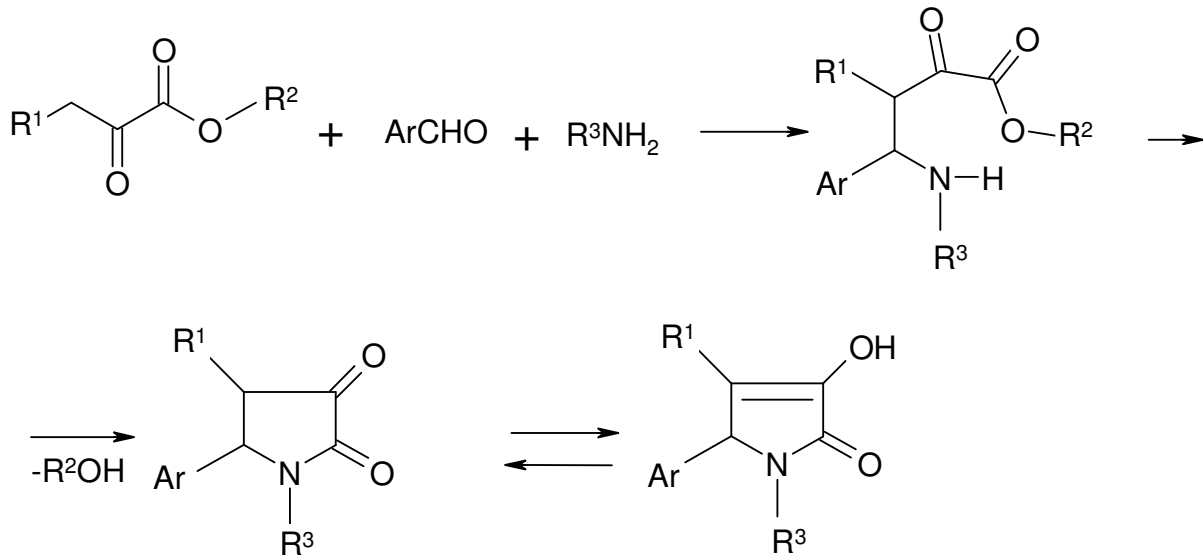
### **1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов**

#### **1.1.1. Взаимодействие 2,4-диоксобутановых кислот и их эфиров с основаниями Шиффа**

Наиболее широко используемый метод получения 1,4-дизамещенных 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионов заключается в реакции замещенных пировиноградных кислот и их эфиров [1-4] с основаниями Шиффа.

Часто вместо готовых оснований Шиффа используют смесь ароматического альдегида и ариламина или алкиламина. Вероятно, механизм реакции включает несколько стадий: образование из альдегида и амина основания Шиффа, которое затем взаимодействует с 2-оксобутановой кислотой или ее эфиром, образование

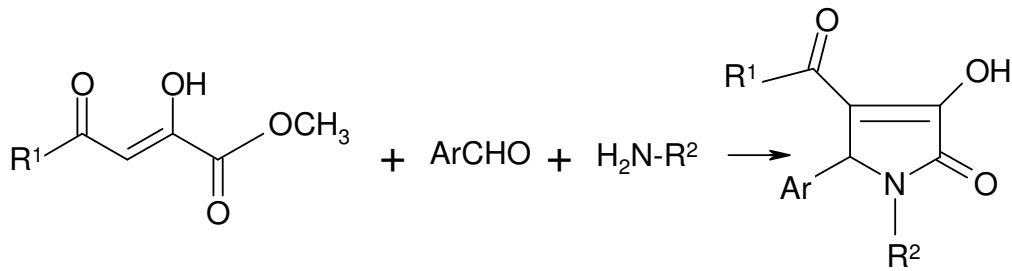
промежуточного эфира, циклизация в соответствующий 1,4-дизамещенный 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дион [5-8].



$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}, \text{AlkOOC}, \text{ArCO}; R^2 = \text{Me}, \text{Et}; R^3 = \text{Aryl}, \text{Alkyl}$

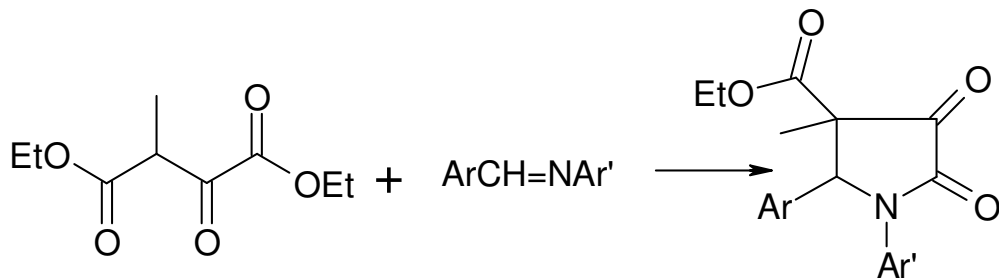
Реакция протекает в мягких условиях: в инертном растворителе [5-7], при комнатной температуре [9-14] или при нагревании [15-19]. В качестве исходных веществ могут быть использованы ацетилпировиноградные кислоты, щавелевоуксусная кислота, эфиры ароилпировиноградных кислот, а также натриевые соли эфиров. При взаимодействии натриевых солей эфиров в качестве растворителя применяют ледяную уксусную кислоту или ее смесь с этиловым спиртом или диоксаном [20,21]. В этом случае выходы несколько снижаются, и усложняется очистка образующихся веществ. Наблюдается зависимость между характером заместителей и их влиянием на протекание реакции и процент выхода образующегося пирролидин-2,3-диона [22,23]. Электронодонорные заместители в амине и электроноакцепторные заместители в альдегиде ускоряют реакцию и увеличивают выход конечного продукта.

Широко изучено взаимодействие метиловых эфиров ацетилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и алифатического амина (метил-, пропил-, бутил-, гексил-, 2-этилгексил и октиламины) [24]. Хороший выход продуктов образуется при проведении данной реакции в диоксане [10,11,17].

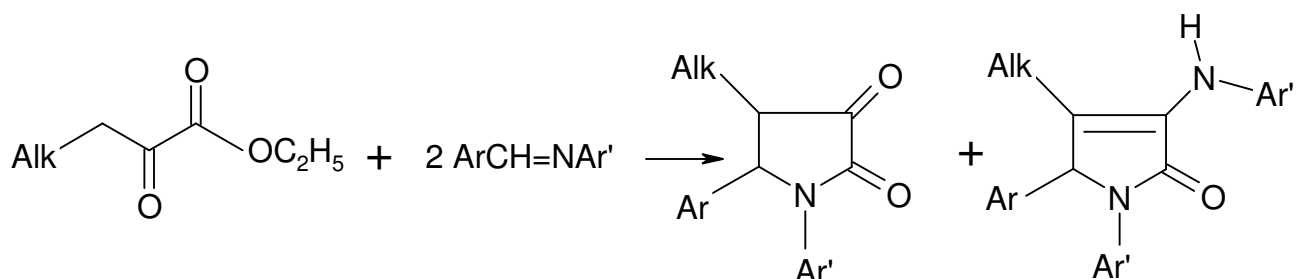


$R^1 = \text{Ar}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$ ;  $R^2 = \text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{COOH}, (\text{CH}_2)_5\text{COOH}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{COOH}$

Для успешного хода реакции необходимо присутствие в молекуле пировиноградной кислоты сильного электроноакцепторного заместителя, который активирует метиленовую группу [20]. Так присутствие этоксикарбонильной группы, даже при наличии у  $\beta$ -атома метильного заместителя приводит к образованию 1,5-диарил-4-метил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов.

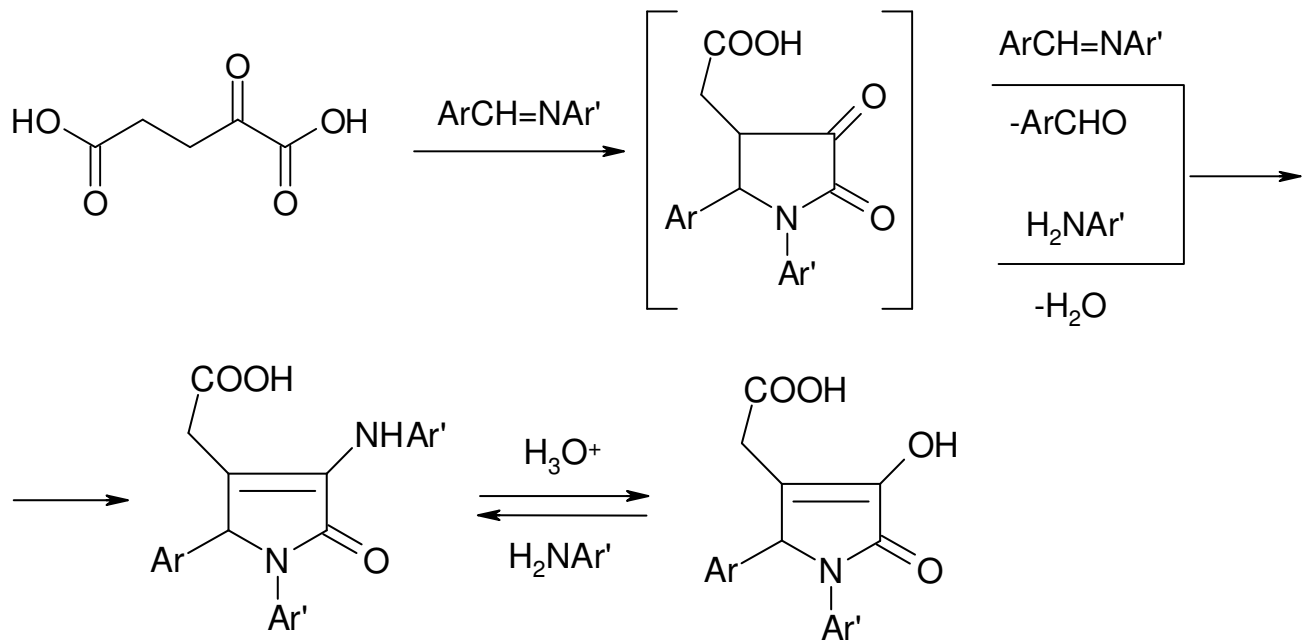


Эфиры пировиноградных кислот, которые имеют в  $\beta$ -положении алкильный заместитель, при взаимодействии с азаметинами дают смесь 4-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов и их 3-ариламинопроизводных [8]

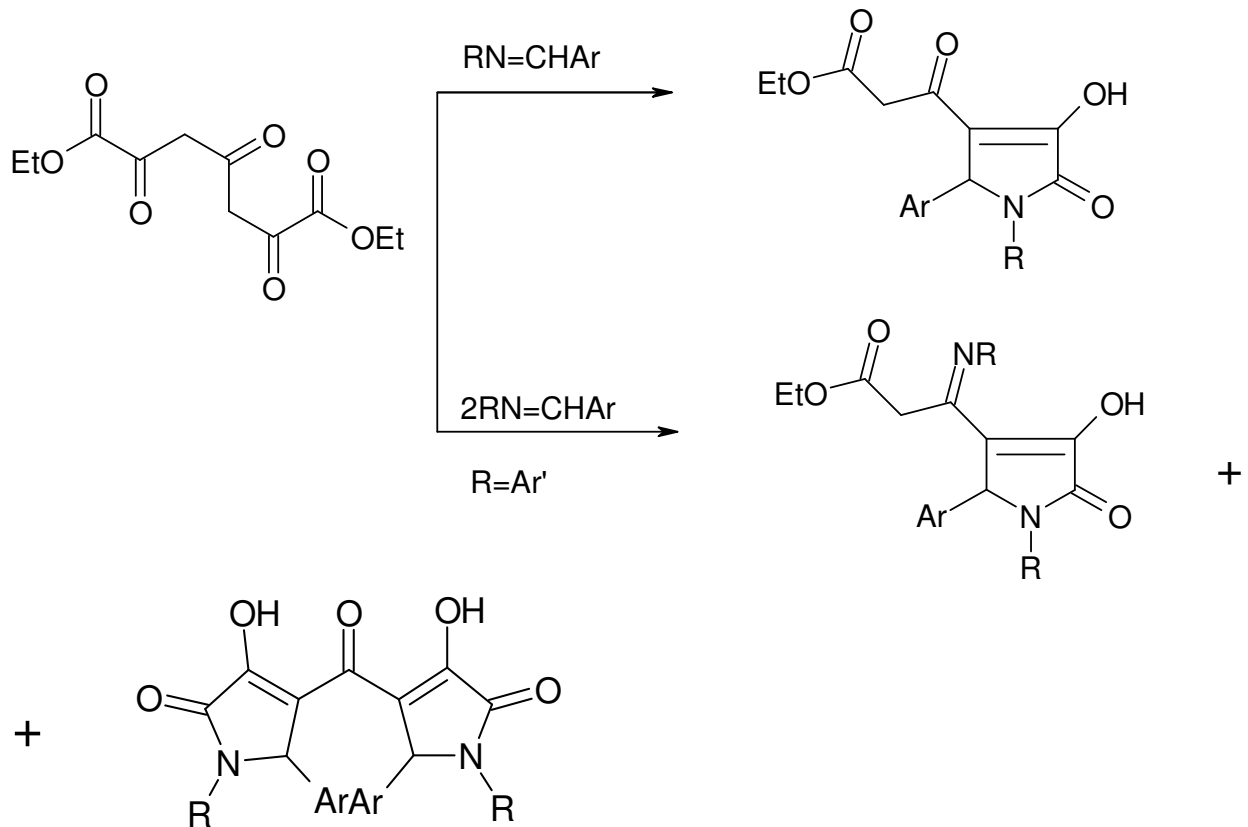


### 1.1.2. Взаимодействие оснований Шиффа с $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой и диэтоксалилацетоном

4-Арил-2,4-диоксобутановые кислоты - не единственные реагенты, которые вступают в реакцию с основаниями Шиффа. Так при взаимодействии  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты с арилиденанилинами первоначально образуются промежуточные 1,5-диарил-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-оны, затем они в результате реакции переаминирования превращаются в 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-оны. При их обработке соляной кислотой образуются 4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [25-27].



При взаимодействии оснований Шиффа с диэтоксалилацетоном образуются 1-замещенные 5-арил-3-гидрокси-4-этоксалилацетил-2,5-дигидропиррол-2-оны, их анилы и ди (1,5-диарил-2,5-дигидропиррол-2-он-4-ил) кетоны [28].

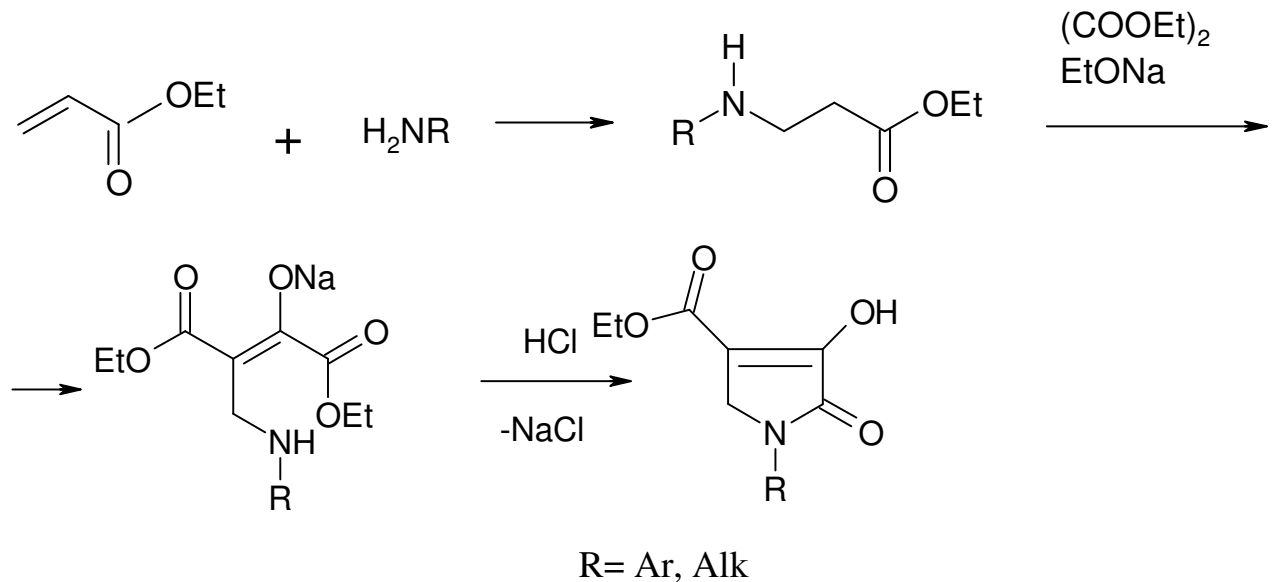


Взаимодействие диэтоксалилацетона с двойным избытком азометина позволяет в результате переаминирования выделить этиловые эфиры 2-ариламино-4-(1,5-диарил-3-гидрокси-2,5-дигиропиррол-2-он-4-ил)-4оксо-2-бутеновых кислот [6,7,67].

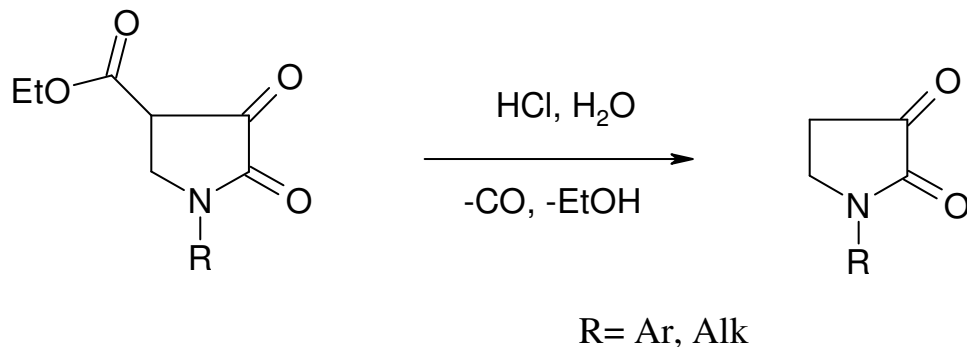
### 1.1.3. Конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами

В литературе описан метод получения 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов конденсацией эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами.

Эфиры 3-аминопропановых кислот, полученные конденсацией эфиров акриловой кислоты с аминами, обрабатывают диэтилоксалатом в присутствии этилата натрия. Образование тетрагидропиррол-2,3-дионов, которые не имеют заместителей в положении 5, происходит после подкисления реакционной смеси [29-34].

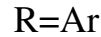
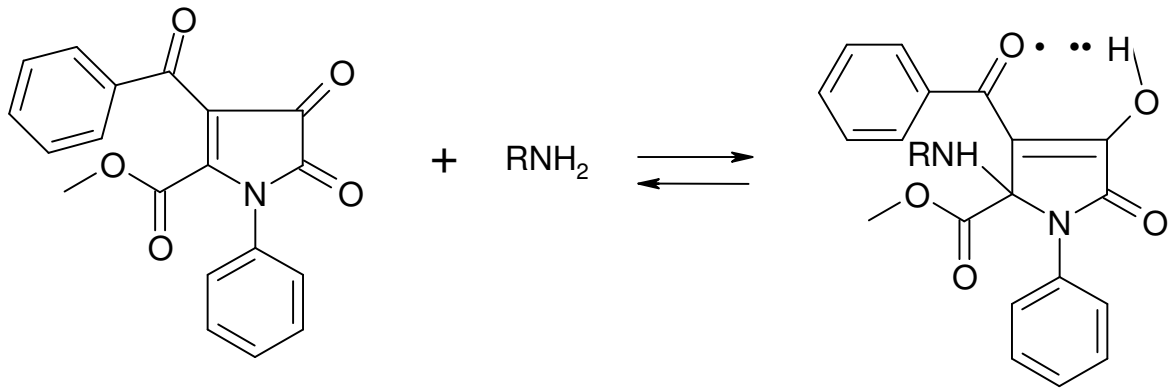


Полученные данным методом тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в 4 положении гетероцикла этоксикарбонильный остаток, легко декарбонируются при нагревании в кислой среде. Это позволяет синтезировать тетрагидропиррол-2,3-дионы, которые не имеют заместителей в положении 4 и 5 гетероцикла [24].



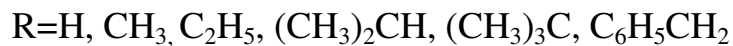
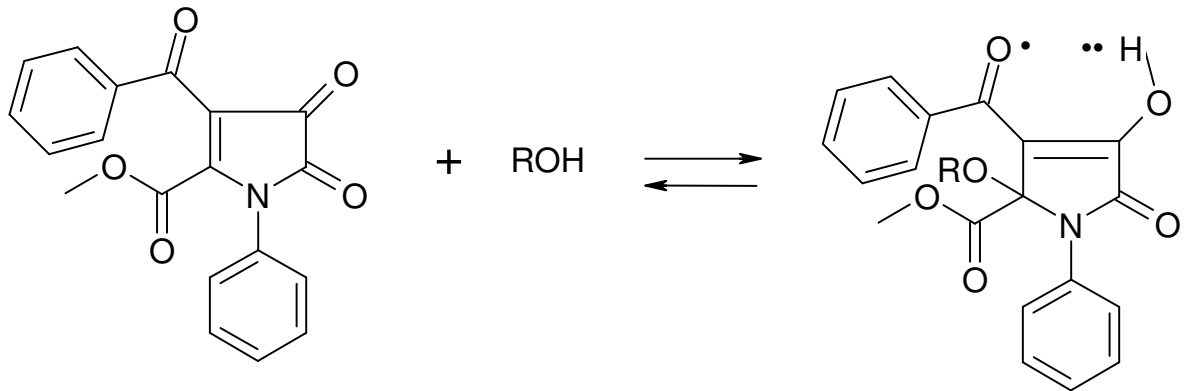
#### 1.1.4. Реакции с моноклеофилами

2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы взаимодействуют с ариламинами по 3 положению с образованием 3-ариламино-3-окси-2,3-дигидро-2-пирролонов и 3-ариламино-2,3-дигидро-2-пирролонов, но вместе с тем есть данные, которые свидетельствуют о реализации иных направлений присоединения аминов к замещенным пирролдионам. 1-Арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы легко и практически мгновенно реагируют с указанными аминами в соотношении 1:1 с присоединением к атому углерода C<sup>5</sup>. Образуются 1-арил-5-ариламино-4-ароил-5-метоксикарбонил-3-окси-2,5-дигидро-2-пирролонов [89].



4-Бензоил-1-мезитил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдион реагирует с *n*-толуидином с присоединением амина к атому углерода C<sup>5</sup> молекулы пирролдиона и с последующей дециклизацией [90].

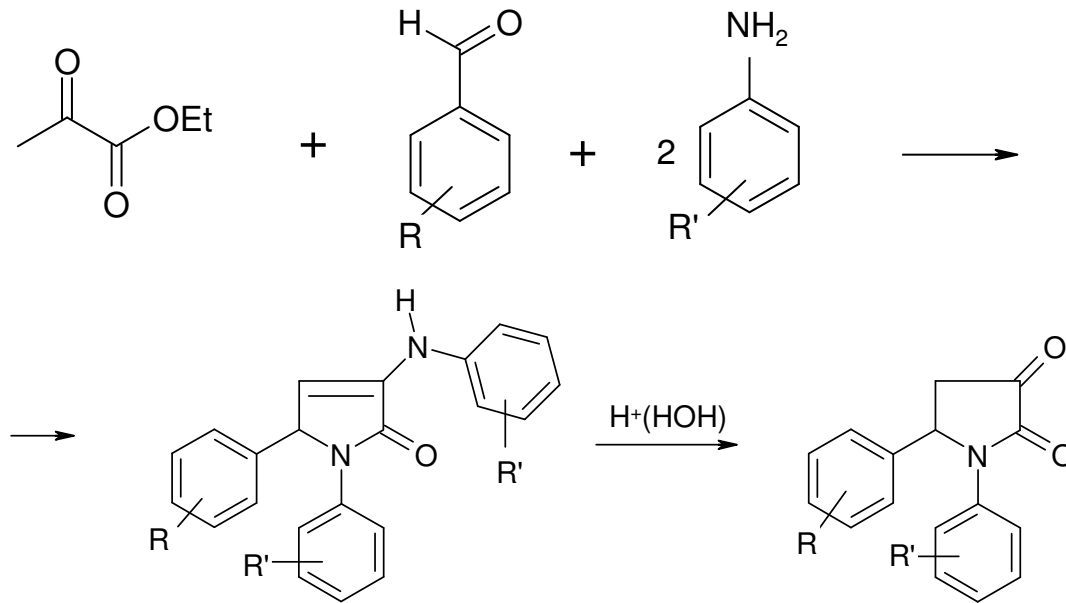
4-Ароил-5-метоксикарбонил-1-арил- и 4-ароил-5-метоксикарбонил-1-фенил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионы, являющиеся производными ароилпировиноградных кислот, присоединяют воду и спирты к активному винильному центру в 5 положении пирролдионового цикла. Реакция протекает в толуоле. Вероятнее всего реакция протекает через стадию циклического переходного состояния [91,92].



### 1.1.5. Превращения 3-замещенных 3-пирролин-2-онов

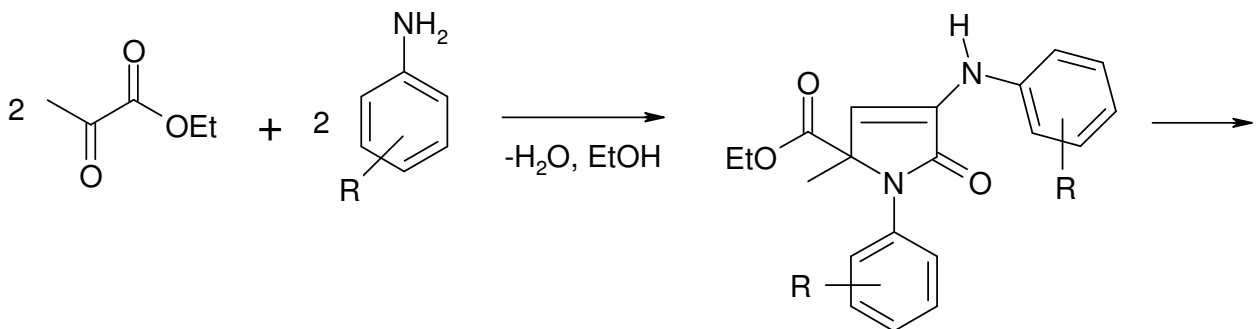
#### 1.1.5.1. Гидролиз 3-ариламино-2,5-дигидропиррол-2-онов

Для получения 4-незамещенных 1,5-диарилпирролидин-2,3-дионов можно использовать кислотный гидролиз 1,5-диарил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов, которые образуются в результате реакции эфиров пировиноградной кислоты со смесью ариламина и ароматического альдегида [6,35].

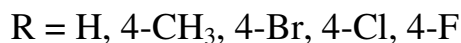
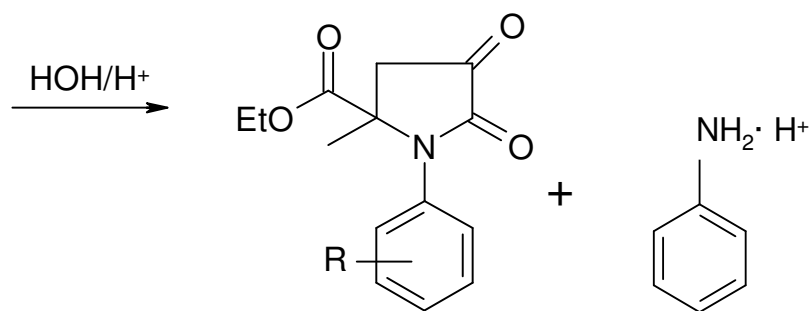


Образование 1-арил-5-метил-5-карбокскарбонилпирролидин-2,3-дионов происходит по такой же схеме [36,37].

*Орто*-заместитель в ариламине препятствует образованию пирролидинового цикла.



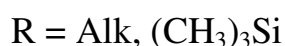
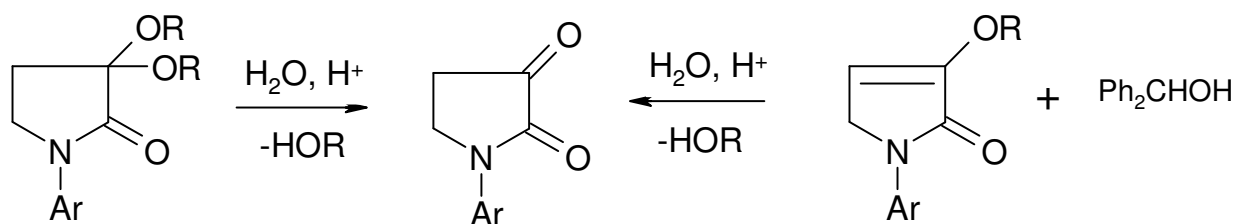




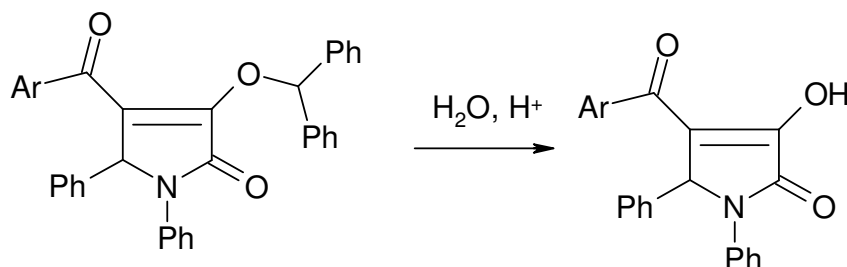
1,5-Диарилпирролидин-2,3-дионы могут существовать в кетонной и енольной таутомерных формах. Равновесие при этом смещено в сторону кетонной формы.

### 1.1.5.2. Кислотный гидролиз кеталей тетрагидропиррол-2,3-дионов

С образованием тетрагидропиррол-2,3-дионов протекает гидролиз соответствующих кеталей пиррол-2,3-дионов [4,58].

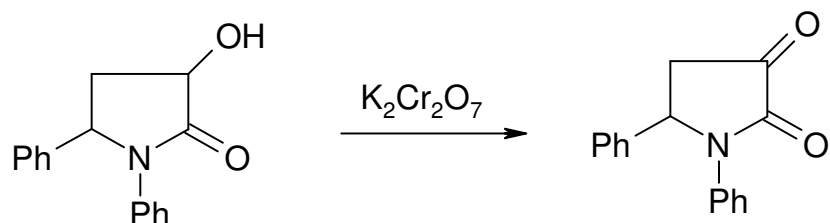


При гидролизе триметилсилильных эфиров  $((\text{CH}_3)_3\text{Si})$  2,5-дигидро-3-гидрокси-2-пирролонов и 4-арил-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-онов образуются те же продукты, только с более высоким выходом [38-41].



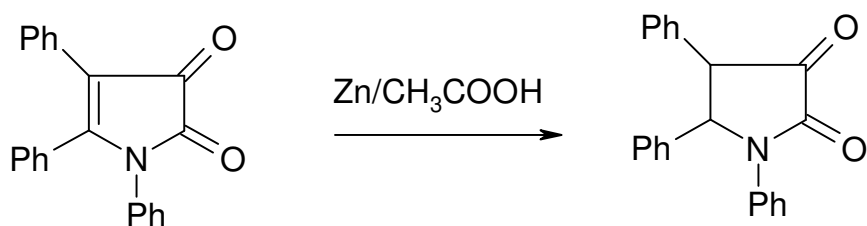
### 1.1.5.3. Окисление тетрагидро-2-гидрокси-пиррол-2-онов

Тетрагидропиррол-2,3-дионы можно получить окислением 3-гидрокси-пирролонов бихроматом натрия или калия [42,43]. Так 1,5-дифенил-3-гидрокси-пирролидин-2-он окисляется до 1,5-дифенилпирролидин-2,5-диона



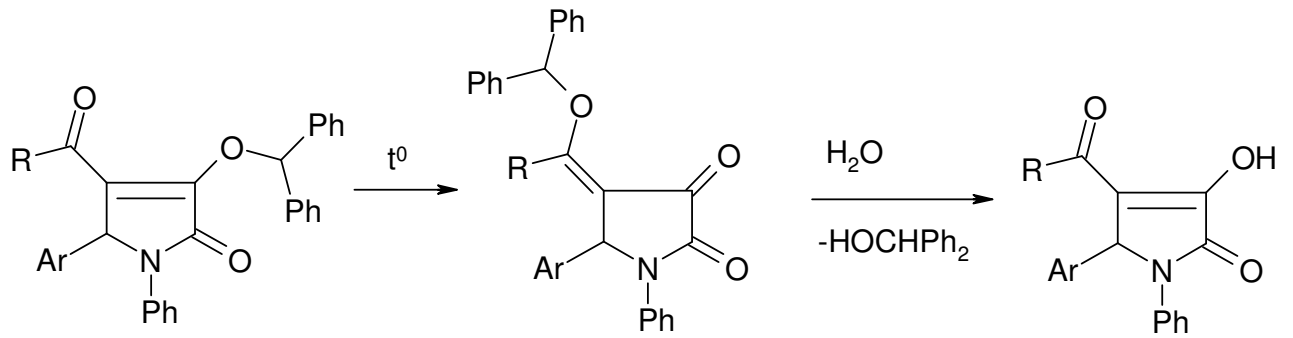
### 1.1.5.4. Восстановление 1,4,5-трифенил-2,3-дигидропирролдионов

Восстанавливая 1,4,5-трифенил-2,3-дигидропирролдион цинковой пылью в уксусной кислоте можно получить 1,4,5-трифенилтетрагидропиррол-2,3-дион [44,45].



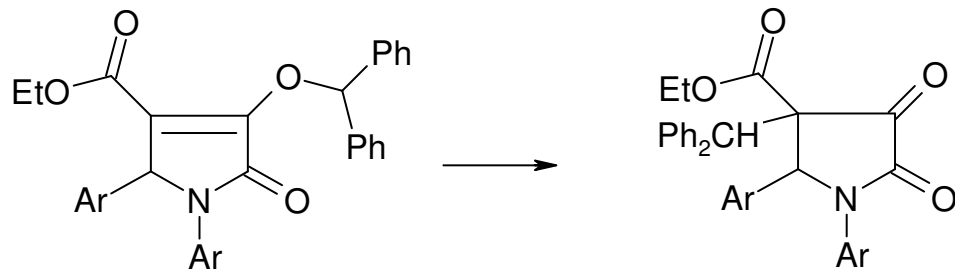
### 1.1.5.5. 1,3- и 1,5-Сигматропные перегруппировки 2,5-дигидро-3-алкокси-пиррол-2-онов

5-Арил-4-ацил-3-дифенилметокси-2,5-дигидропиррол-2-оны при нагревании в течении 5-10 минут при 170-180 °С претерпевают 1,5-сигматропную перегруппировку и превращаются в 5-арил-4-[гетерил(дифенилметокси)метил]-1-фенилпирролидин-2,3-дионы, которые легко гидролизуются до 4-ацил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов [41,24].

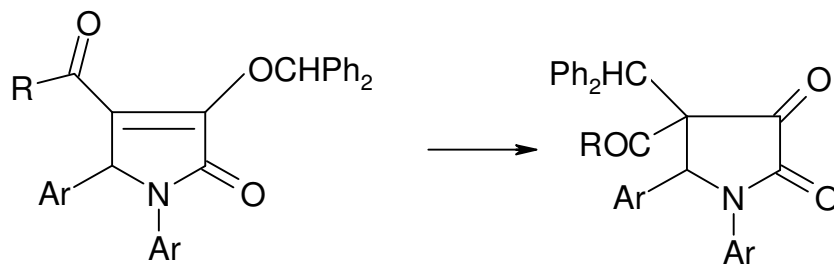


R = Ar, Het

1,3-Сигматропное перемещение дифенилметильной группы в молекуле 3-дифенилметокси-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-диона приводит к образованию 4-дифенилметил-4-этоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов. [5,46].



Подобный процесс происходит при нагревании N-ариламинов 1,5-диарил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-он-4-карбоновых кислот и бензгидриловых эфиров [47].

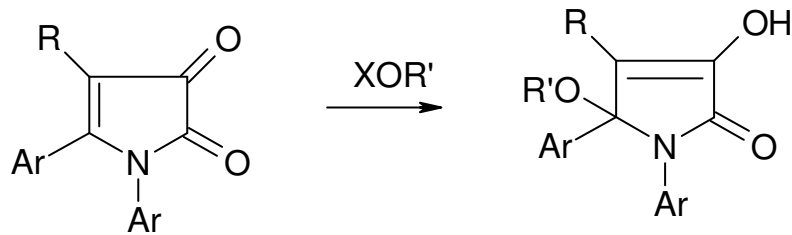


R = OCHPh<sub>2</sub>, ArNH

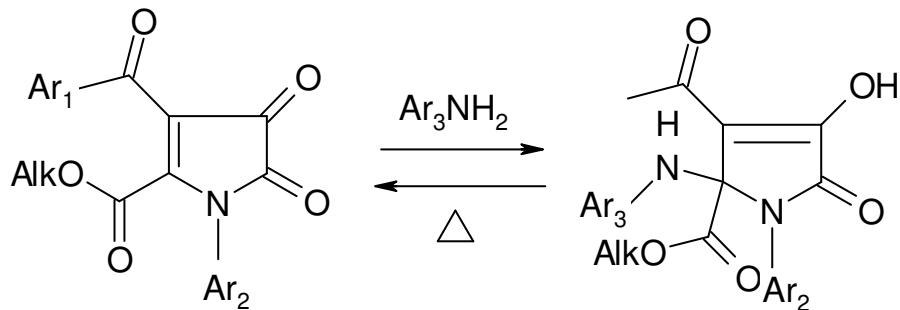
## 1.1.6. Превращение 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов

### 1.1.6.1. Реакции 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с моноклеофилами

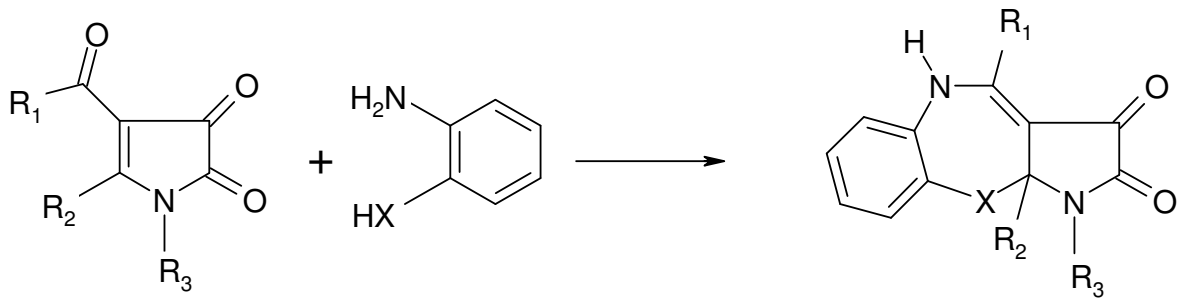
В результате реакции присоединения спиртов, аминов или воды к 2,3-дигидро-2,3-пирролдионам, которые содержат в 4 положении гетероцикла арильный, ароильный или этоксикарбонильный заместители образуются тетрагидропиррол-2,3-дионы [48-50].



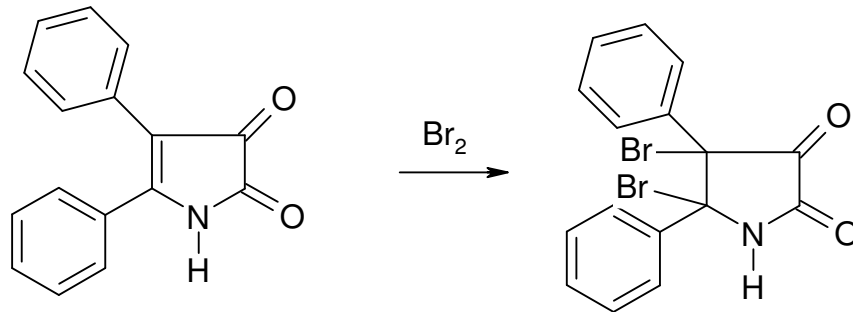
1-Арил-4-ароил-5-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы могут обратимо присоединять ариламины к атому углерода в 5 положении [51-53]. Продукты могут находиться в кольчатой и цепной стерических формах [54].



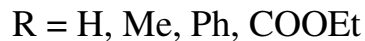
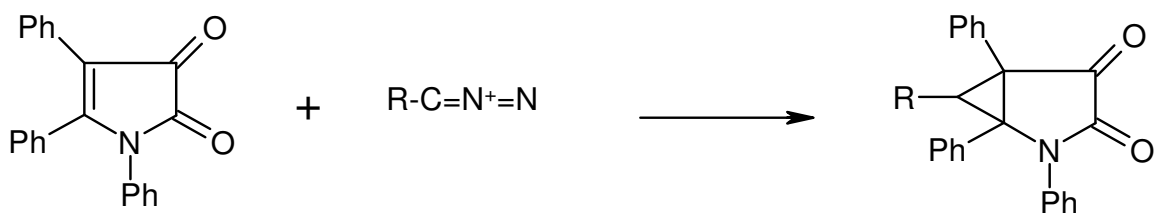
1,5-Дизамещенные 4-ацил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы взаимодействуют с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом с первоначальным присоединением  $\text{NH}_2$ - и  $\text{SH}$ -группы к атому углерода в 5 положении гетероцикла и последующей атакой  $\text{NH}_2$ -группой карбонила ацильного заместителя в 4 положении цикла и образованием замещенных пирроло[2,3-*b*] [1,4]бензодиазепинов и пирроло[2,3-*b*] [1,4]бензотиазепинов [52].



4,5-Дифенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдион присоединяет бром по двойной связи  $C^4=C^5$  в мягких условиях с образованием 4,5-дибромзамещенного производного [53].



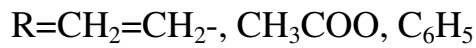
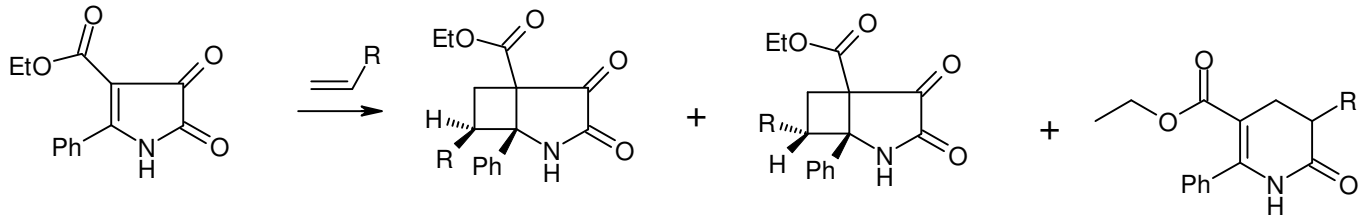
Диазоуксусный эфир и диазоалканы реагируют с 4-замещенными 1,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионами с последующим образованием бициклического производного, который содержит в своем составе пирролдионовый цикл [23].



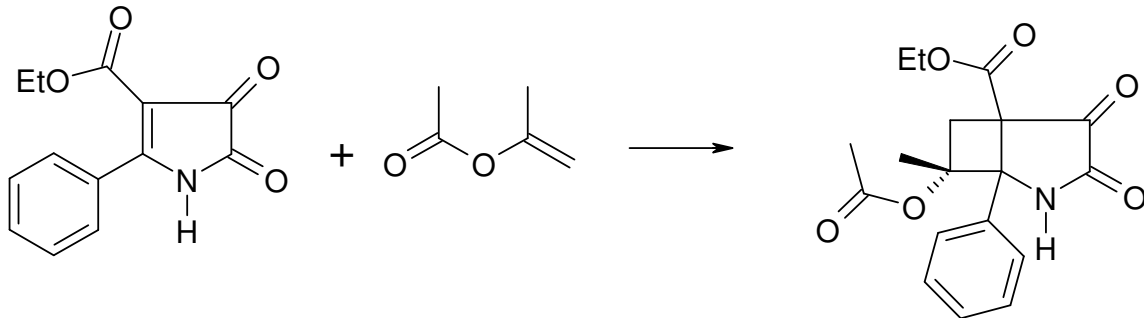
### 1.1.6.2. Реакции (2+2) и (4+2)-циклоприсоединения

В реакциях (2+2) и (4+2)-циклоприсоединения 2,3-дигидро-2,3-пирролдионы образуют различные бициклические продукты, которые содержат этоксикарбонильный фрагмент в 4 положении тетрагидропирролдионного цикла [55-57].

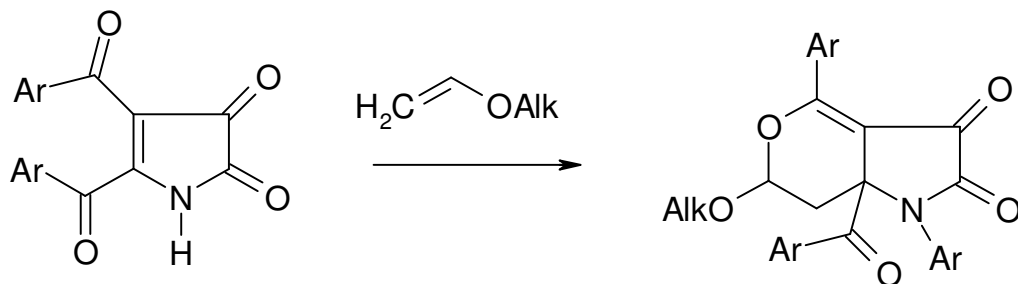
2-Фенил-3-этоксикарбонил- $\Delta^2$ пирролин-4,5-дион реагирует с винилацетатом, стиролом, дивинилом или этилвиниловым эфиром при облучении в диметоксиэтаноле с образованием двух стереоизомерных бициклических фотоциклоаддуктов, имеющих алкоксикарбонилтетрагидропирролдионовый фрагмент [55,56].



Аналогичная реакция протекает с изопропениловым эфиром уксусной кислоты и приводит к образованию 7-ацетокси-7-метил-1-фенил-5-этоксикарбонил-2-аза-1*H*-бицикло[3,2,0]-гептан-3,4-диона [56].

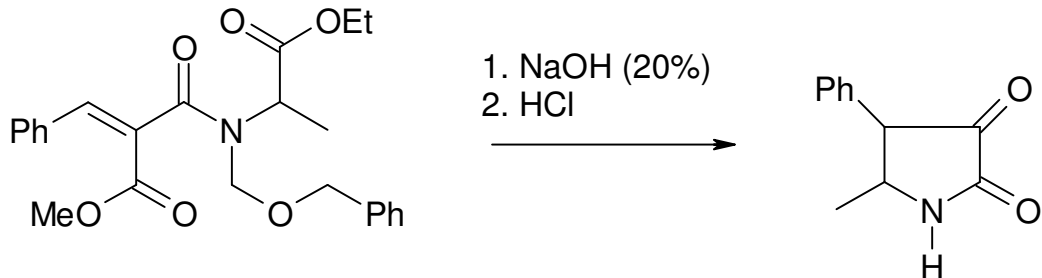


Реакция 1,4,5-триароил-пиррол-2,3-дионов с активированными алкенами приводит к образованию 6-алкокси-7а-ароил-1,4-диарил-7,7а-дигидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3(1*H*,6*H*)-дионов [58-60].

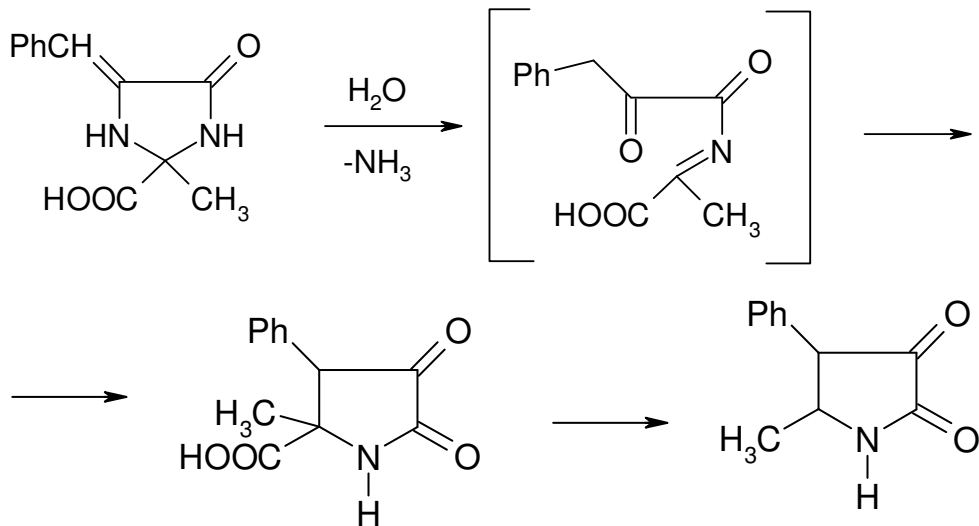


### 1.1.7. Другие методы

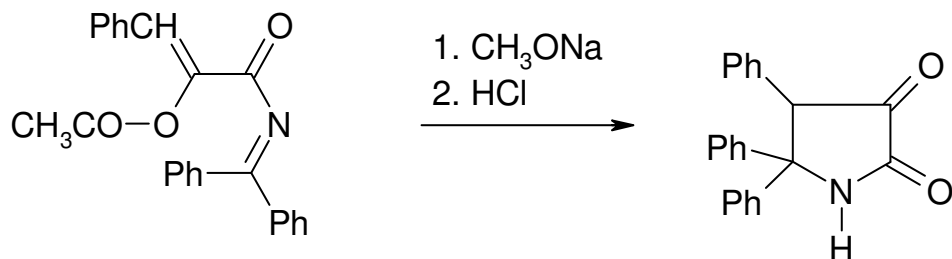
При циклизации эфиров *N*-замещенных  $\alpha$ -аминокислот, например *N*-( $\alpha$ -ацетоксициннамоил)-*N*-бензилокси-*D,L*-аланина, получают тетрагидропиррол-2,3-дионы свободные от заместителей в 1 положении гетероцикла [61].



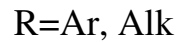
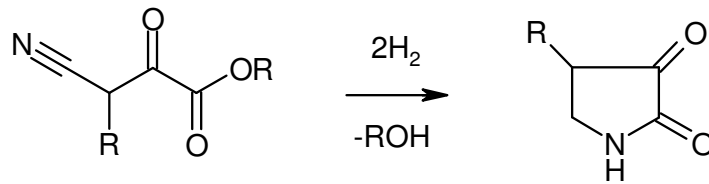
Если использовать аммиак вместо едкого натра, то реакция идет в 2 стадии. Сначала образуется 5-бензилиден-2-метил-4-оксо-2-имидазолкарбоновая кислота, которая затем в щелочной среде перегруппировывается в пирролдион [61].



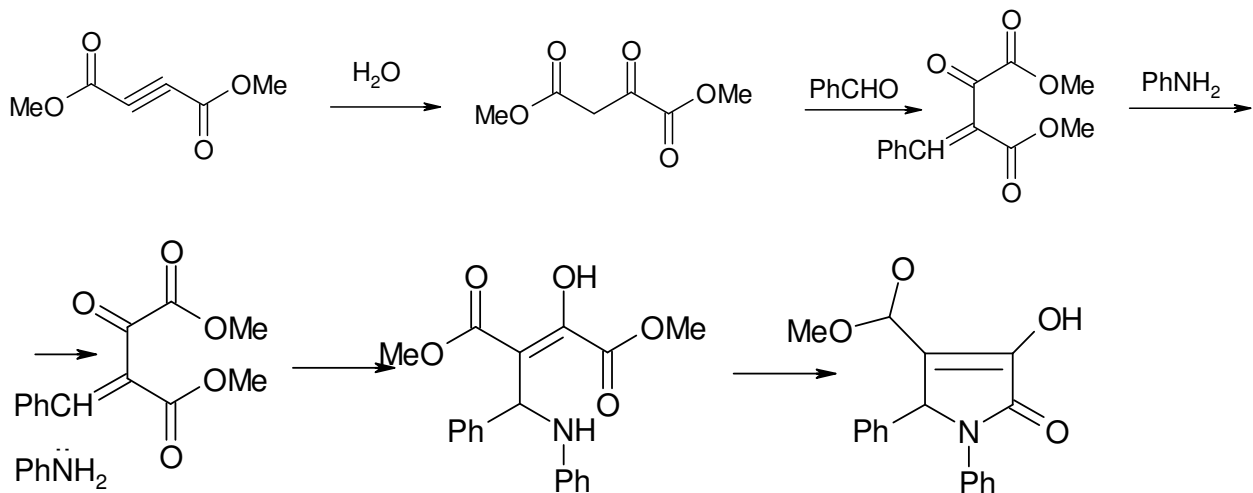
4,5,5-Трифенил-пиррол-2,3-дион образуется при взаимодействии *N*-(2-ацетоксициннамоил)-1,1-дифенилметиленамина с метилатом натрия в метаноле с последующим подкислением [61].



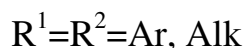
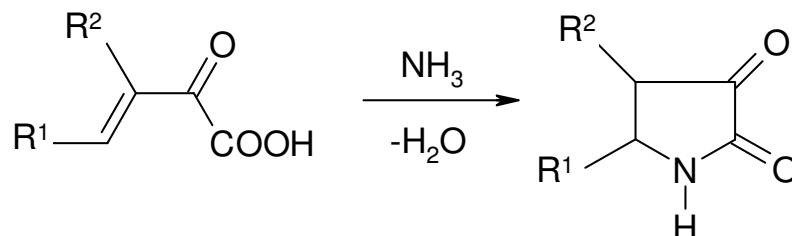
При восстановлении эфиров цианопировиноградных кислот образование тетрагидропиррол-2,3-дионов происходит через образование 4-амино-2-оксобутановых кислот [62].



Получение 1,5-диарил-4-метоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов при взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и азометинам проходит в 2 стадии. Сначала исходный эфир превращается в диметилноксалилацетат, затем происходит образование тетрагидропиррол-2,3-диона [63].



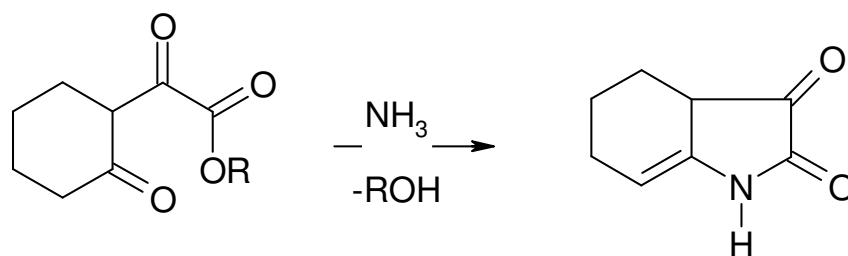
По такому же пути протекает реакция взаимодействия аммиака и аминов с эфирами 2-оксо-3-бутеновых кислот [64,65].



Также известен способ получения производных тетрагидропиррол-2,3-дионов при циклизации 2-этоксалилциклогексанона под действием аммиака.

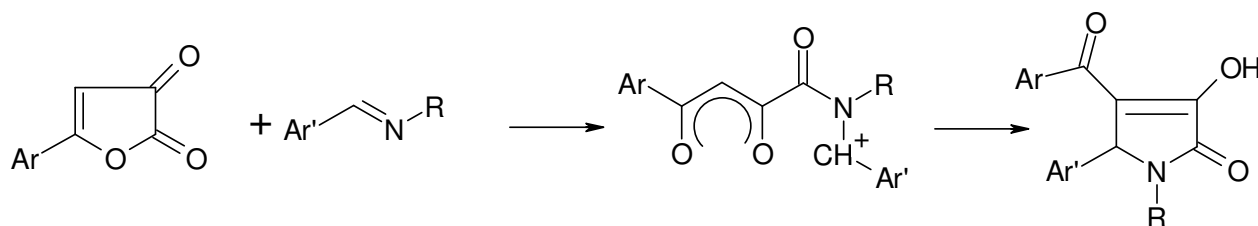


Полученное соединение существует в виде дигидро-2,3-пирролдионового цикла конденсированного с циклогексановым циклом [66].

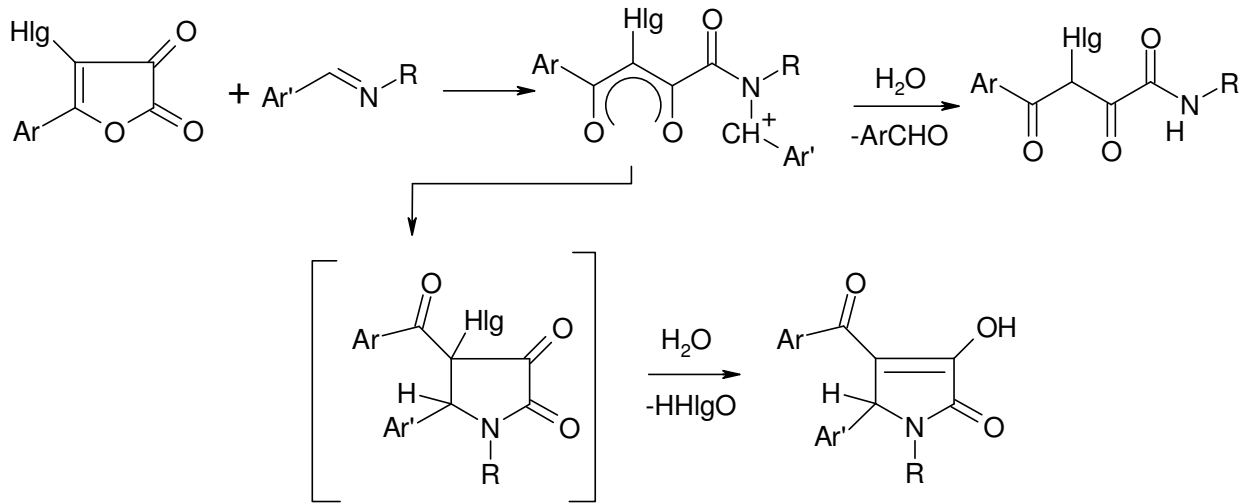


В результате реакции циклоприсоединения с участием 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов образуются конденсированные соединения, содержащие ядро тетрагидро-2,3-пирролдиона.

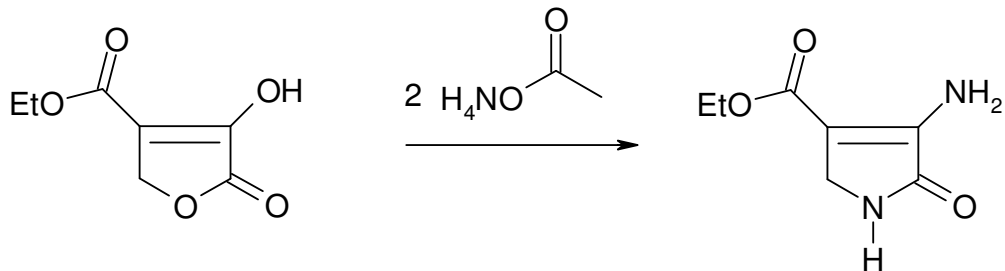
Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с замещенными арилиденанилидами приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата, который затем превращается в 5-арил-4-бензоилтетрагидропиррол-2,3-дион [67,68].



В результате сплавления 5-арил-4-галоген-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с замещенными ариленами образуются 1-замещенные 5-арил-4-бензоилтетрагидропиррол-2,3-дионы. В присутствии влаги происходит отщепление молекулы альдегида и образуется амид 2,4-диоксобутановой кислоты [69].

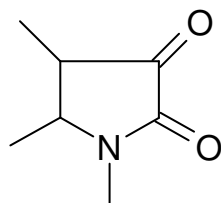


Еще один способ получения 4-алкоксикарбонилзамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов – рециклизация аналогичных тетрагидрофурандионов. Реакция 3-гидрокси-4-этоксикарбонил-2,5-дигидрофуран-2-она с ацетатом аммония при 120-130 °С приводит к образованию 3-амино-4-этоксикарбонил-2,5-дигидропиррол-2-она [70].

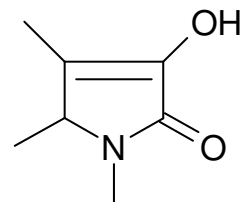


## 1.2. Строение и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

Согласно полученным данным тетрагидропиррол-2,3-дионы существуют в виде двух изомерных форм: кетонной А и енольной В.



А



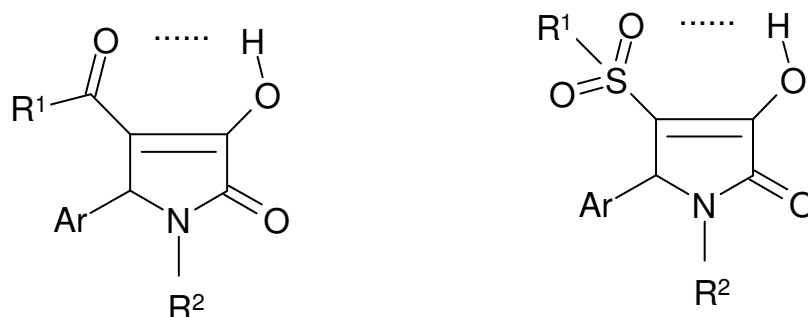
В

В зависимости от заместителей преобладает та или иная форма. Кетонная форма характерна для тетрагидропиррол-2,3-дионов, которые не имеют

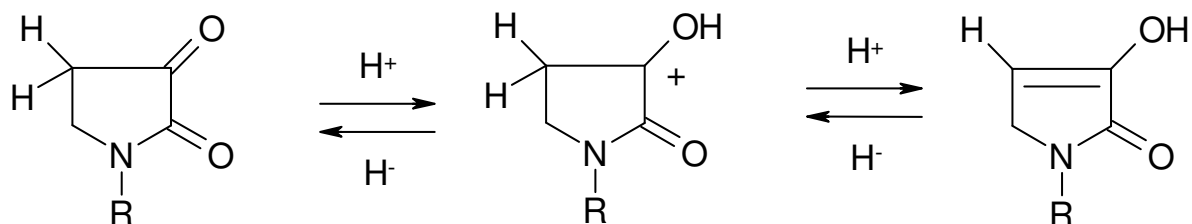
заместителей в 4 положении [5,6,57] и 4,4-дизамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы.

Если в 4 положении находится электроноакцепторный заместитель, то тетрагидропиррол-2,3-дион существует преимущественно как енольный изомер. Устойчивость енольной формы объясняется существованием внутримолекулярной водородной связи, которая, по-видимому, реализуется в 4-ацил и в 4-метил(арил)сульфонилтетрагидропиррол-2,3-дионах [6,7].

Значительное влияние на структуру 4-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов оказывают заместители в 1 и 5 положениях.



На таутомерную форму 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов влияют характер заместителей и кислотно-основный катализ. Относительный кинетический вклад кислотного и основного катализа в реакции енолизации сильно зависит от природы соединения. Для кислых растворов соответствует следующая схема:



В УФ спектрах 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов волновой максимум поглощения наблюдается в области 274-276 нм, что вероятно объясняется сопряженными карбонильными хромофорами. У 4-ацил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов максимум наблюдается в области 357-364 нм [6].

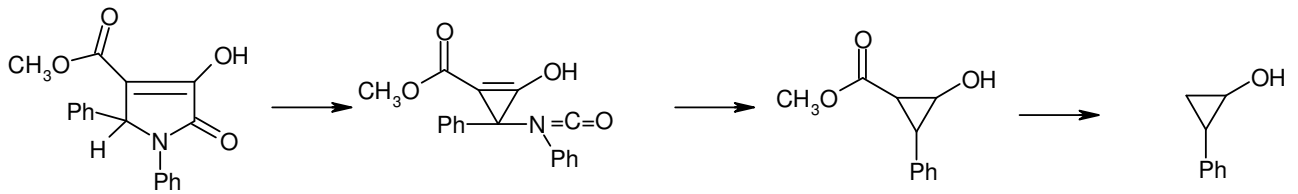
В ИК спектрах наличие двух полос поглощения, которые связаны с валентными колебаниями лактамного и кетонного карбонила при 1760-1770 и 1703-1710  $\text{см}^{-1}$ , говорит о существовании тетрагидропиррол-2,3-диона в кетонной форме. Если образуется енольная форма, то полоса поглощения лактамного карбонила смещается в область 1703-1710  $\text{см}^{-1}$  и появляется интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3489-3490  $\text{см}^{-1}$ .

Если в 4 положении есть один заместитель, то тетрагидропиррол-2,3-дионы принимают енольную форму. В ИК спектрах этих соединений наблюдаются полосы поглощения лактамного карбонила при 1680-1710  $\text{см}^{-1}$ , полоса поглощения двойной связи при 1630-1645  $\text{см}^{-1}$  и интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3120-3290  $\text{см}^{-1}$ .

При наличии в 4 положении ацильного заместителя полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи наблюдается при 1620-1650  $\text{см}^{-1}$  [10,11,15]. Характер заместителей не только в 4 положении влияет на положение полос поглощения функциональных групп, но и в 1,5 положении гетероцикла. Очевидно, смещение полос поглощения лактамной карбонильной группы в более высокочастотную область наблюдается при электроноакцепторных заместителях, донорные заместители дают обратный эффект.

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах тетрагидропиррол-2,3-дионов наиболее специфическим является сигнал метинового протона в 5 положении гетероцикла, на который влияет характер заместителя в 1 положении. Например, алкильные заместители в 1 положении смещают сигнал протона до 5,5 м.д. Это смещение практически не зависит от длины алкильной цепочки и ее разветвленности [10-13]. При наличии в 1 положении арильного или гетерильного заместителей смещают сигнал метинового протона в область 6,90 м.д. [15,16,19].

В масс-спектрах тетрагидропиррол-2,3-дионов в связи с отщеплением остатка арилизотиоцианата постоянно присутствует достаточно интенсивный пик молекулярного иона [23].



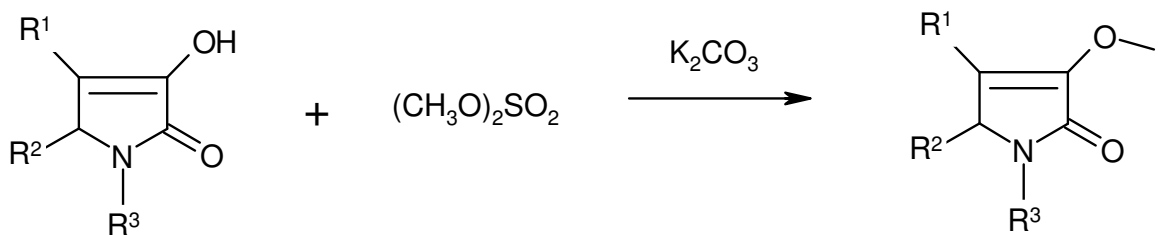
### 1.3. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

Наиболее активным электрофильным центром в тетрагидропиррол-2,3-дионах является атом углерода карбонильной группы в 3 положении гетероцикла. Большая часть нуклеофильных реагентов атакуют его. Лактамная карбонильная группа подвергается атаке нуклеофилов гораздо реже.

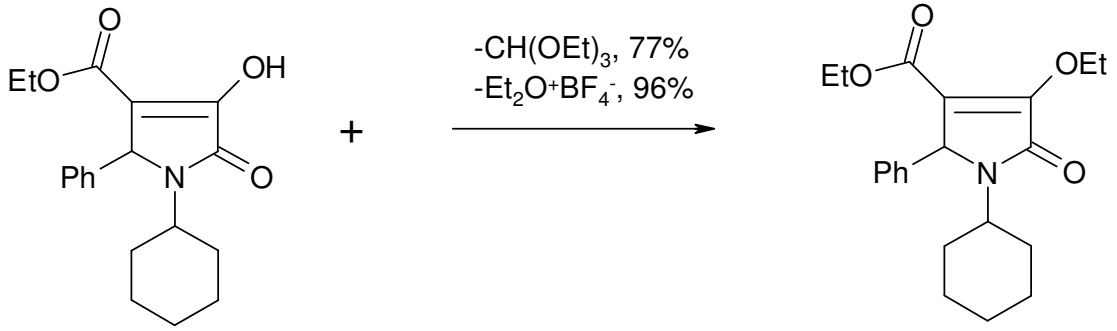
Тетрагидропиррол-2,3-дионы, которые не имеют заместителей в 4 положении гетероцикла, вступают в реакции конденсации и замещения с участием метиленовой группы. Так же они подвержены реакциям окисления.

#### 1.3.1. Реакции алкилирования

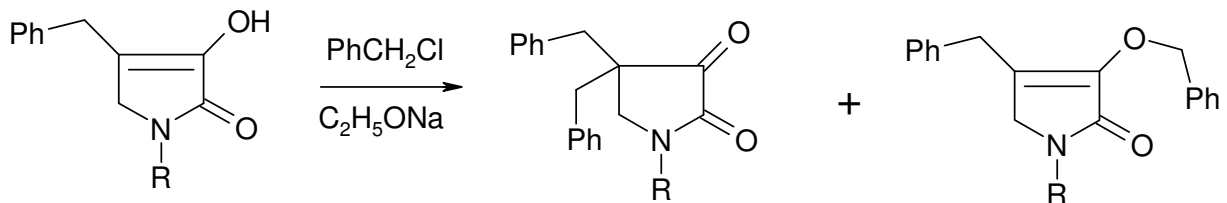
Наиболее распространенными алкилирующими агентами являются галоидные алкилы, алкены, спирты и диалкилсульфаты. Диметилсульфат в присутствии карбоната калия алкилирует тетрагидропиррол-2,3-дионы по енольному гидроксилу с образованием 1,4,5-тризамещенных 3-метокси-2,5-дигидропиррол-2-онов [2].



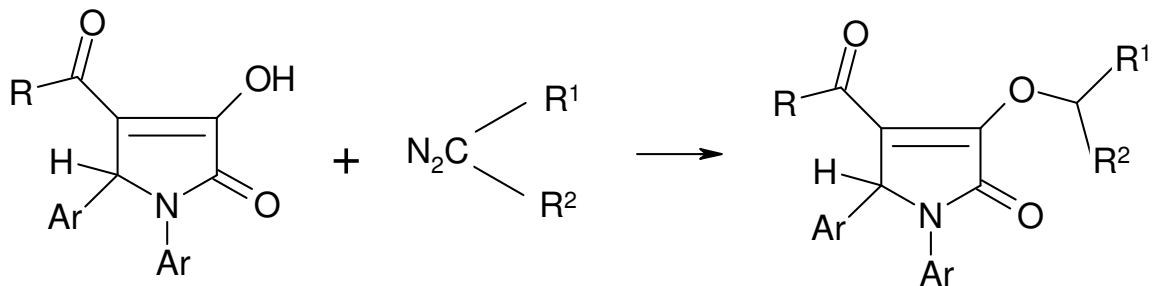
Для ввода этильной группы возможно использование эфира трехфтористого бора или этилового эфира *орто*-муравьиной кислоты [71].



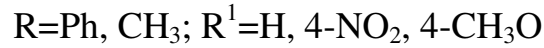
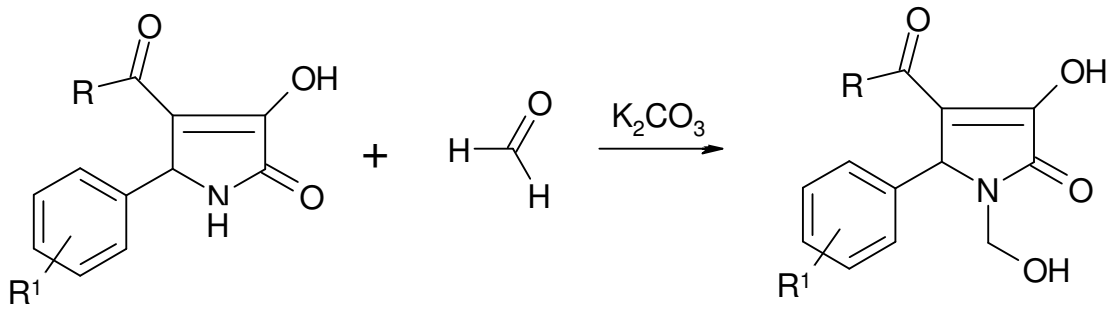
При нагревании 4-бензилтетрагидропиррол-2,3-диона в токе азота с хлористым бензилом в присутствии этилата натрия образуются продукты *C*- и *O*-алкилирования в соотношении 1:3 [72].



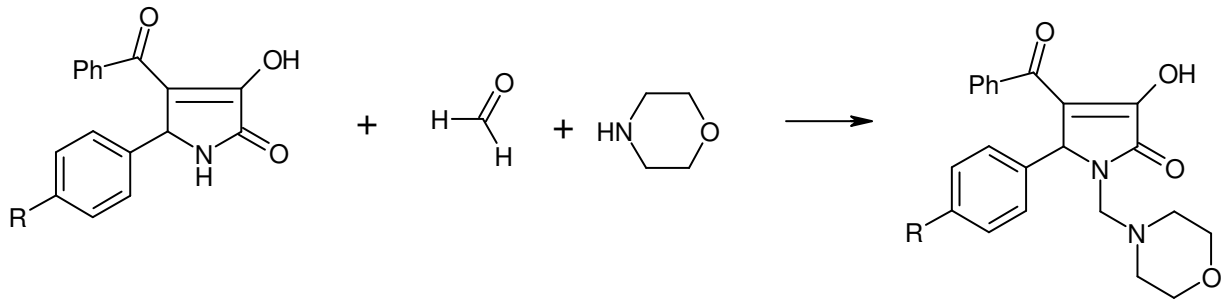
При действии на енолизированные тетрагидропиррол-2,3-дионы алифатическими диазосоединениями реакция алкилирования протекает еще легче [44,73].



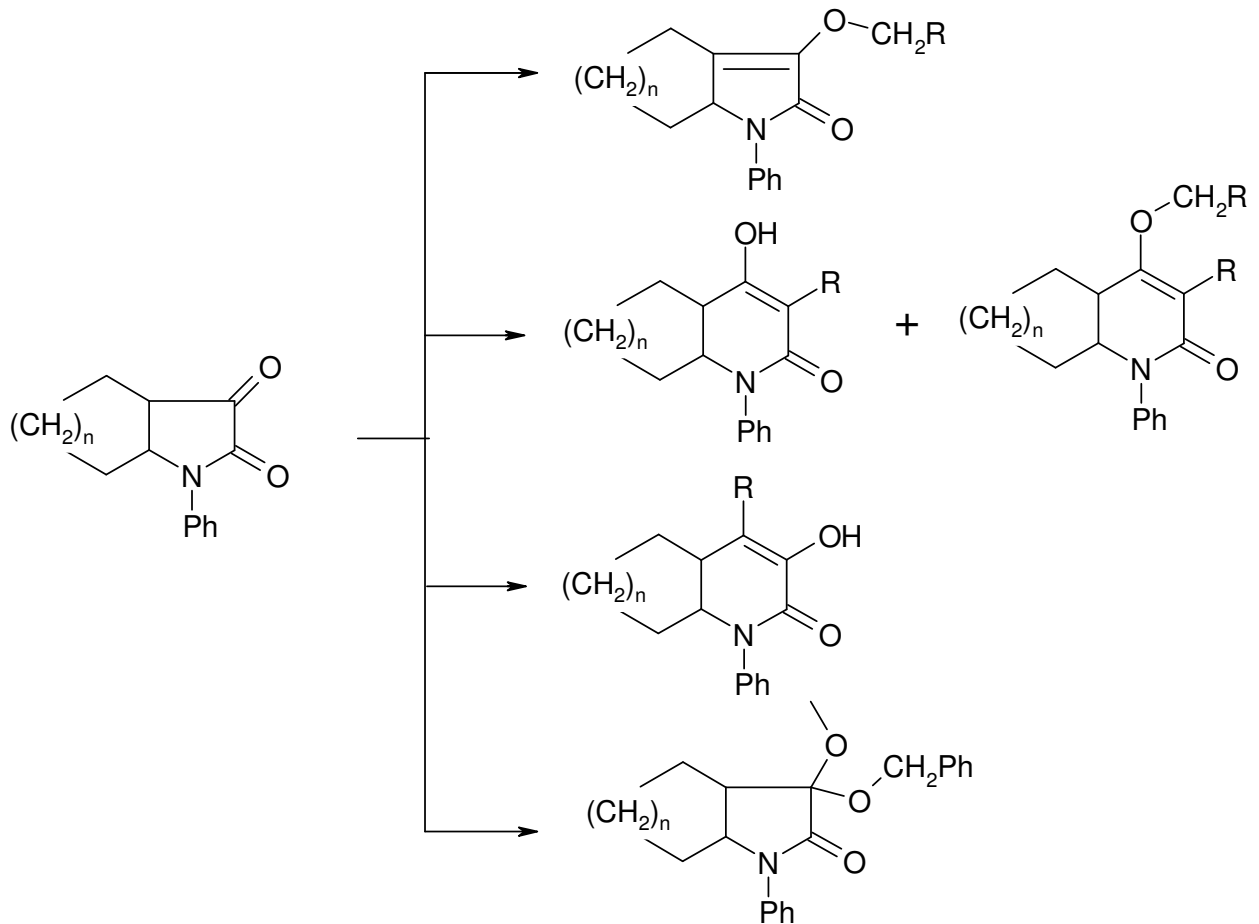
Тетрагидропиррол-2,3-дионы, которые не имеют заместителя в 1 положении, могут подвергаться алкилированию по этой аминогруппе с образованием соответствующих продуктов. Так, при нагревании эквимольных количеств 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов и формальдегида в присутствии карбоната калия (основания) с последующей обработкой HCl, образуются 1-гидроксиметилпроизводные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [73].



По такому же принципу протекает реакция 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с формальдегидом и морфолином. Образуются 5-арил-4-бензоил-1-морфолилметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [23].



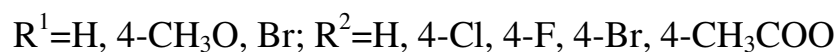
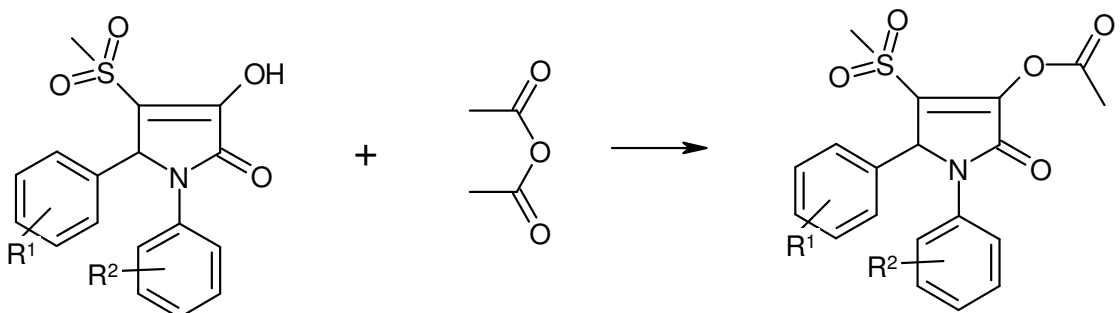
При взаимодействии diazometана и diaзоэтана с 4,5-полиметиленидентетрагидропиррол-2,3-дионами образуются эфиры енольной формы изомерные 5,6-полиметиленигидроксипиридоны и их эфиры. В присутствии метанола образуются ацетали [23].



### 1.3.2 Реакции ацилирования

Ацилирование проводят с использованием ангидридов [2,8,74,75], хлорангидридов [2,8,74], кетонов [76] в присутствии ацетата натрия или пиридина.

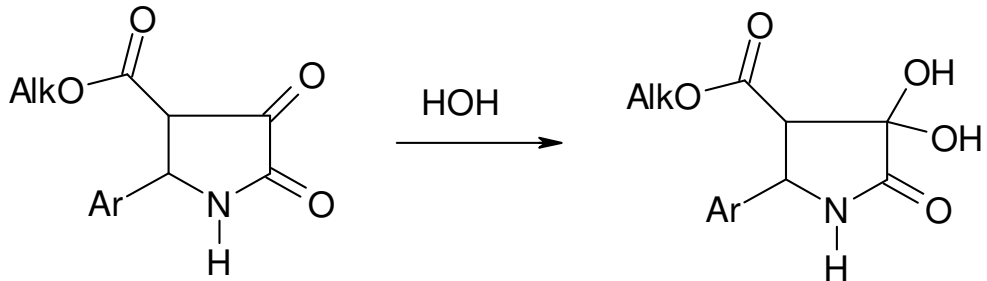
Ацилирование 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов избытком уксусного ангидрида при комнатной температуре приводит к соответствующим 3-ацетоксипроизводным [24].



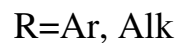
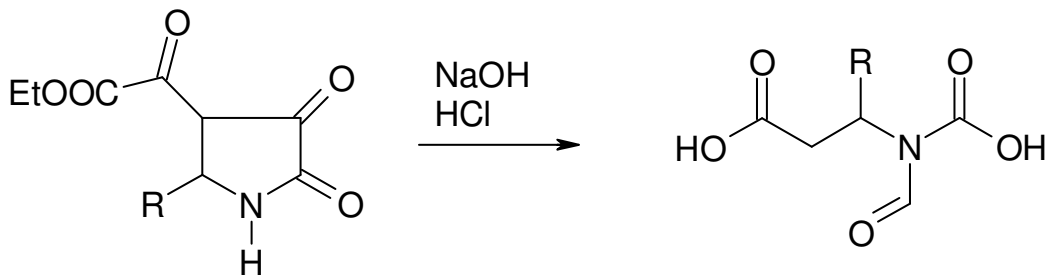


### 1.3.3. Реакции с моноклеофилами

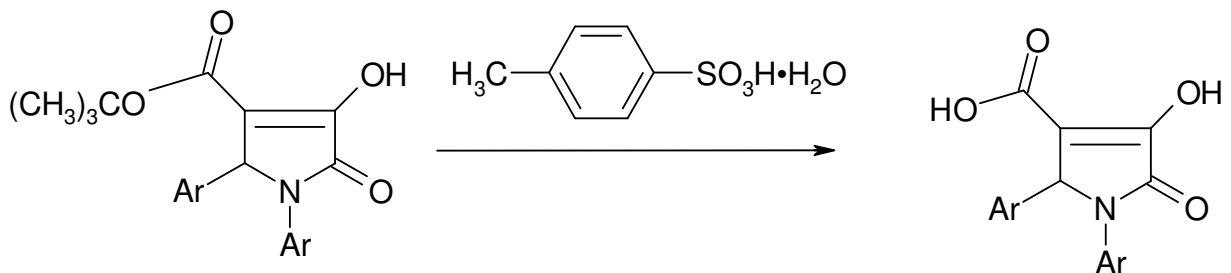
При присоединении к тетрагидропиррол-2,3-дионам воды образуются неустойчивые 3,3-дио́лы [77].



Раскрытие цикла 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов происходит под действием сильных оснований. Например, 1,5-дизамещенные 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы при нагревании с раствором щелочи дают 3-замещенные N-оксалил-3-аминопропановые кислоты [78].

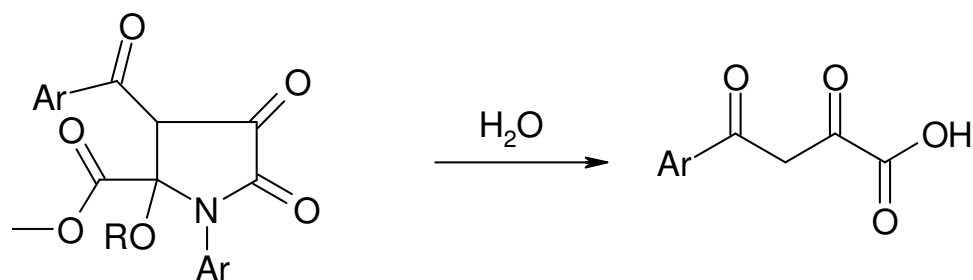


В мягких условиях, при кратковременном кипячении в бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты происходит гидролиз 1,5-диарил-4-*трет*-бутоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов. В результате реакции образуются 1,5-диарил-4-карбокси-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [79].



Две ацильные группы в 4 и 5 положениях, обладающие электроакцепторным эффектом, способствуют легкому гидролизу до

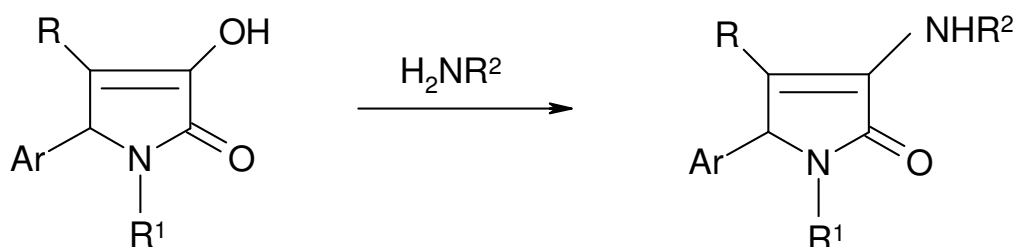
ароилпировиноградных кислот соответствующих тетрагидропиррол-2,3-дионов [80].



Хорошо известны реакции тетрагидропиррол-2,3-дионов с аминами. Существует зависимость реакционной способности енолизированной карбонильной группы в 3 положении гетероцикла от характера заместителей в исходном гетероцикле и амине [6,7,24,35].

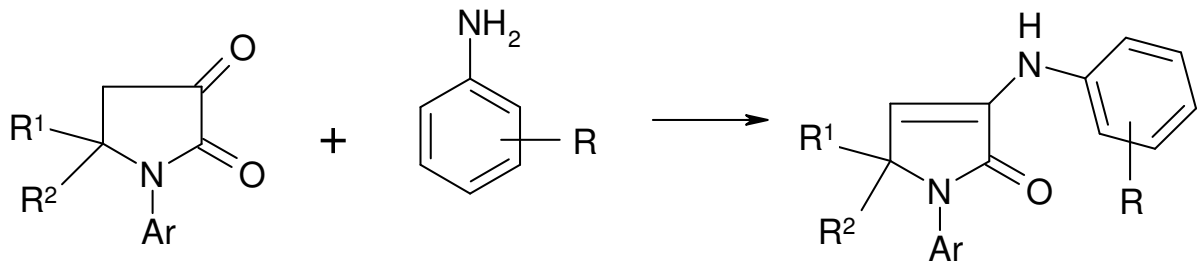
Замещение атома кислорода карбонильной группы в 3 положении протекает легче если в *para*-положении арильного заместителя находится электроноакцепторный заместитель, а в молекуле амина- электронодонорный [24].

Тетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие в положении 4 электроноакцепторные заместители также вступают в реакцию с ароматическими аминами. 1-Замещенные 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионы с этоксикарбонильной, ароильной или арилсульфонильной группами в 4 положении реагируют с алифатическими, ароматическими аминами, аммиаком и ацетатом аммония с образованием соответствующих 3-замещенных [6,7,24,35].



$R = \text{COOEt}, \text{ArSO}_2, \text{ArCO}, \text{Br}; R^1 = \text{Ar}, \text{EtOAlk}, \text{PrOAlk}, \text{PrN}(\text{Bu})_2, -\text{AlkCOOH}, \text{Het-}$   
 $\text{Alk-}; R^2 = \text{H}, \text{Ar}, \text{Alk}, -\text{EtOH}$

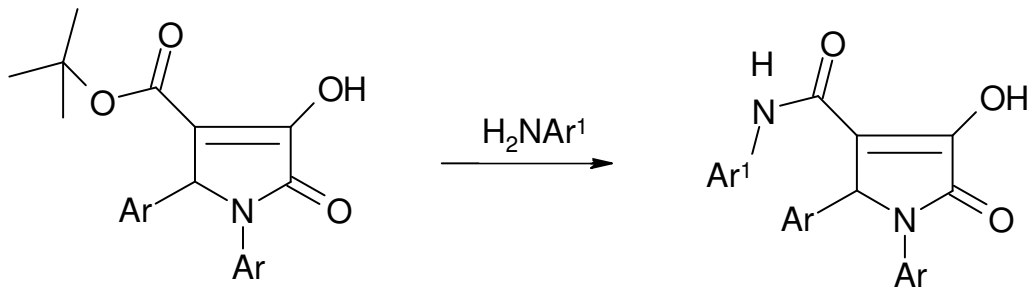
В случае 4-незамещенных 1,5-диарил- и 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионов реакция протекает с образованием 3-ариламинопроизводных [24,81].



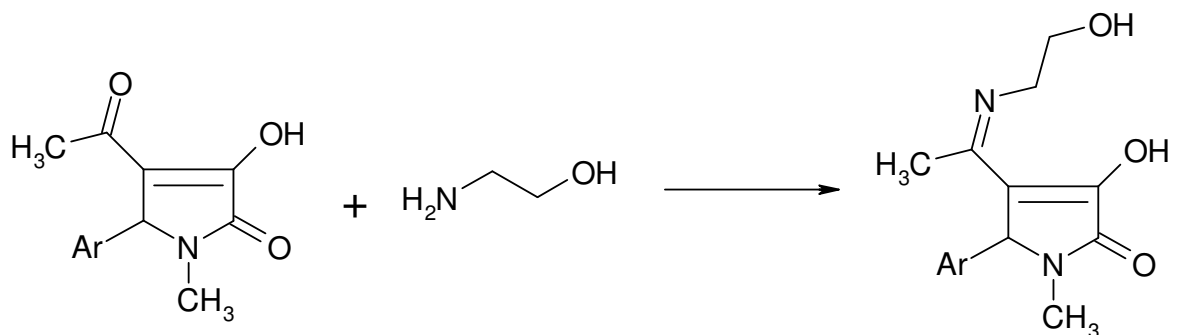
$R^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{Ar}, \text{EtCOOH}$ ;  $R = 3\text{-OCH}_3, 3\text{-OH}, 4\text{-OH}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 3\text{-COOH}, 4\text{-COOH}, 5\text{-COOH}, 4\text{-CONH}_2, 2\text{-CONH}_2, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2, 3\text{-CF}_3$

4-Незамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы находятся преимущественно в кетонной форме, вследствие этого они легче реагируют с ароматическими аминами, чем 4-ароилпроизводные.

В тоже время 4-*трет*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионы взаимодействуют с ароматическими аминами с образованием N,1,5-триарил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоксамидов. Вероятно, это происходит из-за легко уходящей *трет*-бутильной группы [79].

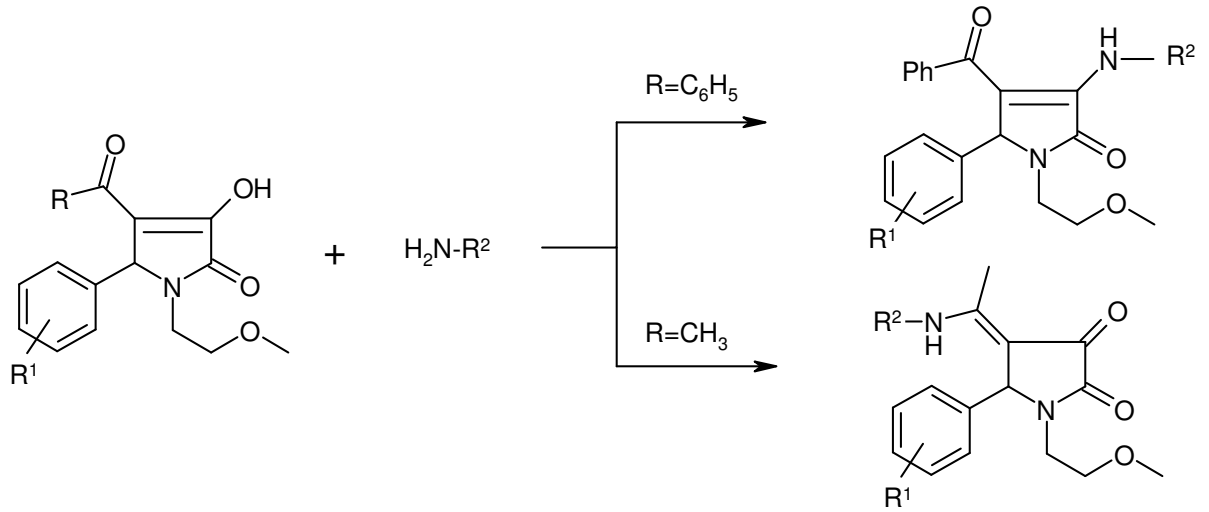


При взаимодействии 1-метил-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с этаноламином реакция протекает по карбонильной группе боковой цепи с образованием соответствующих 2-гидроксиэтиламинопроизводных [82].



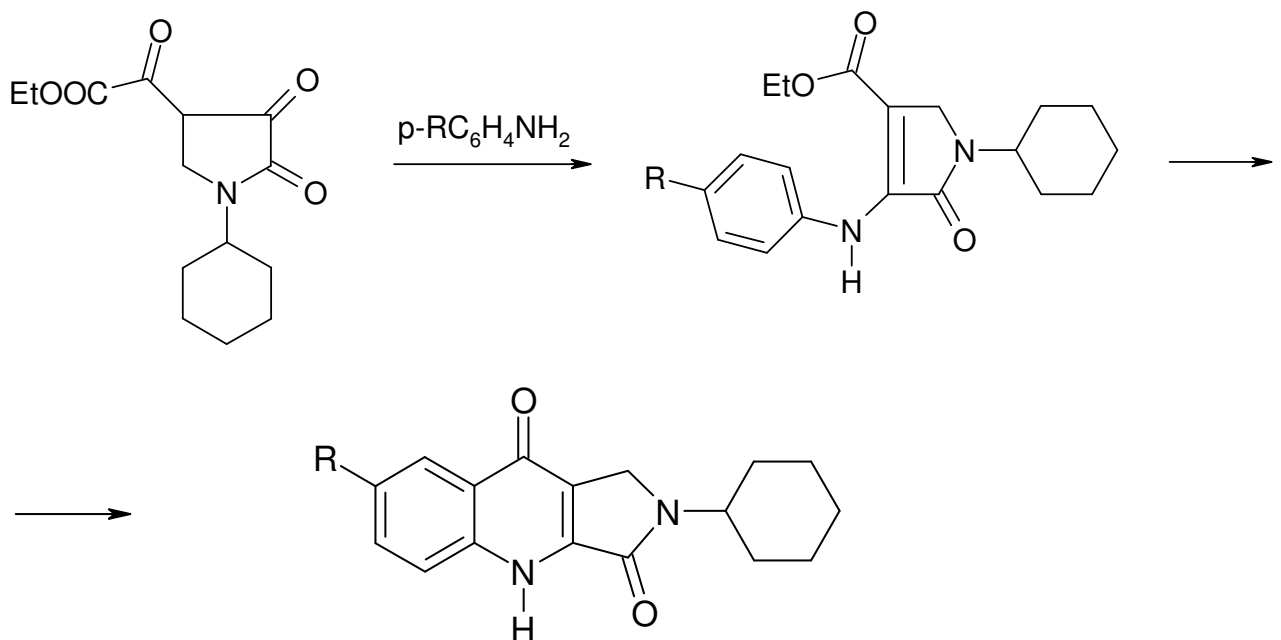
Было исследовано взаимодействие 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами. В результате реакции

получились 5-арил-4-бензоил-3-ариламино-1-(2-метоксиэтил)-3-пирролин-2-оны. Однако, если в 4 положении имеется ацетильная группа, то реакция протекает по карбонильной группе боковой цепи [83].



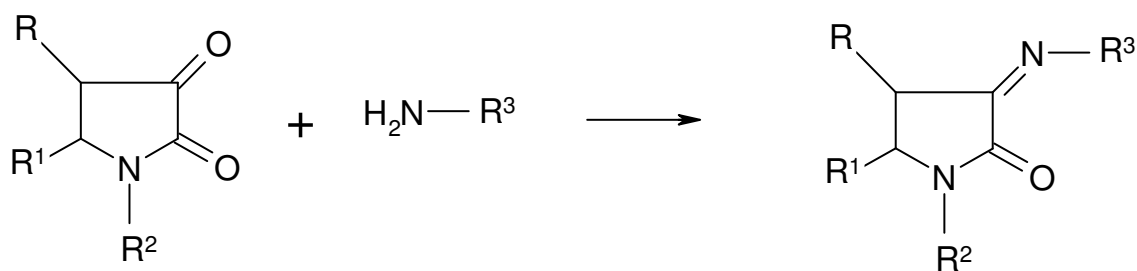
$R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 3\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_2\text{OH}$

Некоторые ариламинопредшественники циклизуются с образованием конденсированных систем гетероциклов [84,85]. Так, взаимодействие 1-циклогексил-4-этоксикарбонил-2,3-диона с *para*-замещенными ароматическими аминами в присутствии муравьиной кислоты приводит к 3-ариламинопредшественникам, которые в дальнейшем циклизуются в пирроло[3,4-*b*]хинолины при 250 °C [86].

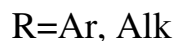
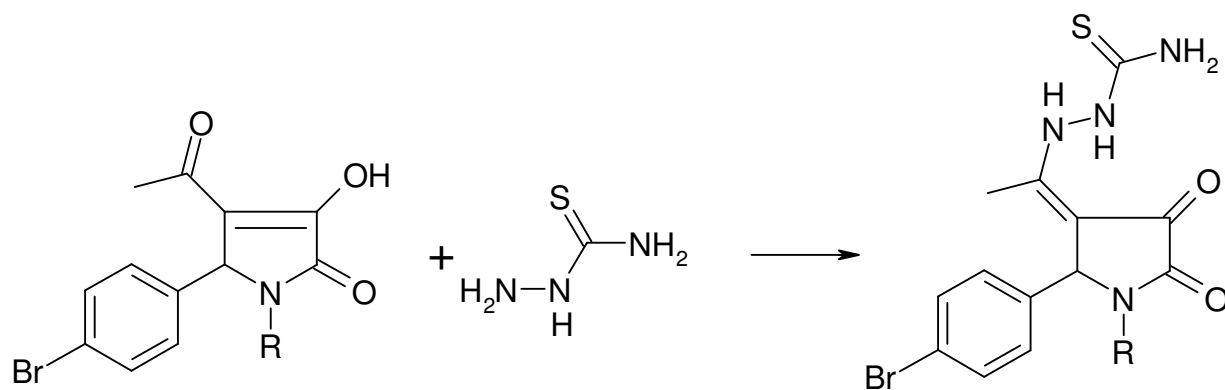


### 1.3.4. Реакции с бинуклеофилами

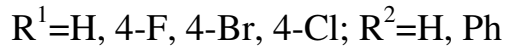
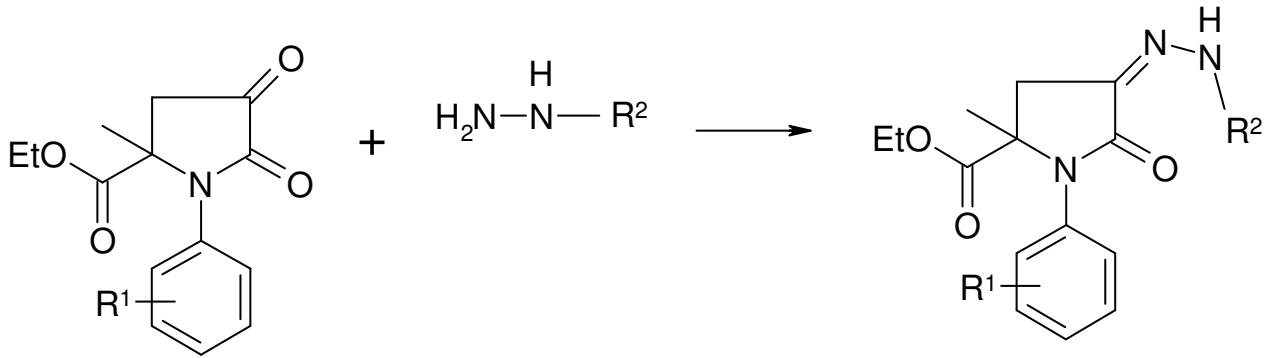
Тетрагидропиррол-2,3-дионы взаимодействуя с бинуклеофилами дают возможность получить конденсированные системы гетероциклов. Сначала происходит атака наиболее нуклеофильным центром реагента атома углерода в 3 положении гетероцикла. Так, взаимодействие тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидроксиламином и тиосемикарбазидом приводит к образованию соответственно 3-оксимов и тиосемикарбазонов [74,87-89].



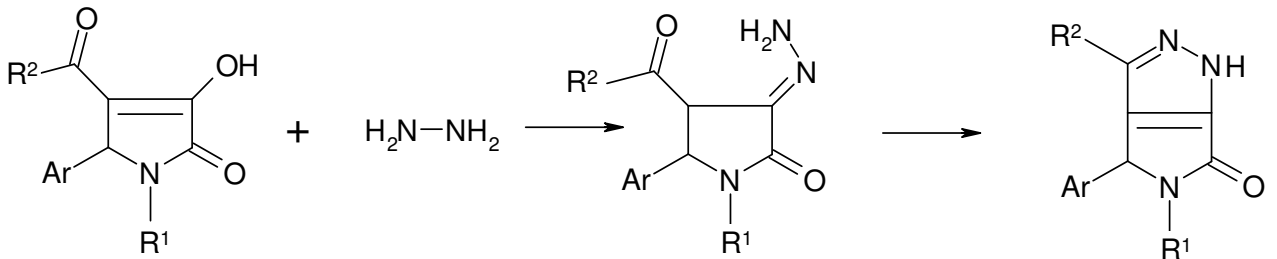
Взаимодействие 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, которые содержат в 1 положении гетероцикла карбоксиалкильный или этоксикарбонилметильный заместители, протекает с тиосемикарбазидом по карбонильной группе в 4 положении с образованием 1-замещенных 5-арил-4-(1-аминотиокарбонилгидрозиноэтилиден)тетрагидропиррол-2,3-дионов [24].



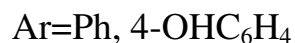
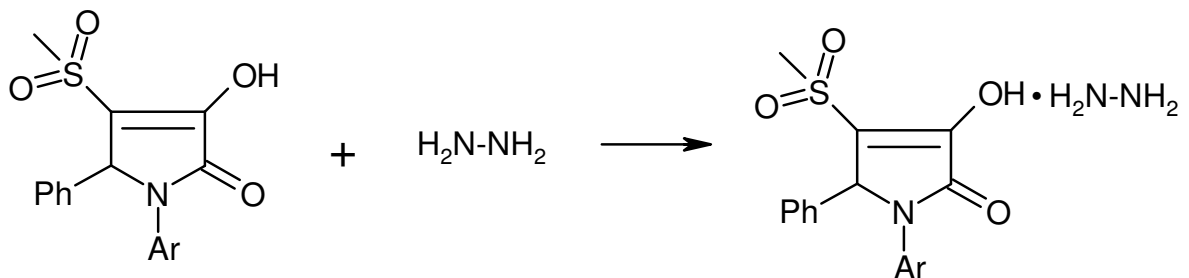
При взаимодействии 5-ароил-, 5-этоксикарбонил-, 5-арилсульфонил- и 5-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидразином образуются 3-гидразоны [6,7,24,35].



4-Ароил-, 4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, имеющие в 1 положении алкильные, гетерильные заместители, остатки аминокислот и атом водорода, взаимодействуют с гидразином при кипячении с уксусной кислоте с образованием 3,4,5-тризамещенных пирроло[3,4-с]пиразол-6-онов [6,24].

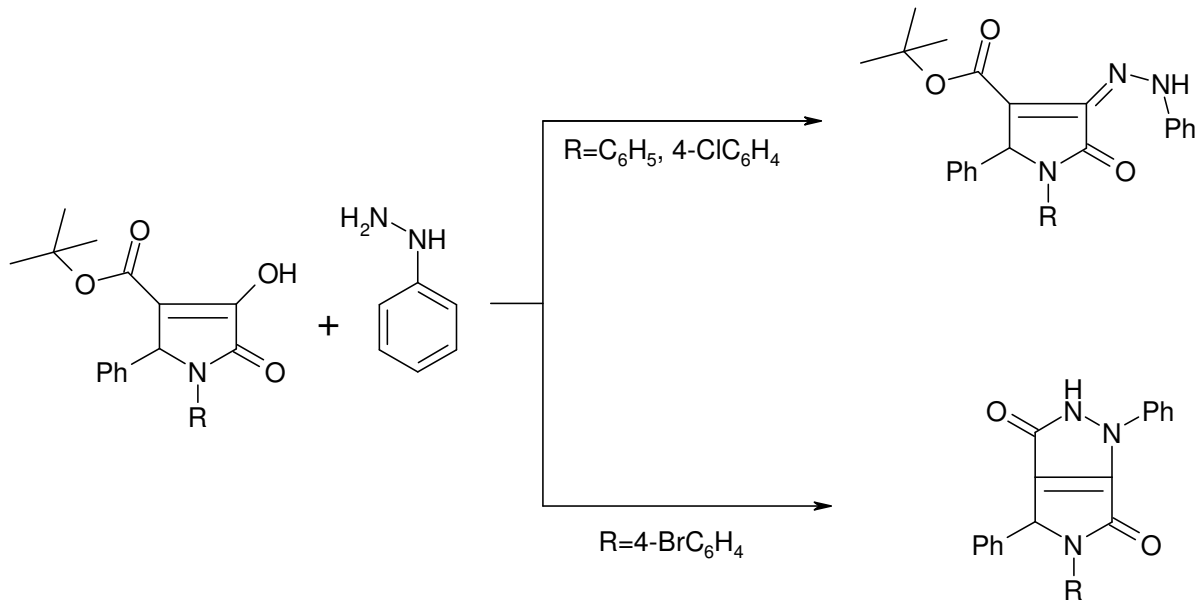


При взаимодействии 1-арил-5-фенил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с 50 % гидразингидратом в диоксане образуются соли. Это, по-видимому, связано с кислыми свойствами енольного гидроксила в 3 положении гетероцикла, за счет сильных электроноакцепторных свойств сульфонильной группы [24].

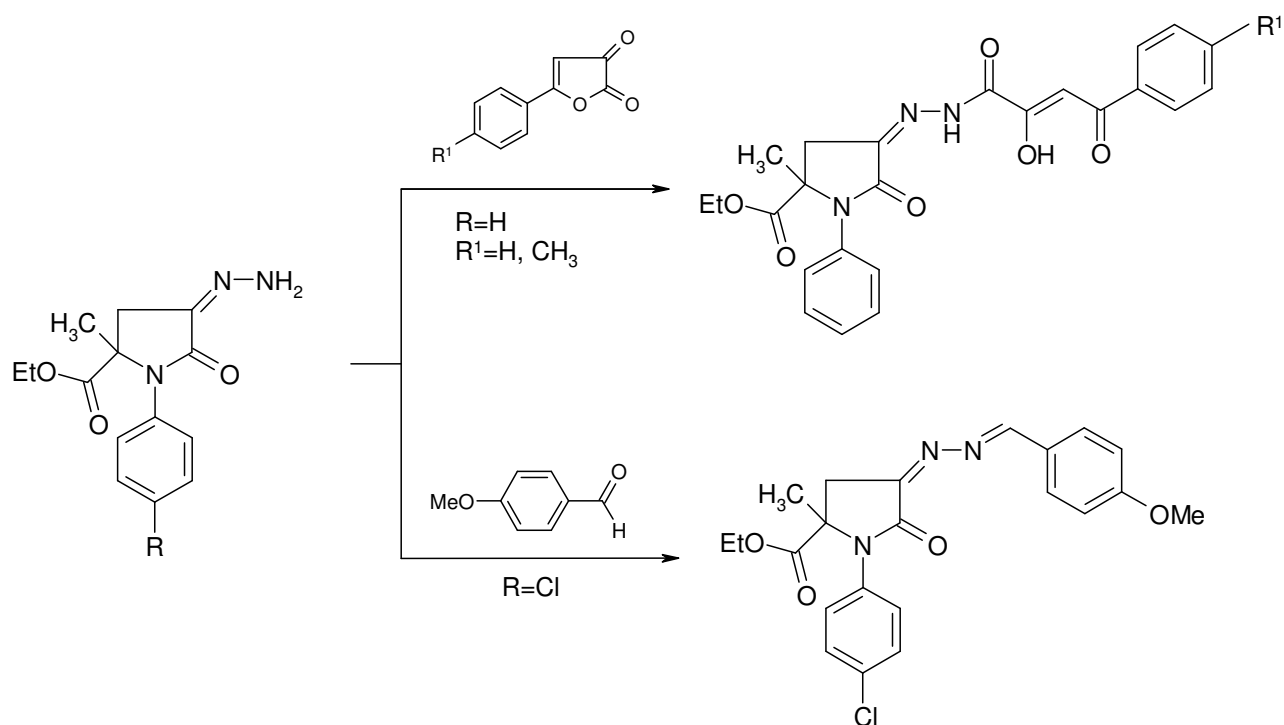


В результате кипячения 4-*tert*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с эквимольным количеством

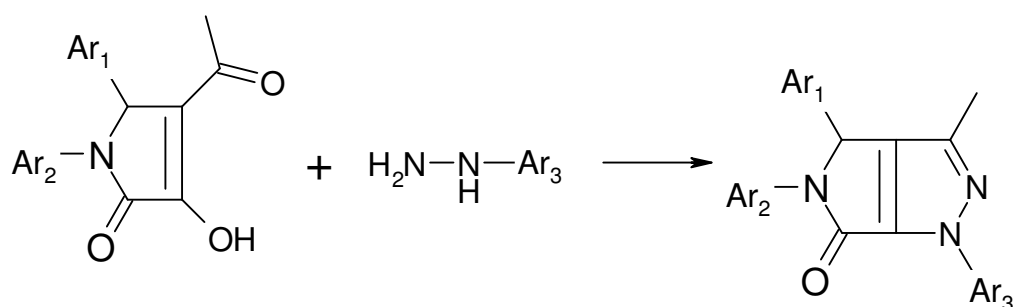
фенилгидразина в толуоле в течении 1-1,5 часов образуются 2 продукта: 3-фенилгидразоны 4-*трет*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов и 1,4-дифенил-5-арил-3,6-диоксо-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразолы [93,94].



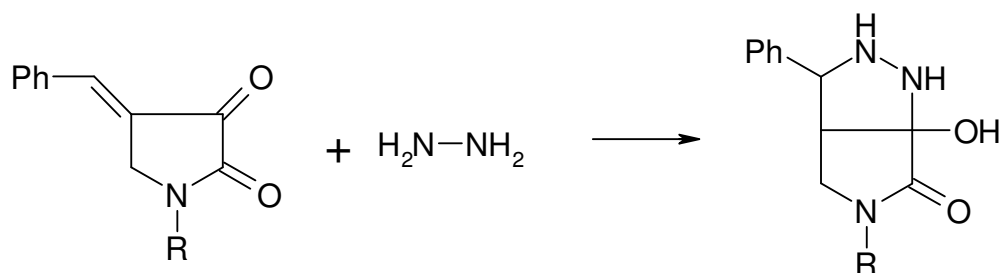
В реакции 3-гидразона 1-фенил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона с 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионами образуются 3-N-ароилпирувоилгидразоны 5-метил-1-фенил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона, а при кипячении 3-гидразона 5-метил-1-(4-хлорфенил)-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона с 4 метоксибензальдегидом образуется 5-метил-3-N-4-метоксибензилиденгидразоно-1-(4-хлорфенил)-5-этоксикарбонил-3-пирролин-2он [95].



На первой стадии взаимодействия 4-ацетил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с арилгидразинами реакция, по-видимому, идет по карбонильной группе ацетильного остатка, о чем свидетельствует образование 1,4,5-триарил-3-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиралов [31].

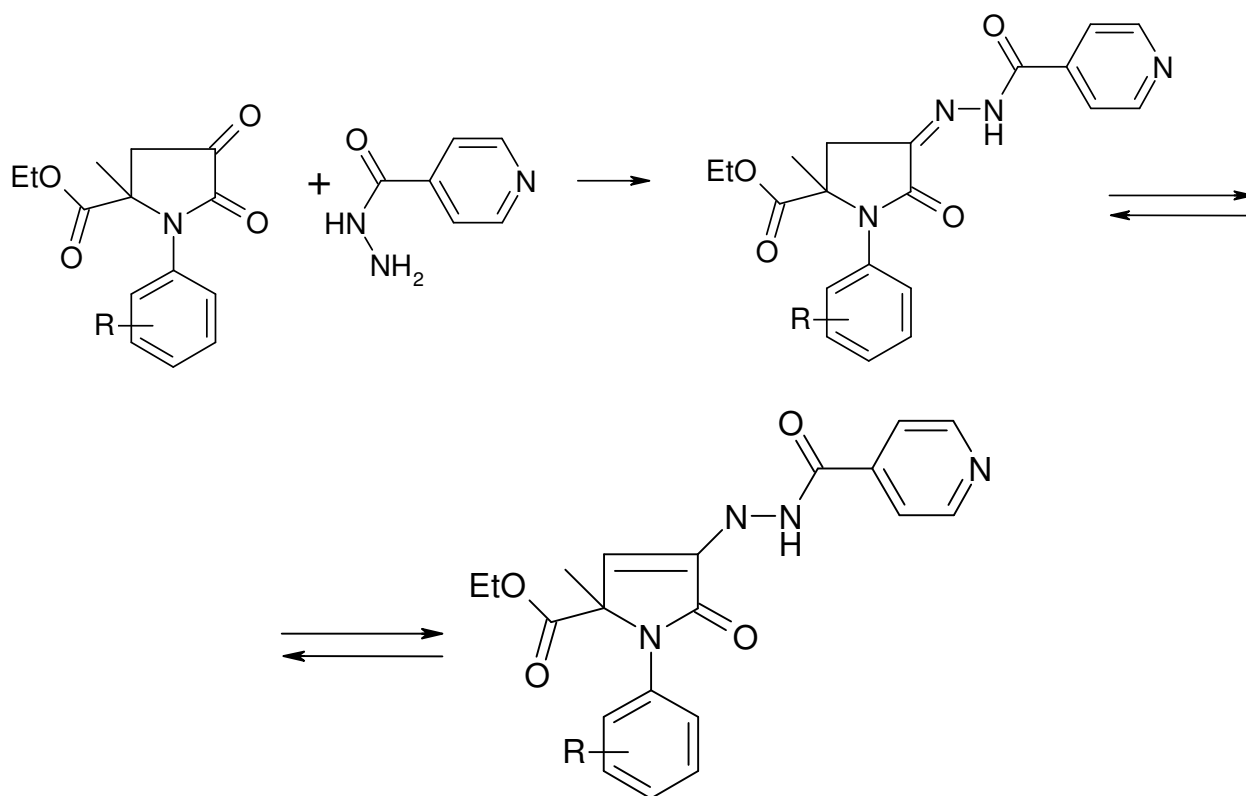


4-Бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие заместитель в 1 положении взаимодействуют с гидразином по системе двойных связей. В результате получают пирролидин[3,4-с]пиразолидины [96].



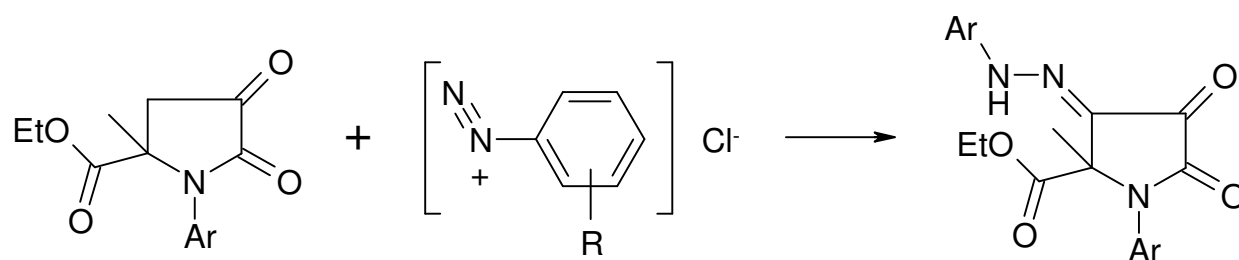


1-Арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионы, не имеющие заместителей в 4 положении, вступают в реакцию с гидразингидратом, фенилгидразином и гидразидами кислот (изоникотиновой, бензойной) с образованием соответствующих 3-гидразонов. Так же, если у атома азота есть ацильный заместитель, то продукты могут существовать как в гидразонной, так и в энгидразинной форме [24,35].

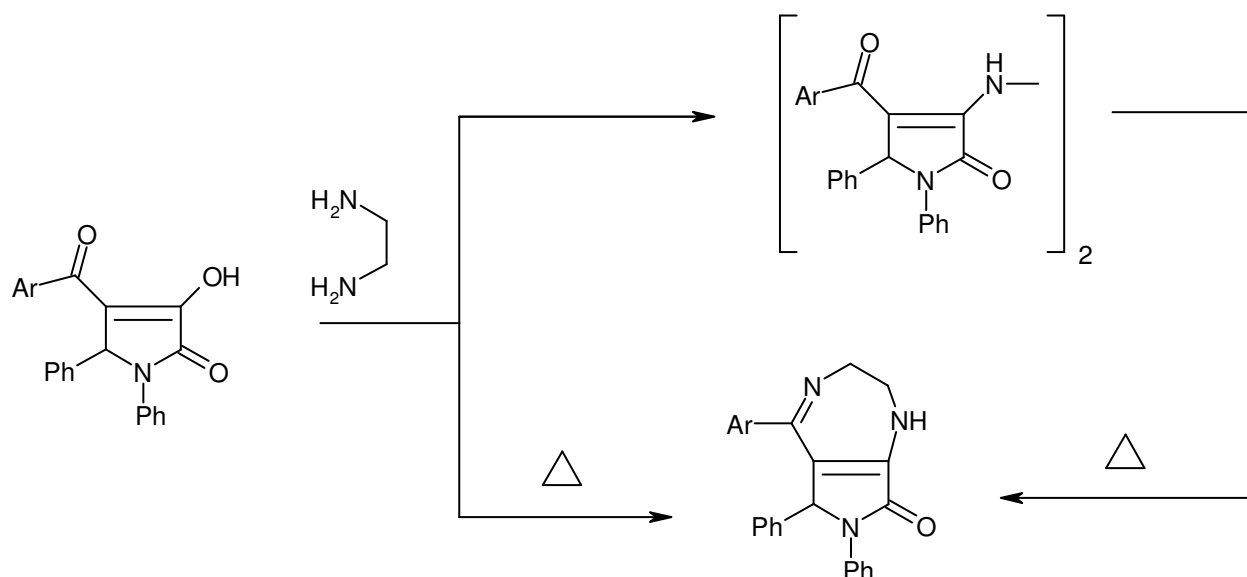


Соотношение интегральных интенсивностей в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H позволяет сделать вывод о том, что 90% соединений находится в гидразонной форме и 10% в энгидразинной. Это может быть связано с электроноакцепторным действием пиридинового цикла [24].

4-Арилгидразоны 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3,4-трионы могут быть получены обработкой соответствующих 4-незамещенных пиррол-2,3-диононов хлористым арильдиазонием [97].

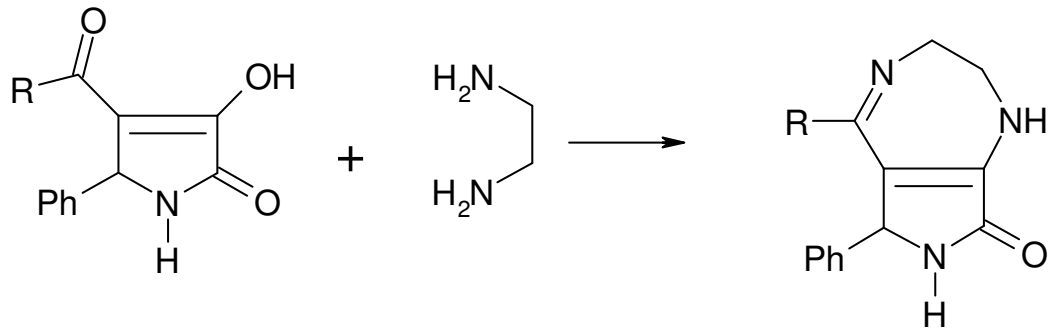


1,5-Дифенил-4-ароилтетрагидропиррол-2,3-дионы взаимодействуют с этилендиамином с образованием NN'-ди(4-ароил-1,5-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-он-3-ил)этилендиаминов в диоксане при комнатной температуре. Если условия более жесткие, то происходит циклизация и образование 5-арил-6,7-дифенил-8-оксо-6*H*-пирроло[3,4-*f*]-1,4-дiazепины [24].



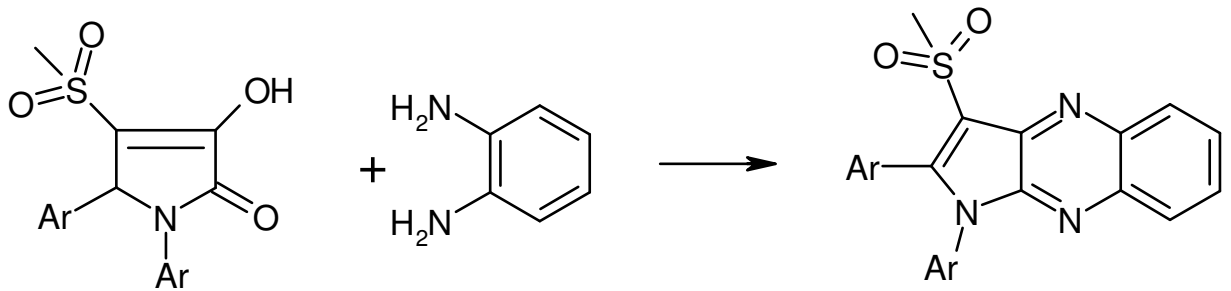
Вероятно, при кипячении сначала образуются дизамещенные NN'-этилендиамины, которые при дальнейшем нагревании циклизуются в пирроло[3,4-*f*]дiazепины [6].

Аналогично протекает реакция 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1*H*-3-пирролин-2-онов с этилендиамином. В результате образуются 5-метил и 5-фенил-8-оксо-6-фенил-6*H*-пирроло[3,4-*f*]1*H*,7*H*-2,3-дигидро-1,4-дiazепины [24].

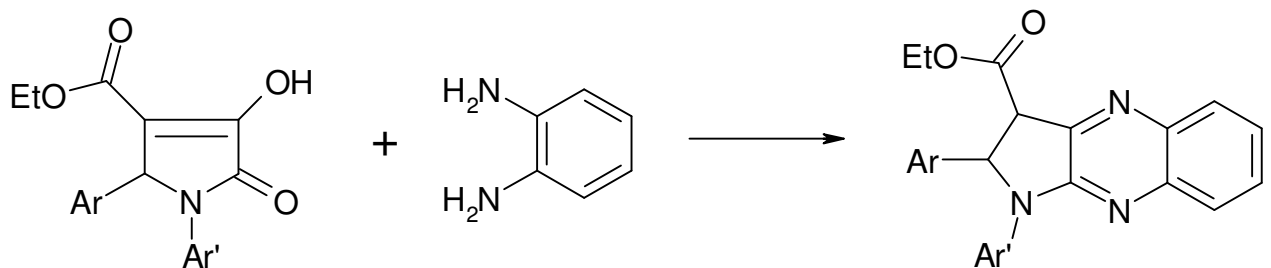


Если в 1 положении имеется гетерильный заместитель, то реакция протекает в более жестких условиях и с меньшим выходом [24].

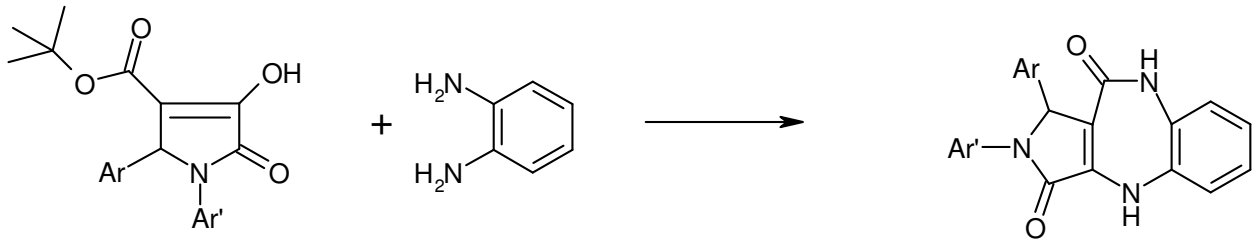
При взаимодействии 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с *o*-фенилендиамином в течении 30 минут образуются 2,3-диарил-4-метилсульфонилпирроло[2,3-*b*]хиноксалины [98-100].



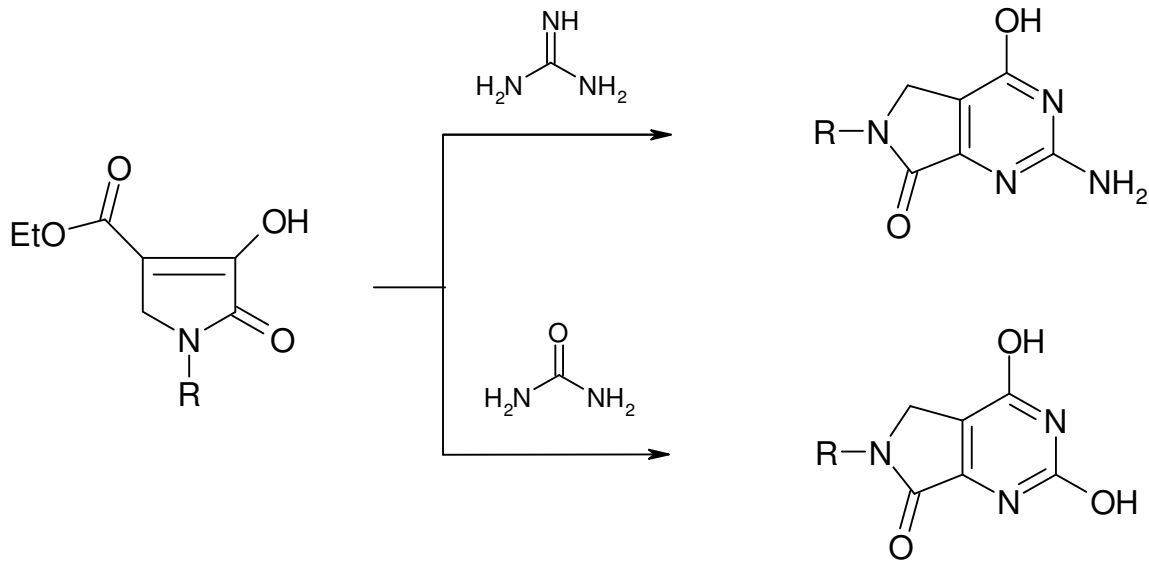
Аналогично, но без ароматизации, протекает реакция, если в 4 положении гетероцикла будет этоксикарбонильный заместитель [101].



Если в 4 положении гетероцикла находится *tert*-бутоксикарбонильный заместитель, то в результате взаимодействия с *o*-фенилендиамином будут образовываться 2,3-диарил-1,4-диоксо-5H,10H-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]-1,5-бензодиазепины [93].

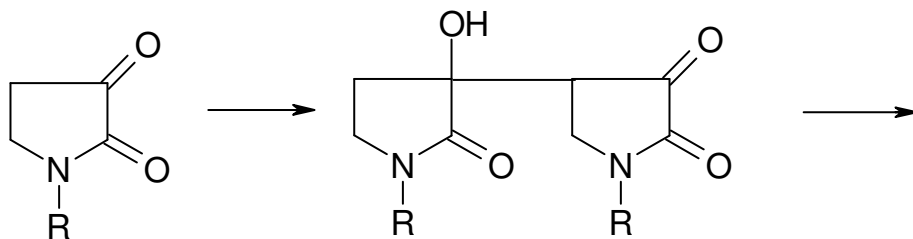


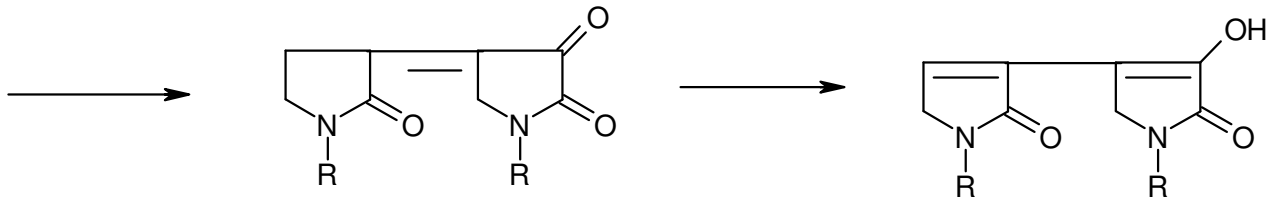
При взаимодействии 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов с гуанидином или мочевиной образуются 2-амино и 2-гидрокси-пирроло[3,4-с]пиримидины [102,103].



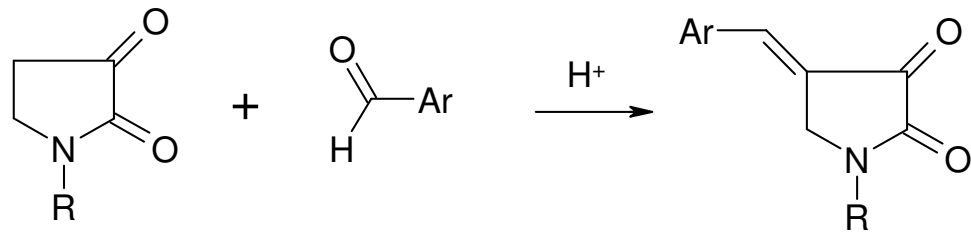
### 1.3.5. Реакции 4-метиленовой группы

Молекула 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов имеет активную метиленовую группу в 4 положении гетероцикла, по которой и проходят соответствующие реакции. Например, две молекулы 1-замещенного тетрагидропиррол-2,3-диона в присутствии оснований подвергаются альдольно-кетоновой конденсации [40].

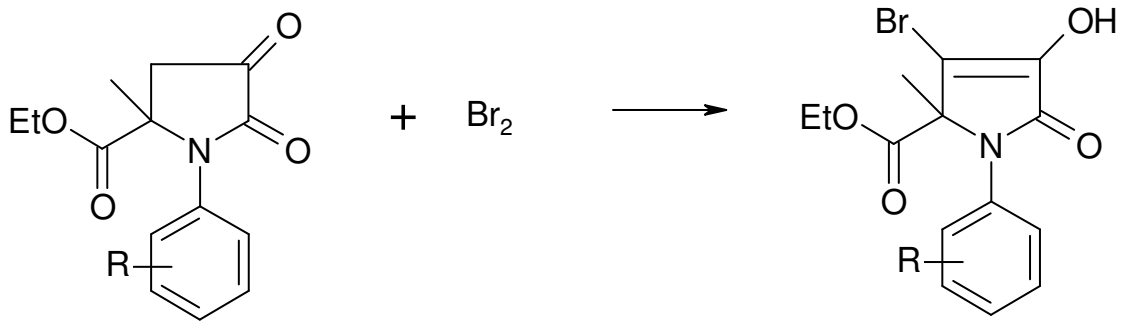




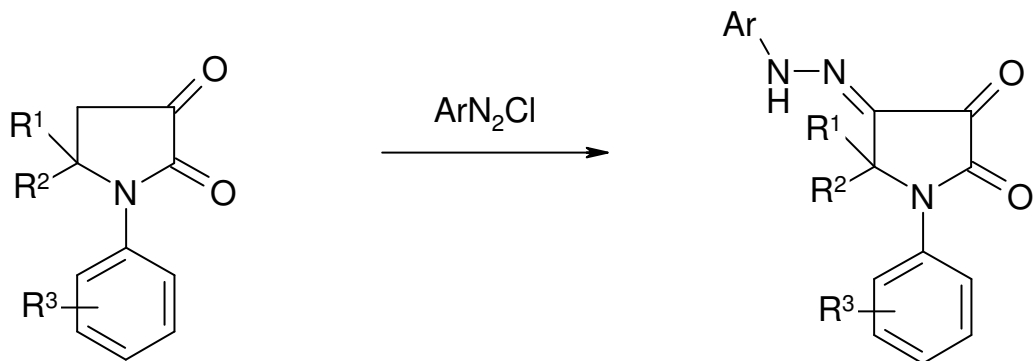
В кислой среде возможна конденсация с альдегидами, и образование 4-метиленипроизводных [40].



С бромом 1-незамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы реагируют с образованием 4-бром-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов [40,82].



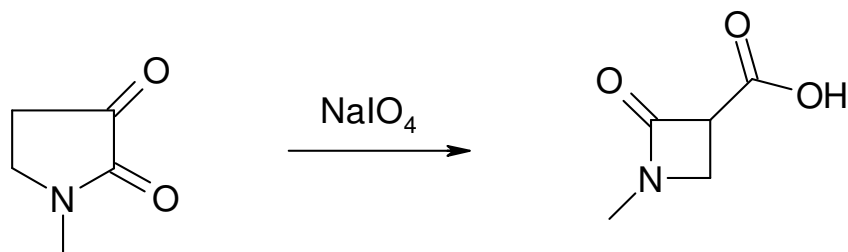
4-Незамещенные 1,5-диарилпирролидин-2,3-дионы и 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионы вступают в реакцию азосочетания с солями арилдиазония. В результате образуются соответствующие 4-арилгидразоны пирролидин-2,3,4-трионы. Характер и положение заместителей в амине несущественно влияют на протекание реакции [97].



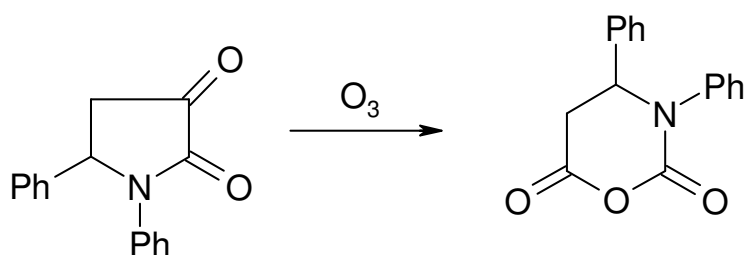
$R^1=H, Me; R^2=EtOOC, Ar; R^3=Ar, Alk$

### 1.3.6. Реакции окисления и восстановления

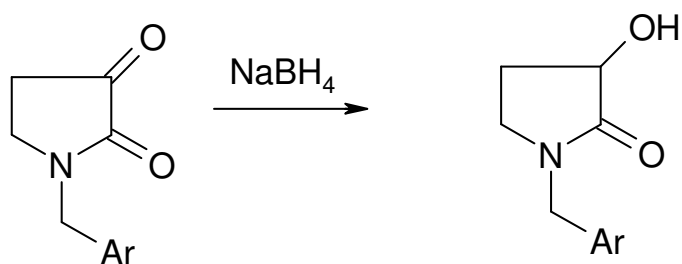
Окисляя 1-метилтетрагидропиррол-2,3-дионы периодатом натрия в водном растворе происходит уменьшение цикла до 1-метил-3-карбоксиязетидин-2-она [29].



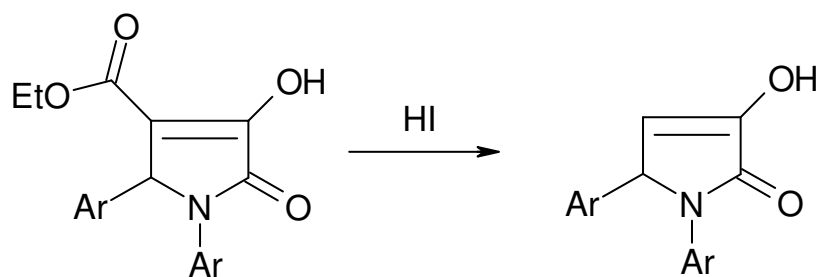
Расширение цикла наблюдается при воздействии озоном в присутствии катализатора Zn. В результате реакции образуется 3,4-дифенил-1,3-оксазин-2,6-дион [42,88].



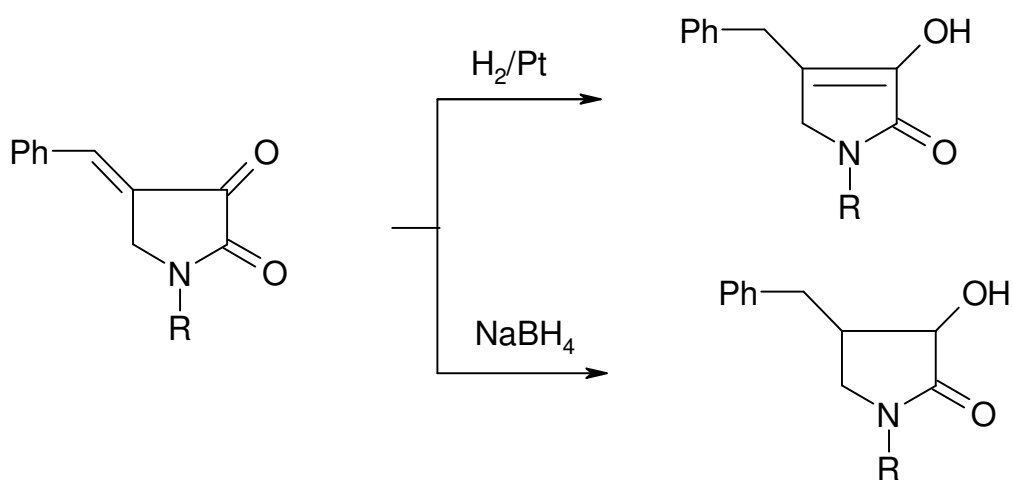
В результате восстановления тетрагидропиррол-2,3-дионов боргидридом натрия или литий-алюминий гидридом образуются 3-гидрокситетрагидропиррол-2-оны [104].



При обработке 1,5-диарил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов йодоводородной кислотой в присутствии гипофосфорной кислоты происходит отщепление сложноэфирной группы и образуется соответствующее 4-незамещенное производное [8].



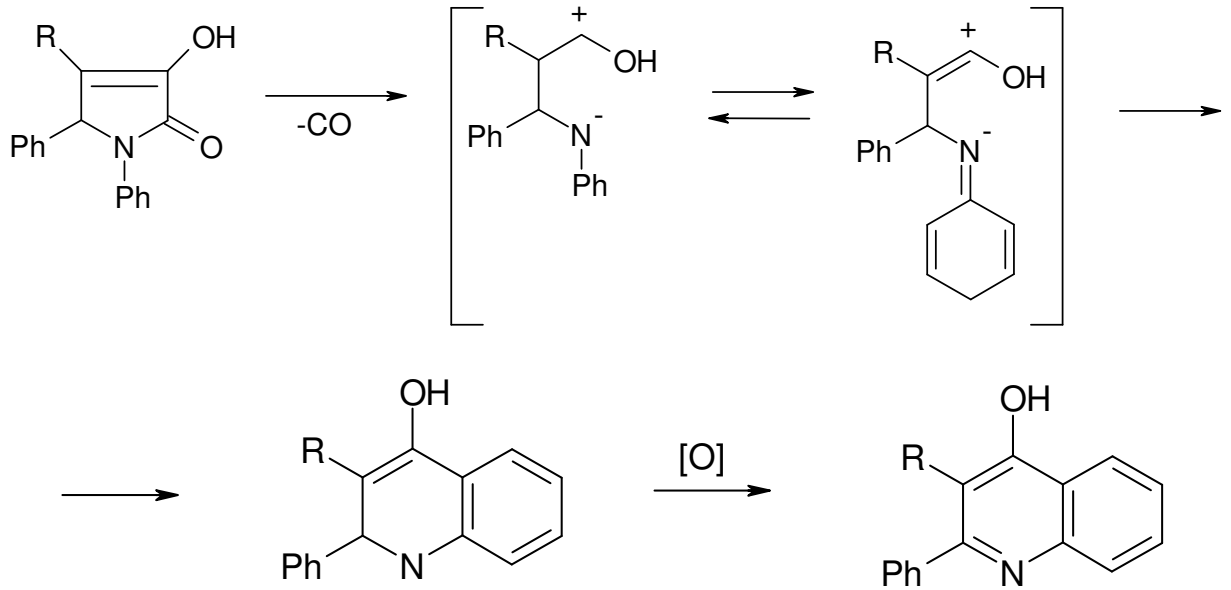
1-Замещенный 4-бензилидентetraгидропиррол-2,3-дион при взаимодействии с водородом над платиной дает 1-замещенный тетрагидропиррол-2,3-дион, в то время как при обработке боргидридом натрия- 3-гидрокси-2-пирролон [105].



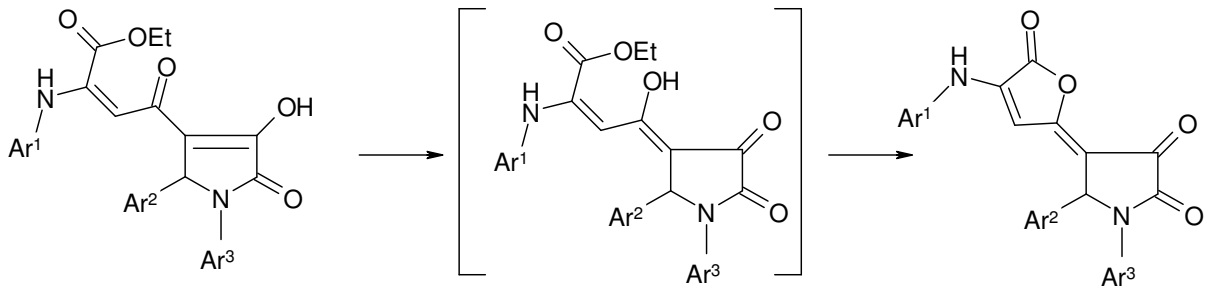
R=Ar, Alk

### 1.3.7. Реакции термолитиза и циклизации

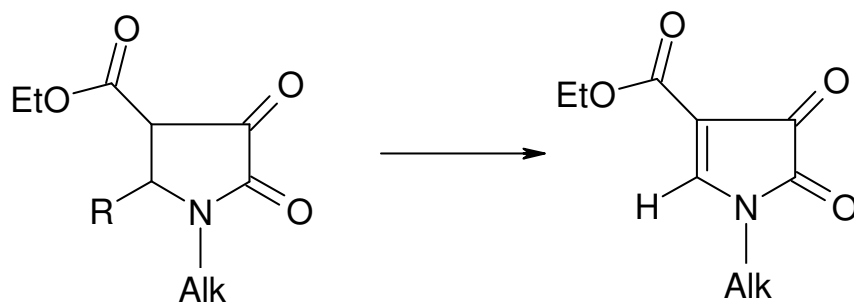
При термических воздействиях тетрагидропирролдионовый цикл подвергается разложению, продукты которого способны к циклизации в другие гетероциклические системы. Так, при термолитизе 4-замещенного 1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-диона в инертной атмосфере образуются 3-замещенные 2-фенил-4-гидроксихинолины [75].



При нагревании этиловых эфиров 4-(3-гидрокси-1,5-диарил-3-пирролин-2-он-4-ил)-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот до 150-200°C циклизация идет скорее всего в 2 стадии. Сначала образуются 5-пирролиденфураноны-2, а затем 5-(1,5-диарил-2,3-диоксотетрагидропиррол-4-илиден)-2,5-дигидрофуран-2-оны [28].



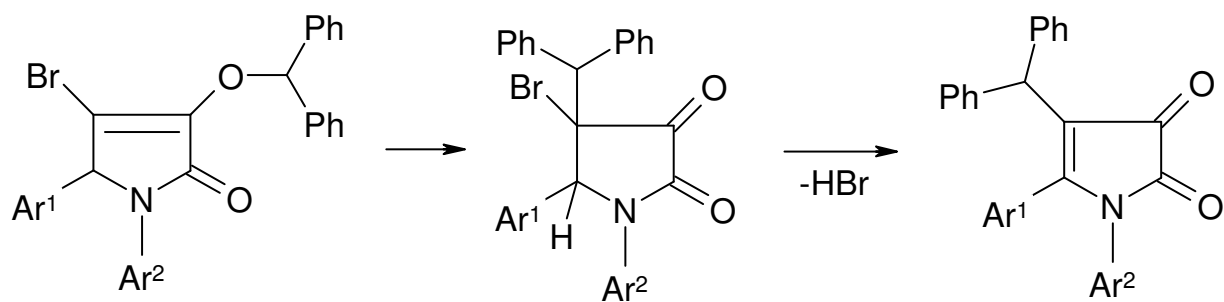
Термолиз 5-алкокси и 5-гидрокситетрагидропиррол-2,3-дионов протекает с отщеплением воды или этилового спирта и приводит к образованию 2,3-дигидропиррол-2,3-дионов [80].



R=AlkO, OH



Аналогично реакция протекает и с 1,5-диарил-4-бром-3-дифенилметокси-2,5-дигидропиррол-2-онами [82].



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

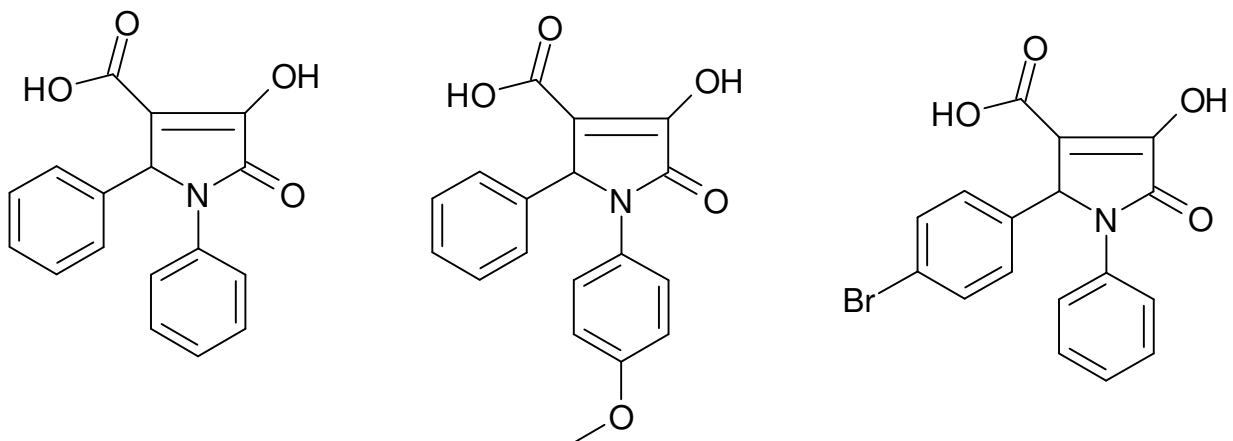
Тетрагидропиррол-2,3-дионы обладают различными видами биологической активности, сравнимой с активностью препаратов, применяемых в медицинской практике, и в тоже время они практически нетоксичны.

##### Антимикробная активность

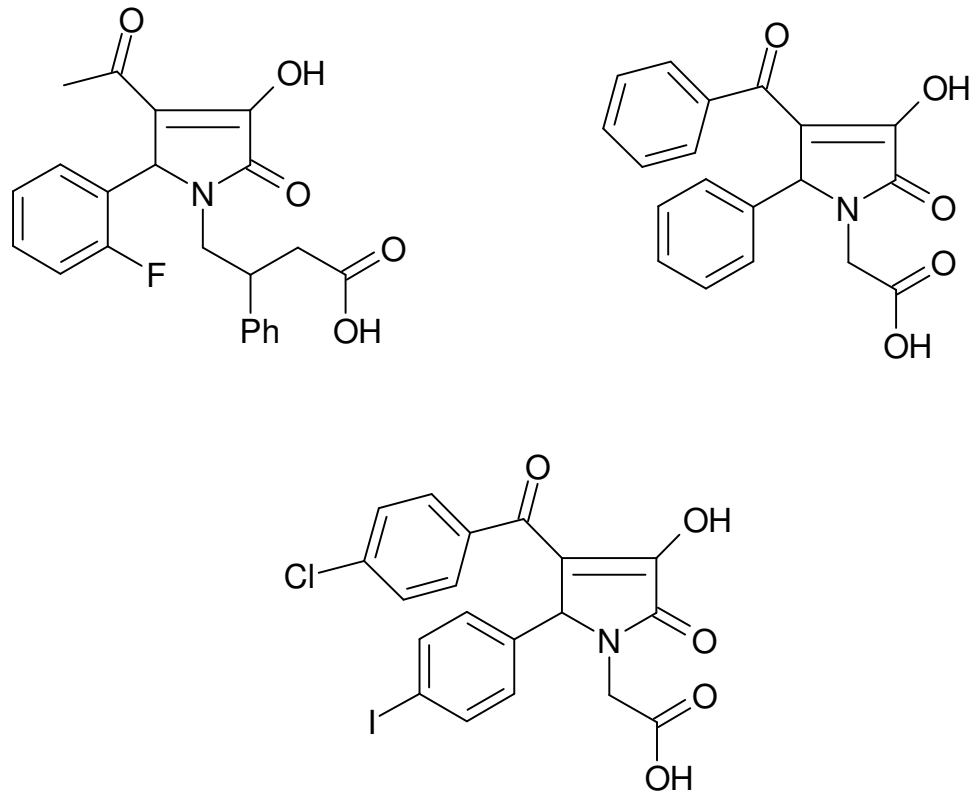
Антимикробная активность (ПМА) изучена наиболее широко. Так, известно, что большинство тетрагидропиррол-2,3-дионов, подвергшихся испытаниям на данный вид активности, ингибируют рост штамма золотистого стафилококка и кишечной палочки при стандартных условиях постановки опыта не хуже этакридина лаката и ртути дихлорида.

Ранее исследователями была изучена противостафилококковая активность 1,5-диарил-, 1-(4-метоксифенил)-5-фенил-, 1-фенил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот, и было обнаружено, что задержка роста стафилококка происходит при меньшей концентрации (меньше в 8 раз), чем этакридина лактат [106].

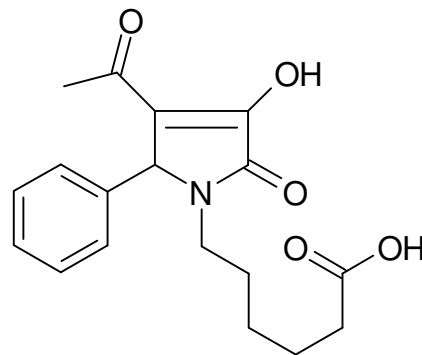
Вероятно, низкая кислотность дифенилметиленовых и *трет*-бутиловых эфиров 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот снижает противостафилококковую активность [106].



Среди 5-арил-4-ацетил(ароил)-1-карбоксилалкилтетрагидропиррол-2,3-дионов 3 соединения обладают заметной активностью в отношении золотистого стафилококка (МПК=125мкг/мл) [107].



В этом же ряду веществ наибольшую активность в отношении кишечной палочки проявляет 4-ацетил-5-фенил-1-карбокспентил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (МПК=125 мкг/мл) [107].



Установлено, что соединения ряда 5-арил-4-ацил-1-(5-бром-2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают значительной противомикробной активностью в отношении обоих штаммов (МПК от 3,9 до 250 мкг/мл). Введение в 3 положение гетероцикла остатка ароматического амина приводит к снижению бактериостатического эффекта. 3-Гидрокси-3-пирролин-2-оны с гетероциклическим заместителем в 1 положении являются перспективными в плане поиска новых противомикробных веществ [18].

В тоже время, 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-морфолиноалкил-3-пирролин-2-оны обладают низкой ПМА, что, скорее всего, связано с заместителем в 1 положении (МПК от 125 до 1000 мкг/мл) [108].

Высокую противомикробную активность показали 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. При введении в 4 положение гетероцикла гетерилкарбонильный заместитель повышается активность соединений [19].

### **Противогрибковая активность**

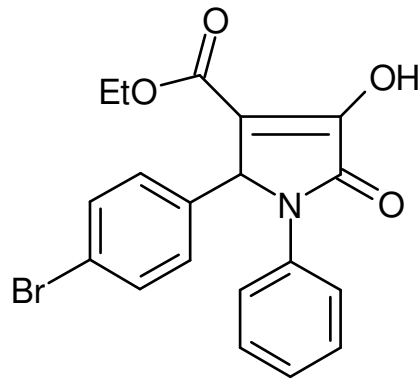
Для определения противогрибковой подавляющей активности использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой среде Сабуро. Величина МПК в отношении фармакопейного штамма: *C. Albicans* ATCC 24433 у 20 соединений ряда 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов составляет 1000 мкг/мл, что говорит о низкой активности [109].

### **Противовирусная активность**

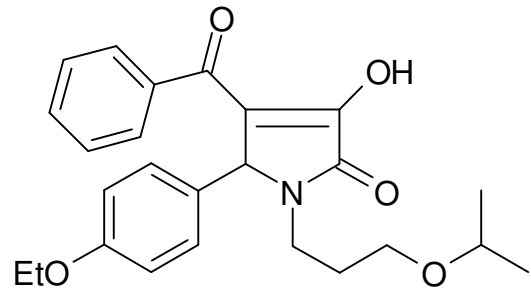
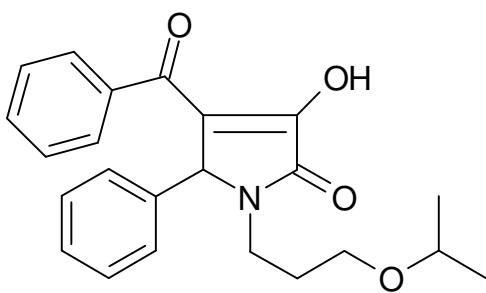
Ряд пиррол-2,3-дионов исследовался на противовирусную активность в отношении нескольких вирусов: герпеса простого I типа (ВГП), осповакцины (ВОВ), Классической чумы птиц (ВКЧП), везикулярного стоматита (ВВС), респираторно-сенциального (РС) венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ), ЕСНО-6.

При изучении противовирусного действия 4-замещенных 1-метил-5-арил- и 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружилась связь между заместителями и проявленной ими активностью. Соединения с арильными заместителям в 1 и 5 положении гетероцикла и этоксикарбонильной группой в 4 положении обладают выраженной активностью. В то время как при введении в 4 положение гетероцикла ацетильной группы снижает активность, а у веществ с цианогруппой в 4 положении активности не обнаружено [110].

Также, значительную активность проявляет 5-(4-бромфенил)-1-фенил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дион [111].

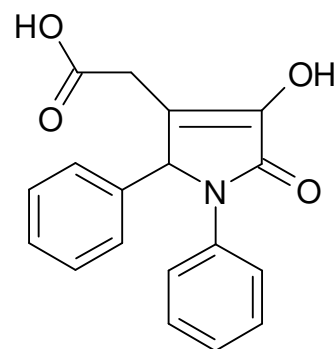
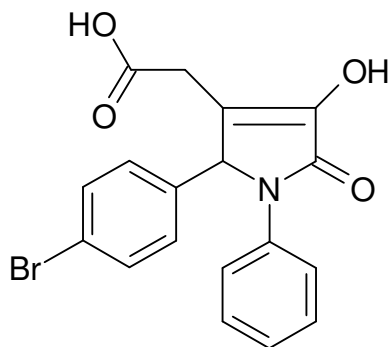


Два соединения из ряда 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащие в 1 положении гетероцикла 3-изопропоксипропильный фрагмент, проявили высокую активность сравнимую с ацикловиром [109].



### Противовоспалительная активность

В процессе исследования веществ на противовоспалительную активность были обнаружены 5-(4-бромфенил)-1-фенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, которые в дозе 50 мг/кг тормозят развитие воспалительного отека на 66,8% и на 47% соответственно [112].



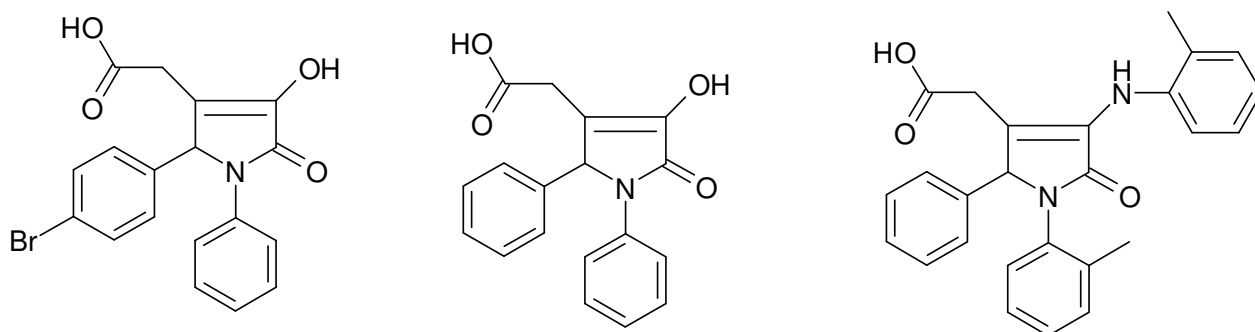
В ряду производных 4-*H*-, 4-арилсульфонил- и 4-ароилтетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружены высокоактивные соединения (эффективная доза 10-50 мг/кг) [113,114].

Изучение связи между строением и противовоспалительной активностью тетрагидропиррол-2,3-дионов позволяет предположить, что представители 4-незамещенных и 4-гетероил пирролин-2-онов проявляют наивысшую активность [24].

Замечено, что наличие электронодонорных заместителей в *para*- и *meta*-положении в арильном фрагменте в 5 положении гетероцикла способствует более сильному противовоспалительному действию.

### Анальгетическая активность

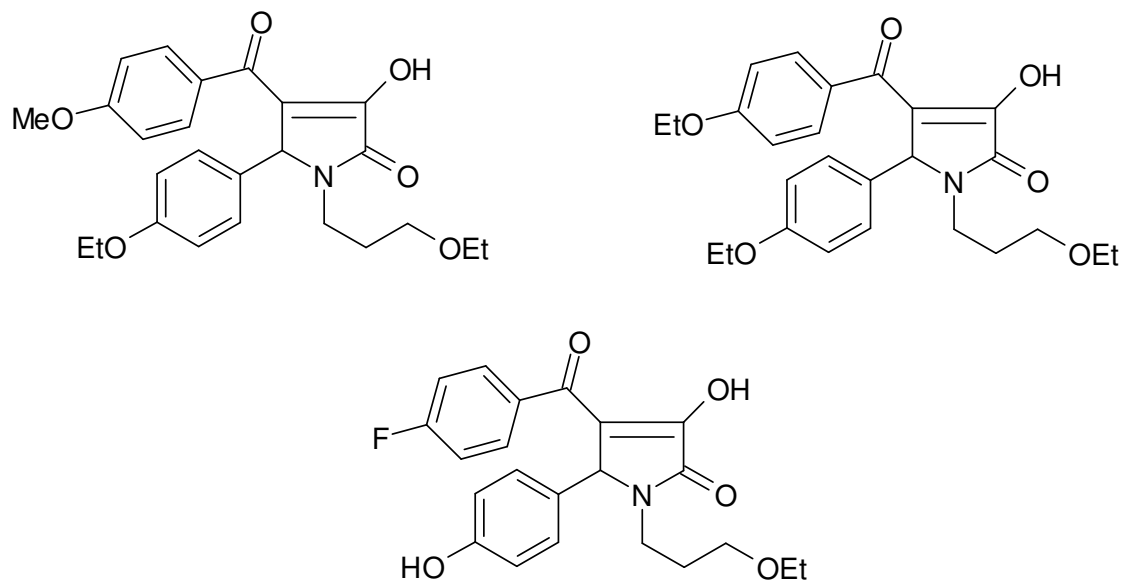
Анальгетическую активность определяли методами «уксусных корчей» и «горячей пластинки». Так, 5-(4-бромфенил)-1-фенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он увеличивает латентное время оборонительного рефлекса, результат сравним с анальгином. 1,5-Дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 5-фенил-1-(2-метилфенил)-3-(2-метилфениламино)-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-он в 4,2 и 2,4 соответственно снижают число «уксусных корчей» [112].



Анальгетическая активность увеличивается, если в 1 положении гетероцикла карбоксиалкильный заместитель. Например, 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиалкилтетрагидропиррол-2,3-дионы увеличивают латентное время оборонительного рефлекса в дозе 50 мг/кг в 2-3 раза по сравнению с контролем. Также, высокую активность проявляет 4-ацетил(4-метилсульфонил)-3-гидрокси-

3-пирролин-2-оны с карбоксиметильным заместителем в 1 положении и атомом галогена в *para*-положении бензольного кольца в 5 положении гетероцикла [24].

Сравнимы по своей анальгетической активности методом «уксусных корчей» с метамизолом натрия 3 соединения из ряда 1-(3-этоксипропил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [109].

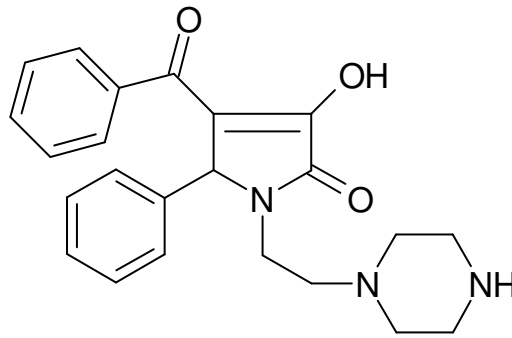


Эти же соединения были проверены на жаропонижающую активность. 4 Из 12 испытанных соединений показали активность равную или превышающую эталон сравнения – ацетилсалициловую кислоту [109].

Анальгетическую активность, превосходящую эталон сравнения, проявляют соединения с 2,2-диметоксиэтильным остатком в 1 положении гетероцикла [115].

### Антидепрессивная активность

Антидепрессивная активность была исследована у соединений из ряда 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Оценку проводили по результатам тестов «принудительное плавание» и «открытое поле» при внутрибрюшинном введении препарата в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг за 30 минут до тестирования. В результате в дозе 10 мг/кг соединение обладает более выраженными антидепрессивными свойствами. Также оно увеличивает двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение в «открытом поле» [116].



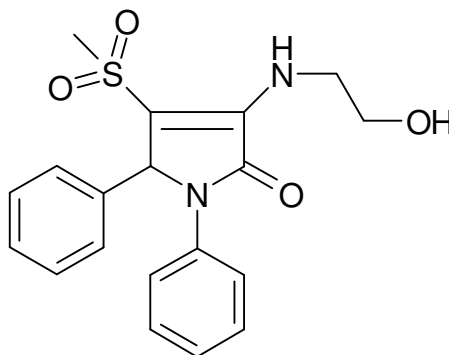
### Гипогликемическая активность

Тетрагидропиррол-2,3-дионы структурно схожи с известным противодиабетическим препаратом глимепиридом, который содержит в своей структуре 3-пирролиновый фрагмент [117].

Из 5 изученных соединений ряда 1-(3-алкоксипропил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов у 4 отмечен умеренный эффект, уступающий эталону сравнения гликлазиду. Соединение с ацетильным остатком в 4-положении гетероцикла обеспечивало сохранение сахароснижающего эффекта на протяжении всего 5-ти часового периода наблюдения [109].

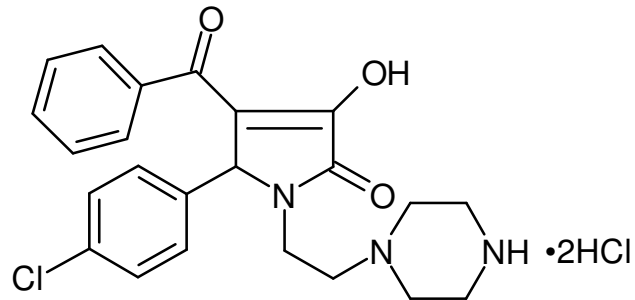
### Антиагрегантная активность

Некоторые замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы проявляют антиагрегантную активность. Так, 3-гидроксиэтиламинопроизводные 4-метилсульфонил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-диона в дозе 0,05 LD<sub>50</sub> более активны, чем папаверин в дозе 0,1 LD<sub>50</sub> [118].

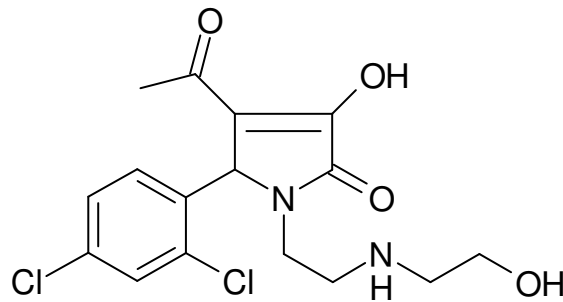




Также, в ходе изучения производных 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов было обнаружено соединение по гемостатическому действию превосходящее препарат сравнения – этамзилат на 24,9% и 28,3% [116].



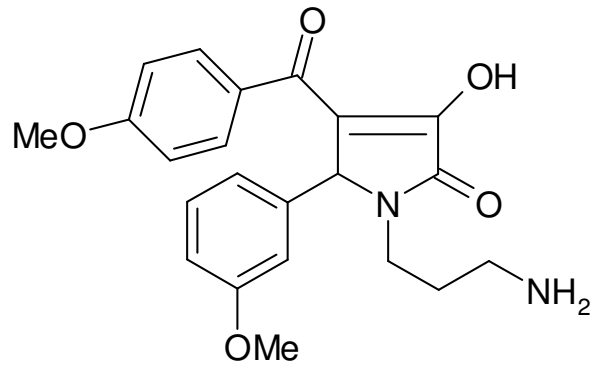
Антикоагулянтным действием, сопоставимым с действием гепарина, обладает соединение с остатком 2-гидроксиэтиламиноэтиламина в 1 положении гетероцикла [11].



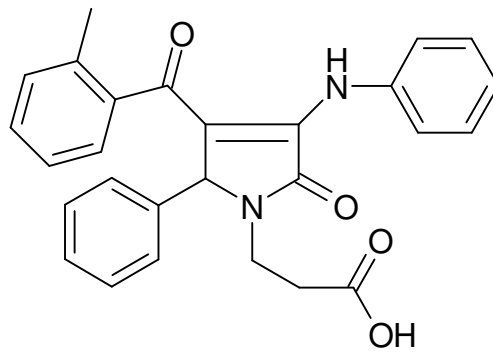
Также в этом ряду обнаружены соединения с гемостатической активностью, сопоставимой с эталоном сравнения – этамзилатом натрия [11].

### Миорелаксирующая активность

Среди производных пиррол-2,3-дионов обнаружено соединение, обладающее достоверным миорелаксирующим эффектом. Опыт проводился на «вращающемся стержне» и на натянутой проволоке. Согласно заключениям, вещество снижает спонтанную двигательную активность, ориентировочно-исследовательское поведение мышей и проявления груминта в «открытом поле» [119].

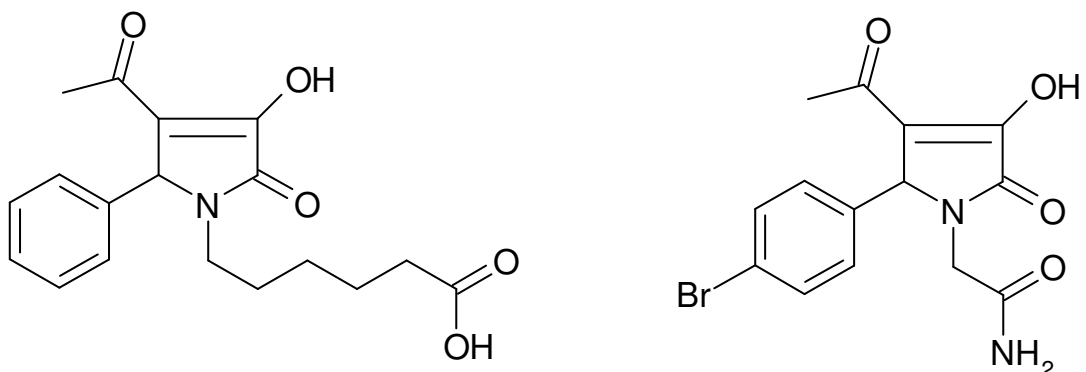


Достоверно снижает активность мускулатуры также соединение ряда 1-карбоксиалкиламещенных 3-ариламино-3-пирролин-2-онов [120].



### Ноотропная активность

Согласно результатам предыдущих исследований, ноотропная активность заметно повышается при введении в 1 положение карбоксиалкильного заместителя или его функционального производного, которые имеют структурное сходство с пирацетамом. Наиболее высокая активность наблюдается у пиррол-2,3-дионов с карбоксипентильным, карбоксипропильным, 2-фенил-3-карбоксипропильным заместителями в 1 положении, а в 4 положении может быть как ацетильный, так и метилсульфонильный фрагмент [24,107].

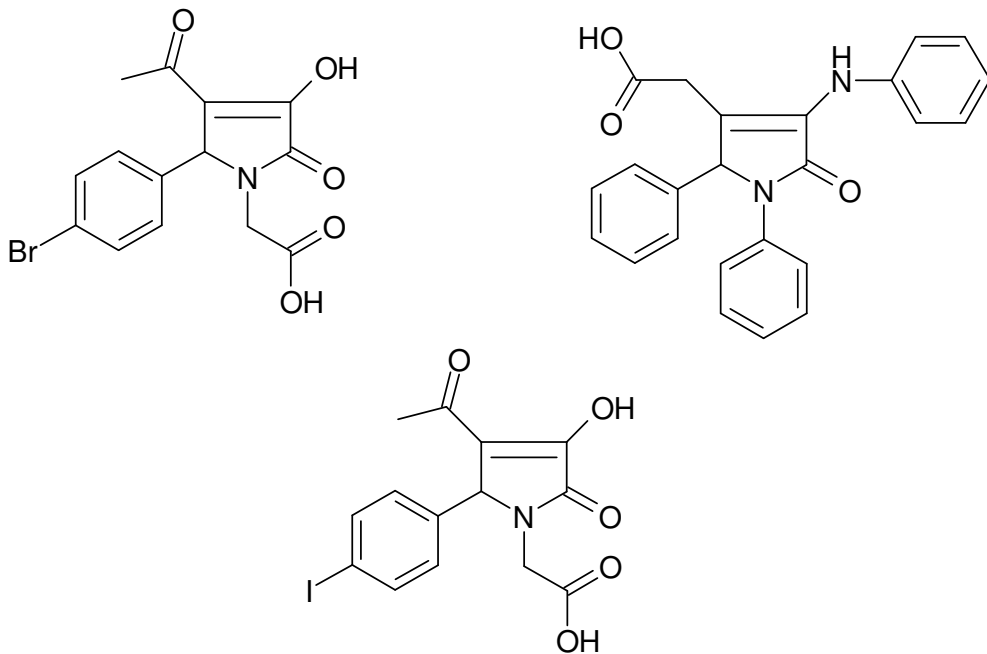


Для этих двух, наиболее активных соединений, проведено исследование на антиамнестическое действие при пероральном введении в дозе 1/10 от LD<sub>50</sub>. При таком пути введения их активность тоже оказалась выше, чем у препарата сравнения – пираретама.

Вещества, имеющие в 1 положении гетероцикла карбоксиметильные группы, практически не обладают ноотропной активностью [120].

### Острая токсичность

Исследование острой токсичности соединений ряда тетрагидропиррол-2,3-дионов говорит об их низкой токсичности. Так, LD<sub>50</sub> у 4-ацетил-5-(4-бромфенил)-1-карбоксиметилтетрагидропиррол-2,3-диона превышает 1000 мг/кг [121], а производные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-3-пирролин-2-онов показывают значение более 1500 мг/кг [119], а для 4-ацетил-5-*n*-иодфенил-1-карбоксиметил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-она значение превышает 2500 мг/кг [122].



Согласно результатам исследований представителей класса 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с различными по своей природе заместителями в 4 и 1 положениях, тетрагидропиррол-2,3-дионы

являются нетоксичными или малотоксичными соединениями по классификации К.К. Сидорова [24,116,119,120].

Представители ряда 1-(3-алкоксипропил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов также оказались малотоксичными ( $LD_{50} = 1250-1750$  мг/кг) [109].

Из всего вышесказанного следует, что производные тетрагидропиррол-2,3-дионон являются малотоксичными и перспективными соединениями, обладающие биологической активностью сравнимой или превышающей эталоны сравнения.

## Глава 2. Синтез и свойства 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил -3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

### 2.1. Постановка задачи

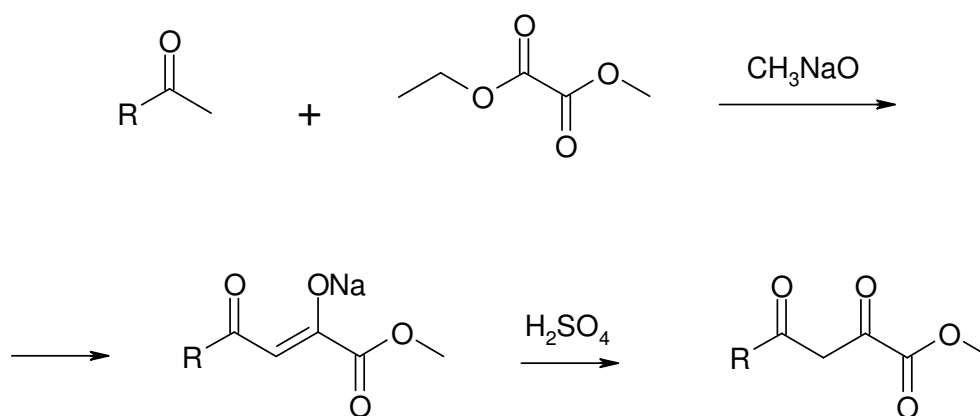
Производные пиррол-2,3-дионов, содержащие в 1,4 и 5 положении гетероцикла различные заместители, длительно изучаются. Методы их получения просты и доступны. Продукты синтеза устойчивы и имеют высокие выходы, а также вступают во взаимодействие с моноклеофильными реагентами благодаря высокореакционным функциональным группам в 3 положении гетероцикла. Наличие в 4 положении ацильной группы позволяет взаимодействовать с бинуклеофильными реагентами с образованием конденсированных систем. Известно, что тетрагидропиррол-2,3-дионы являются малотоксичными веществами [24].

Заместитель в 1 положении также влияет на биологические свойства производных пирролин-2,3-дионов. В связи с этим нами была поставлена задача получить новые производные тетрагидропиррол-2,3-дионов с 2-(2-гидроксиэтокси)этильным заместителем в 1 положении и их аминокпроизводные с 2-(2-гидроксиэтиламин)этильным и 3-(2-гидроксиэтиламин)пропильным заместителями в 1 положении гетероцикла. Оценить их влияние на химические свойства и биологическую активность полученных соединений, которые раньше не исследовались.

## 2.2. Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот

Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот основан на взаимодействии диэтилоксалата, производных ацетона или ацетофенона, метанола в присутствии метилата натрия. Сначала образуется натриевая соль метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, затем, под действием серной кислоты, образуются соответствующие эфиры. (I а-з) (схема 1).

Схема 1



I а-з

R = CH<sub>3</sub> (а), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-H<sub>3</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д),  
3,4-(H<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и)

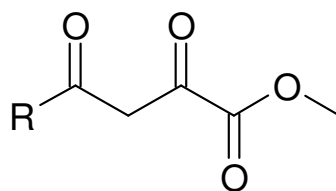
Полученные соединения (I б-и) представляют собой белые, желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте, уксусной кислоте и малорастворимые в воде (I б-и). Полученное соединение (I а) представляет собой бесцветное вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте, уксусной кислоте и в воде (I а) (табл. 1).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 2).

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (I а-и) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,11-8,70 м.д., синглет протонов метокси группы 3,82-3,94 м.д..

В ИК спектрах соединений (I а-и) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при  $1639-1645 \text{ см}^{-1}$ .

Выходы и температуры плавления метиловых эфиров ацилпировиноградной  
кислоты (I а-и)

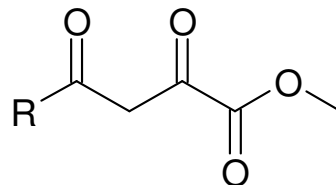


| № соединения | R  | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*                                 |
|--------------|--|----------|-----------|---|
| I а          | CH <sub>3</sub>  | 72       | 60-62     | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>    |
| I б          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | 85       | 83-85     | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>  |
| I в          | 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 88       | 82-84     | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub>  |
| I г          | 4-H <sub>3</sub> CO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 81       | 112-114   | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>  |
| I д          | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 83       | 112-114   | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>  |
| I е          | 3,4-(H <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 75       | 110-112   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>  |
| I ж          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 89       | 80-82     | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub>  |
| I з          | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  | 91       | 113-115   | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>4</sub> |
| I и          | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                   | 83       | 110-112   | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> FO <sub>4</sub>  |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.



## Спектральные характеристики метиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты (I а-и)



| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см-1 | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |          |   |   |
|------------|-------------------------|---|----------|---|---|
|            | CO                      | CH <sub>3</sub> O (с)                       | CHCO (с) | Ar (м)  | Другие протоны  |
| 1          | 2                       | 3   | 4        | 5   | 6   |
| I а        |                         | 3,82  | 6,28     |   | 2,24<br>(3H, с, <u>CH<sub>3</sub>CO</u> )                             |
| I б        |                         | 3,86  | 6,97     | 7,42-7,93<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) |   |
| I в        | 1637                    | 3,94  | 7,03     | 7,63-8,70<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |   |
| I г        | 1639                    | 3,84  | 6,90     | 7,76-7,92<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |   |
| I д        |                         | 3,86  | 6,95     | 7,18-7,82<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 2,40<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ) |
| I е        | 1640                    | 3,87  | 6,86     | 7,42-7,60<br>(3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) |   |

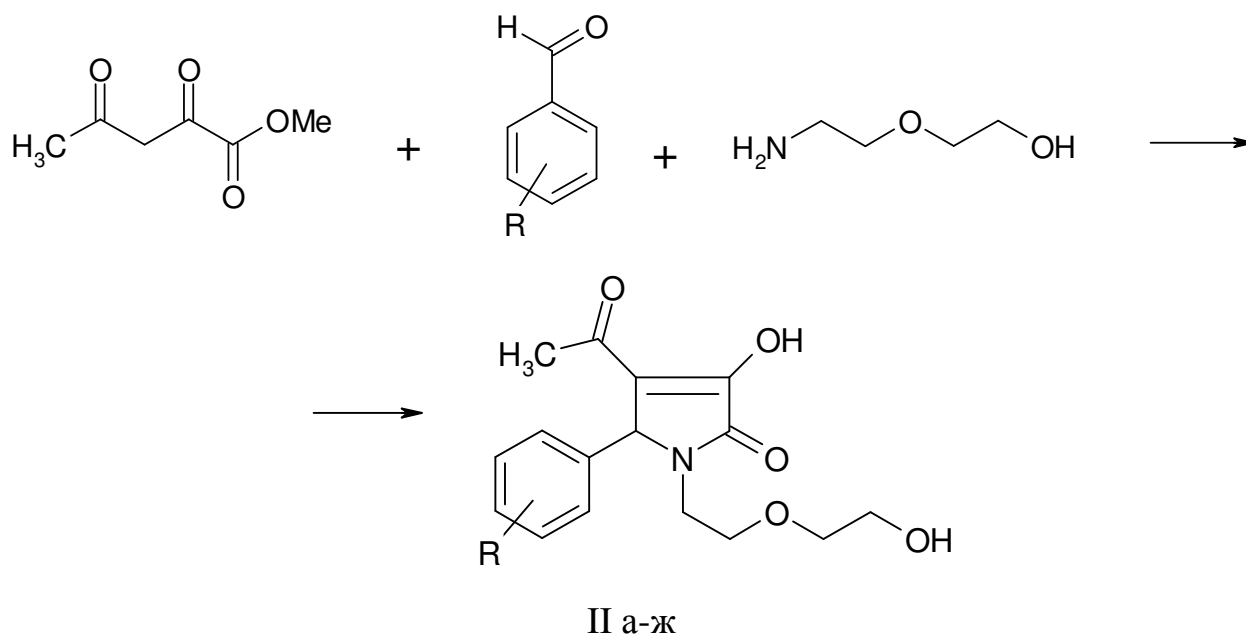
| 1   | 2    | 3    | 4    | 5   | 6 |
|-----|------|------|------|---|---|
| І ж |      | 3,84 | 6,59 | 7,18-7,72<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |   |
| І з | 1645 | 3,86 | 6,89 | 7,11-7,62<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |   |
| І и |      | 3,82 | 6,90 | 7,13-7,61<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |   |

## 2.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

### 2.3.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (II а-ж) (схема 2).

Схема 2



R=H (а), 2-Cl (б), 4-F (в), 3-NO<sub>2</sub> (г), 3-OH (д), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (е), 2-NO<sub>2</sub> (ж)

Полученные соединения (II а-ж) представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и малорастворимые в воде (табл. 3).

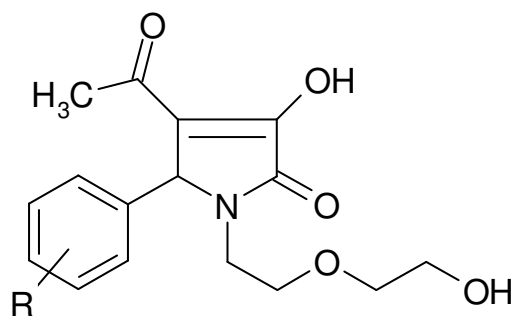
Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 4).

В ИК спектрах соединений (II а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1635-1640 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1680-1692 см<sup>-1</sup>, енольного гидроксила при 3139-3154 см<sup>-1</sup> и спиртовой гидроксильной группы 3420-3432 см<sup>-1</sup>. В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (II а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,70-8,00 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,10-11,22 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,15-5,27 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,64-2,84 и 3,68-3,83 м.д., также синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,20-2,35 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,25-3,70 м.д.

В масс-спектре соединения II а присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 305 (70,17) [M]<sup>+</sup>, а также пики фрагментный ионов с  $m/z$  (%) 275 (9,51) [M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 243 (10,71) [M-НОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН]<sup>+</sup>, 173 (100) [M-СН<sub>3</sub>СО]<sup>+</sup>.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

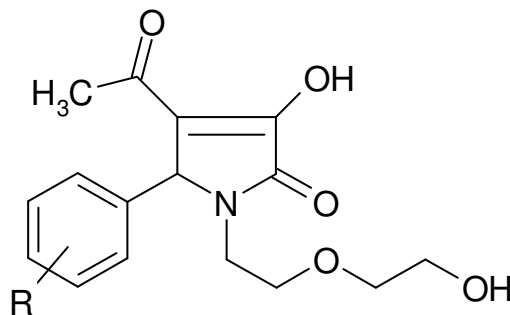
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II а-ж)



| № соединения | R                               | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|---------------------------------|----------|-----------|---|
| II а         | H                               | 62       | 110-112   | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>               |
| II б         | 2-Cl                            | 68       | 118-120   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub>             |
| II в         | 4-F                             | 70       | 122-124   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>5</sub>              |
| II г         | 3-NO <sub>2</sub>               | 64       | 136-138   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| II д         | 3-OH                            | 72       | 204-206   | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>               |
| II е         | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 68       | 126-128   | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>               |
| II ж         | 2-NO <sub>2</sub>               | 66       | 134-136   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II а-ж)



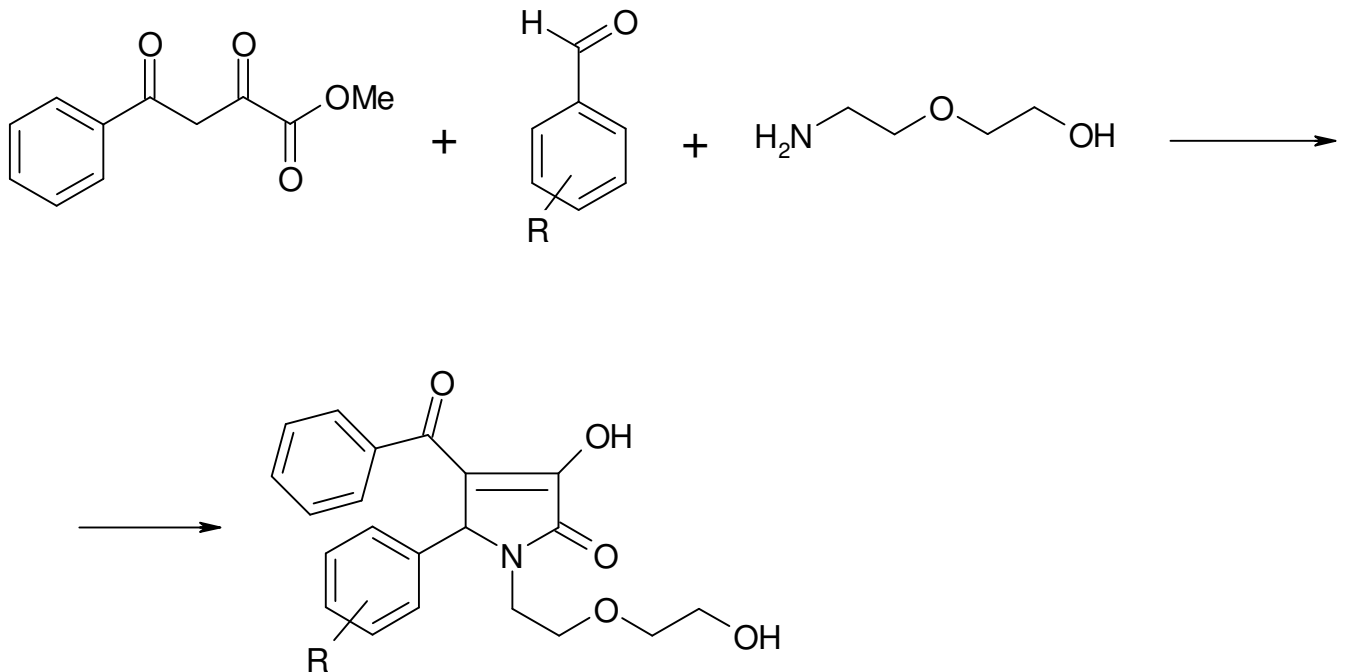
| Соед | ИК спектр, $\nu$ , см-1 |      |      |                        | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |   |                         |                               |                    |                           |   |  |
|------|-------------------------|------|------|------------------------|---|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------|---|--|
|      | CO                      | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> O<br>H | C <sup>3</sup> OH<br>(с)                    | Ar<br>(м)   | C <sup>5</sup> H<br>(с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>3</sub> CO<br>(с) | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C<br>H <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны                                     |
|      |                         |      |      |                        |   |   |                         | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |                           |   |  |
| 1    | 2                       | 3    | 4    | 5                      | 6   | 7   | 8                       | 9                             | 10                 | 11                        | 12  | 13   |
| II а | 1640                    | 1692 | 3150 | 3432                   | 11,20                                       | 7,23-7,33<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,25                    | 3,78                          | 2,64               | 2,27                      | 3,44-3,65   |  |
| II б | 1635                    | 1685 | 3146 | 3425                   | 11,10                                       | 7,17-7,65<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,27                    | 3,83                          | 2,84               | 2,35                      | 3,46-3,70   |  |
| II в | 1637                    | 1680 | 3143 | 3420                   | 11,15                                       | 7,12-7,20<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,15                    | 3,70                          | 2,72               | 2,30                      | 3,35-3,55   |  |
| II г | 1639                    | 1684 | 3154 | 3424                   | 11,22                                       | 7,60-8,10<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,20                    | 3,72                          | 2,84               | 2,32                      | 3,32-3,54   |  |
| II д | 1638                    | 1687 | 3148 | 3425                   | 11,15                                       | 6,70-7,15<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,15                    | 3,75                          | 2,70               | 2,25                      | 3,25-3,48   | 11,20<br>(1H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> HO) |

| 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7   | 8    | 9    | 10   | 11   | 12        | 13  |
|-----|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|------|-----------|---|
| П е | 1639 | 1689 | 3139 | 3422 | 11,12 | 7,00-7,20<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,18 | 3,68 | 2,82 | 2,20 | 3,30-3,57 | 1,25<br>(3H, гр, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>2,60<br>(2H, κ, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| П ж | 1640 | 1690 | 3142 | 3423 | 11,15 | 7,50-8,00<br>(4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,22 | 3,75 | 2,75 | 2,22 | 3,28-3,46 |   |

### 2.3.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (III а-л) (схема 3).

Схема 3



III а-л

R=H (а), 3-OH (б), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в), 4-F (г), 3-NO<sub>2</sub> (д), 4-OCH<sub>3</sub> (е), 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OH (ж),  
3-Br (з), 4-OH (и), 2,5-OCH<sub>3</sub> (к), 2,4-Cl (л)

Полученные соединения (III а-л) представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 5).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 6).

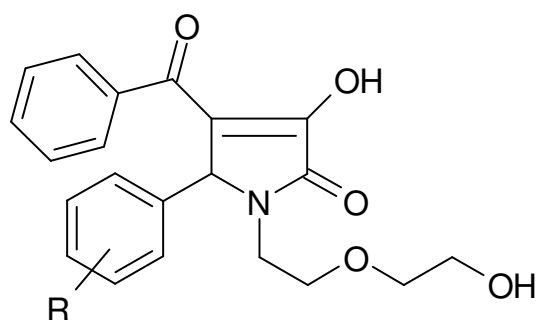


В ИК спектрах соединений (III а-л) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при  $1634-1642\text{ см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при  $1681-1692\text{ см}^{-1}$ , енольного гидроксила при  $3129-3142\text{ см}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы  $3423-3430\text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (III а-л) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60-8,10 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,10-11,22 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-5,62 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,65-2,92 и 3,65-3,82 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,25-3,70 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

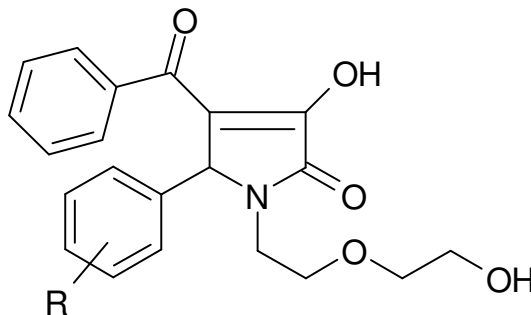
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-л)



| № соединения | R                               | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|---------------------------------|----------|-----------|---|
| III а        | H                               | 62       | 183-185   | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>                 |
| III б        | 3-OH                            | 68       | 190-192   | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>                 |
| III в        | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 70       | 188-190   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>                 |
| III г        | 4-F                             | 64       | 182-184   | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>5</sub>                |
| III д        | 3-NO <sub>2</sub>               | 72       | 193-195   | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>   |
| III е        | 4-OCH <sub>3</sub>              | 68       | 180-182   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>                 |
| III ж        | 3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH       | 66       | 191-193   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>                 |
| III з        | 3-Br                            | 63       | 189-191   | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub>               |
| III и        | 4-OH                            | 75       | 184-186   | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>                 |
| III к        | 2,5-OCH <sub>3</sub>            | 72       | 187-189   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>                 |
| III л        | 2,4-Cl                          | 82       | 193-195   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-л)



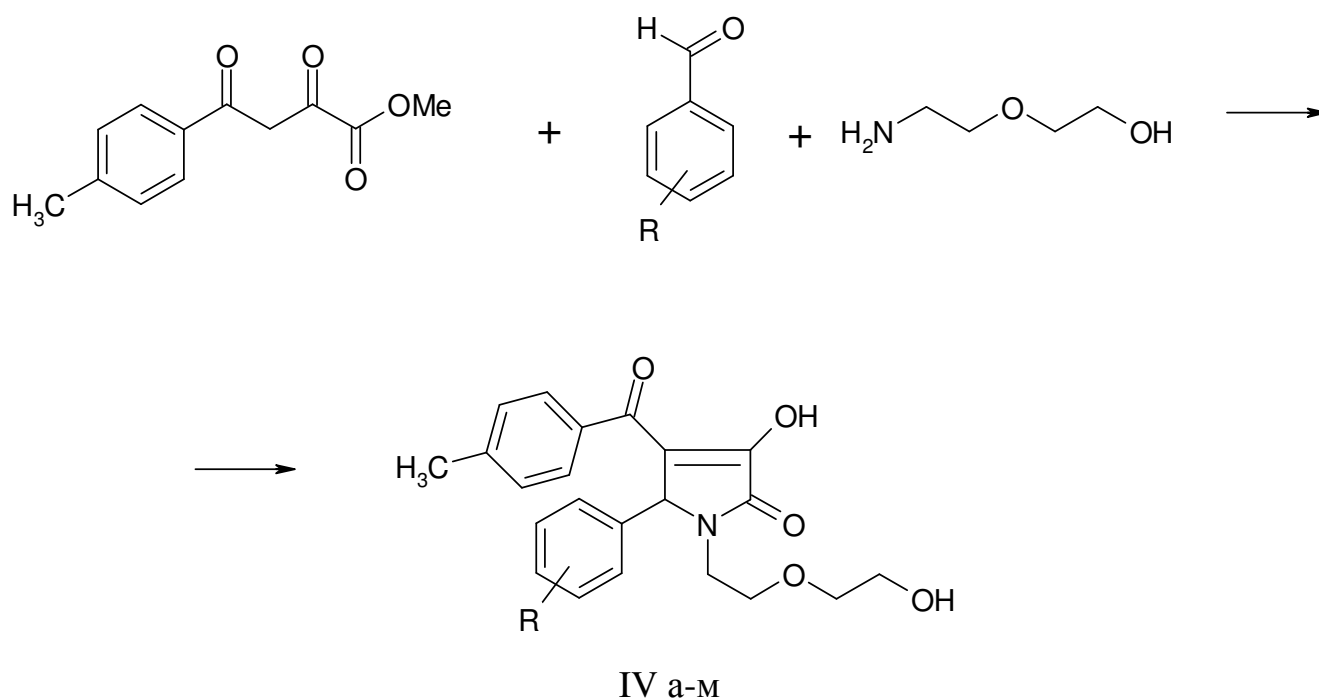
| Соед  | ИК спектр, $\nu$ , см-1 |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |   |                         |                               |                    |   |  |
|-------|-------------------------|------|------|--------------------|---|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------|---|--|
|       | CO                      | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH<br>(с)                    | Ar<br>(м)   | C <sup>5</sup> H<br>(с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C<br>H <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны   |
|       |                         |      |      |                    |   |   |                         | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |  |
| 1     | 2                       | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7   | 8                       | 9                             | 10                 | 11  | 12   |
| III а | 1642                    | 1691 | 3140 | 3430               | 11,20                                       | 7,23-7,80<br>(10H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,56                    | 3,77                          | 2,65               | 3,44-3,70   |  |
| III б | 1637                    | 1686 | 3138 | 3429               | 11,10                                       | 7,17-7,65 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )     | 5,60                    | 3,82                          | 2,83               | 3,39-3,75   | 11,20<br>(1H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> HO)   |
| III в | 1635                    | 1683 | 3127 | 3427               | 11,15                                       | 7,12-7,20 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )     | 5,62                    | 3,71                          | 2,72               | 3,42-3,69   | 1,25<br>(3H, тр, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>2,60<br>(2H, кв, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |

| 1     | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7   | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   |
|-------|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|-----------|--|
| III г | 1636 | 1681 | 3131 | 3426 | 11,22 | 7,60-8,10 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,55 | 3,69 | 2,84 | 3,32-3,54 |  |
| III д | 1634 | 1689 | 3132 | 3428 | 11,15 | 6,70-7,15 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,61 | 3,74 | 2,70 | 3,25-3,48 |  |
| III е | 1637 | 1687 | 3129 | 3429 | 11,12 | 7,00-7,20 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,59 | 3,69 | 2,82 | 3,27-3,55 | 3,80<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| III ж | 1640 | 1686 | 3140 | 3430 | 11,20 | 6,70-7,30 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,63 | 3,65 | 2,84 | 3,31-3,73 | 3,80<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )<br>11,20<br>(1H, c, <u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) |
| III з | 1639 | 1687 | 3142 | 3425 | 11,25 | 7,22-7,35 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,54 | 3,77 | 2,92 | 3,35-3,55 |  |
| III и | 1641 | 1690 | 3136 | 3423 | 11,15 | 6,60-7,00 (9H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,62 | 3,75 | 2,75 | 3,46-3,70 | 11,25<br>(1H, c, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>HO</u> )   |
| III к | 1638 | 1689 | 3137 | 3430 | 11,18 | 6,60-7,10 8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )  | 5,64 | 3,74 | 2,83 | 3,30-3,57 | 3,80<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| III л | 1637 | 1692 | 3130 | 3426 | 11,13 | 7,25-7,80 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,59 | 3,78 | 2,79 | 3,44-3,65 |  |

### 2.3.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IV а-м) (схема 4).

Схема 4



R= H (а), 3-OCH<sub>3</sub> (б), 2-Cl (в), 4-Cl (г), 3-NO<sub>2</sub> (д), 2,4-Cl (е), 2-F (ж),  
 RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>=2-Tiofen (з), RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>= 3-Piridin (и), 3-Br (к), 4-OH (л), 3-OH (м)

Полученные соединения (IV а-м) представляют собой белые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 7).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 8).

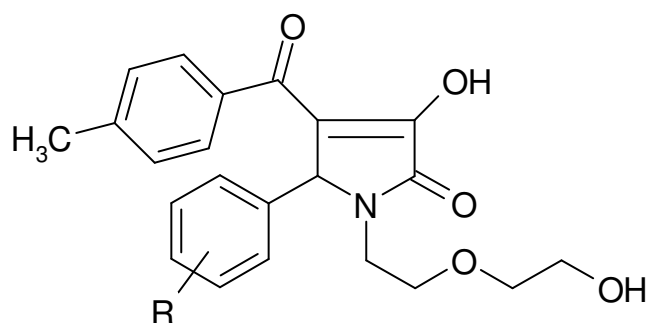
В ИК спектрах соединений (IV а-м) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при

1629-1656  $\text{cm}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при 1686-1698  $\text{cm}^{-1}$ , енольного гидроксила при 3147-3162  $\text{cm}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы 3425-3438  $\text{cm}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (IV а-м) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60-8,30 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,19 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,56-2,87 и 3,67-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 2,05-2,45 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,15-3,72 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV а-м)

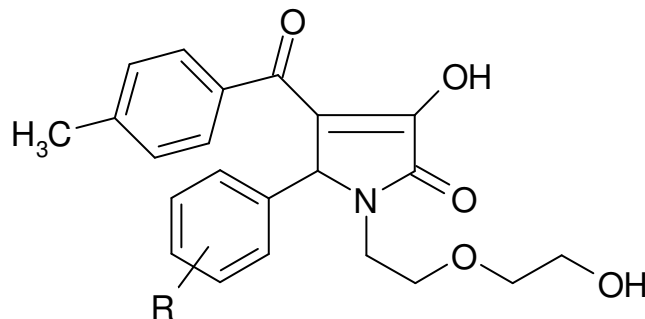


| № соединения | R  | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|--|----------|-----------|---|
| IV а         | H  | 65       | 191-193   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>                 |
| IV б         | 3-OCH <sub>3</sub>                         | 68       | 187-189   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>                 |
| IV в         | 2-Cl                                       | 69       | 190-192   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>               |
| IV г         | 4-Cl                                       | 67       | 186-188   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>               |
| IV д         | 3-NO <sub>2</sub>                          | 71       | 181-183   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>   |
| IV е         | 2,4-Cl                                     | 62       | 194-196   | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> |
| IV ж         | 2-F  | 65       | 193-195   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>                |
| IV з         | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> =2-Tiofen   | 66       | 194-196   | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S               |
| IV и         | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 3-Piridin | 78       | 195-197   | C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   |
| IV к         | 3-Br                                       | 71       | 188-190   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>5</sub>               |
| IV л         | 4-OH                                       | 81       | 183-185   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>                 |
| IV м         | 3-OH                                       | 74       | 189-191   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>                 |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(IV а-м)



| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                         |                               |                    |   |  |  |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|-------------------------|-------------------------------|--------------------|---|--|--|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> O<br>H (с)                   | Ar<br>(м)  | C <sup>5</sup> H<br>(с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C<br>H <sub>2</sub> OH (м) | CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub><br>(с) | Другие<br>протоны  |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                         | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |  |  |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                       | 9                             | 10                 | 11  | 12   | 13   |
| IV а       | 1643                                | 1692 | 3156 | 3437               | 11,10                                       | 7,22-7,40<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,62                    | 3,79                          | 2,56               | 3,35-3,62   | 2,35   |  |
| IV б       | 1638                                | 1689 | 3162 | 3429               | 11,05                                       | 7,15-7,62 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )    | 5,58                    | 3,81                          | 2,81               | 3,34-3,74   | 2,20   | 3,80<br>(3H, с,<br>H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| IV в       | 1632                                | 1687 | 3147 | 3438               | 10,60                                       | 7,20-7,58 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )    | 6,20                    | 3,85                          | 2,79               | 3,15-3,64   | 2,05   |  |
| IV г       | 1639                                | 1686 | 3149 | 3436               | 11,05                                       | 7,10-7,60 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )    | 5,60                    | 3,80                          | 2,79               | 3,30-3,62   | 2,25   |  |

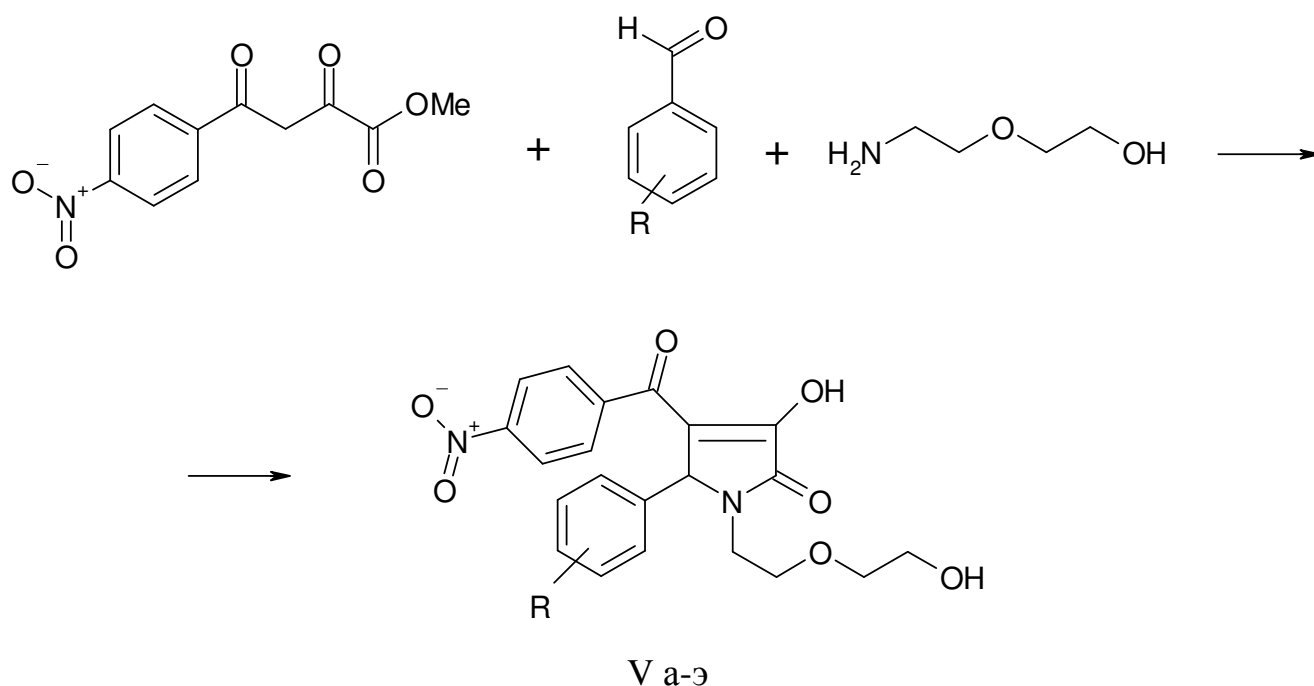


| 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7   | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   | 13  |
|------|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|-----------|------|---|
| IV д | 1631 | 1693 | 3158 | 3435 | 10,05 | 7,00-7,45 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 6,30 | 3,90 | 2,70 | 3,29-3,53 | 2,05 |   |
| IV е | 1629 | 1689 | 3161 | 3429 | 11,17 | 7,05-7,39 (7H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54 | 3,68 | 2,83 | 3,28-3,56 | 2,42 |   |
| IV ж | 1644 | 1692 | 3159 | 3428 | 11,09 | 6,70-7,15 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,67 | 3,67 | 2,81 | 3,33-3,61 | 2,45 |   |
| IV з | 1639 | 1688 | 3159 | 3429 | 11,16 | 7,50-8,30 (7H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> )  | 5,54 | 3,78 | 2,87 | 3,35-3,66 | 2,30 |   |
| IV и | 1645 | 1696 | 3150 | 3428 | 11,11 | 6,60-7,41 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,61 | 3,76 | 2,79 | 3,41-3,72 | 2,39 |   |
| IV к | 1654 | 1687 | 3154 | 3431 | 11,13 | 6,85-7,36 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62 | 3,75 | 2,85 | 3,35-3,69 | 2,41 |   |
| IV л | 1656 | 1693 | 3162 | 3425 | 11,08 | 7,25-7,80 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,58 | 3,79 | 2,78 | 3,42-3,68 | 2,38 | 11,20<br>(1H, c,<br><u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| IV м | 1652 | 1698 | 3147 | 3426 | 11,16 | 7,12-7,20 (8H,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,64 | 3,75 | 2,84 | 3,37-3,62 | 2,37 | 11,25<br>(1H, c,<br><u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |

### 2.3.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-нитробензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (V а-э) (схема 5).

Схема 5



R= H (а), 2-Cl (б), 4-Cl (в), 3-NO<sub>2</sub> (г), 2-F (д), 3-Br (е), 3-F (ж), 4-NO<sub>2</sub> (з), 2,4-Cl (и), 4-Br (к), 3-CH<sub>3</sub>O (л), 3,4- CH<sub>3</sub>O (м), 2,4- CH<sub>3</sub>O (н), 2,5- CH<sub>3</sub>O (о), 3- CH<sub>3</sub>O; 4-OH (п), 2- CH<sub>3</sub>O (р), 4- CH<sub>3</sub>O (с), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (т), 3- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; 4-OH (у), 4-CH<sub>3</sub> (ф), 4- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (х), 3- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (ц), 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (ч), 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (ш), RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>= 3-Piridin (щ), RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>= 2-Piridin (э)

Полученные соединения (V а-э) представляют собой белые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 9).

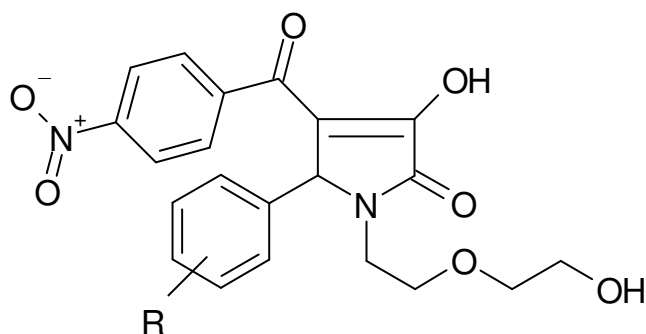
Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 10).

В ИК спектрах соединений (V а-э) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями нитрогруппы при 1464-1472 см<sup>-1</sup>, кетонной карбонильной группы при 1624-1640 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1660-1688 см<sup>-1</sup>, енольного гидроксила при 3141-3156 см<sup>-1</sup> и спиртовой гидроксильной группы 3425-3441 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (V а-э) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,90-8,30 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,20 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,87 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,76-3,82 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V а-э)



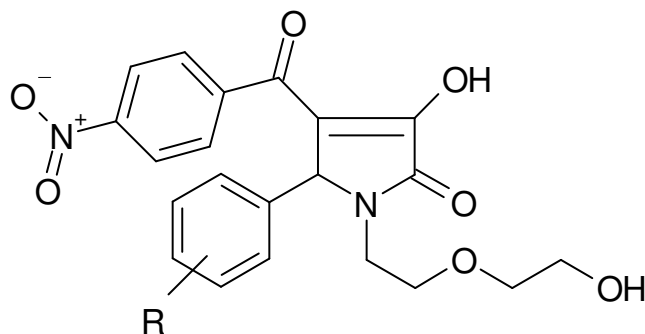
| № соединения | R                         | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|---------------------------|----------|-----------|---|
| V а          | H                         | 68       | 186-188   | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>                 |
| V б          | 2-Cl                      | 63       | 181-183   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>               |
| V в          | 4-Cl                      | 65       | 194-196   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>               |
| V г          | 3-NO <sub>2</sub>         | 65       | 193-195   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V д          | 2-F                       | 80       | 194-196   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>                |
| V е          | 3-Br                      | 74       | 190-192   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>               |
| V ж          | 3-F                       | 73       | 188-190   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>                |
| V з          | 4-NO <sub>2</sub>         | 81       | 182-184   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V и          | 2,4-Cl                    | 54       | 193-195   | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V к          | 4-Br                      | 67       | 180-182   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>               |
| V л          | 3-CH <sub>3</sub> O       | 69       | 191-193   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 |
| V м          | 3,4-CH <sub>3</sub> O     | 69       | 189-191   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V н          | 2,4-CH <sub>3</sub> O     | 72       | 184-186   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V о          | 2,5-CH <sub>3</sub> O     | 73       | 187-189   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V п          | 3-CH <sub>3</sub> O; 4-OH | 61       | 193-195   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>                 |
| V р          | 2-CH <sub>3</sub> O       | 60       | 181-183   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 |

|     |  |    |         |   |
|-----|--|----|---------|---|
| V с | 4-CH <sub>3</sub> O                            | 59 | 195-197 | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> |
| V т | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O              | 64 | 192-194 | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> |
| V у | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O; 4-OH        | 69 | 182-184 | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> |
| V ф | 4-CH <sub>3</sub>                              | 74 | 193-195 | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V х | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                | 73 | 180-182 | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V ц | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                | 68 | 192-194 | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V ч | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                | 69 | 187-189 | C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V ш | 4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                | 71 | 175-177 | C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> |
| V щ | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 3-<br>Piridin | 68 | 179-181 | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> |
| V э | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 2-<br>Piridin | 65 | 180-182 | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(V а-э)



| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |      |                        | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |   |                         |                               |                       |   |                |
|------------|-------------------------------------|------|------|------|------------------------|---|---|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|----------------|
|            | NO <sub>2</sub>                     | CO   | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> O<br>H | C <sup>3</sup> O<br>H (с)                   | Ar<br>(м)   | C <sup>5</sup> H<br>(с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                       | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OH<br>(м) | Другие протоны |
|            |                                     |      |      |      |                        |   |   |                         | H <sub>A</sub><br>(м)         | H <sub>B</sub><br>(м) |   |                |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5    | 6                      | 7   | 8   | 9                       | 10                            | 11                    | 12  | 13             |
| V а        | 1464                                | 1632 | 1660 | 3147 | 3428                   | 11,20                                       | 7,10-8,45<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,58                    | 3,59                          | 2,52                  | 3,40-3,79   |                |
| V б        | 1464                                | 1631 | 1682 | 3150 | 3435                   | 10,70                                       | 7,15-8,43<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62                    | 3,60                          | 2,51                  | 3,45-3,62   |                |
| V в        | 1464                                | 1632 | 1680 | 3153 | 3437                   | 10,78                                       | 7,05-8,20<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,50                    | 3,80                          | 2,79                  | 3,31-3,64   |                |
| V г        | 1464                                | 1632 | 1680 | 3149 | 3435                   | 10,15                                       | 7,00-8,35<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,60                    | 3,80                          | 2,79                  | 3,30-3,62   |                |
| V д        | 1464                                | 1624 | 1684 | 3151 | 3428                   | 10,60                                       | 6,90-8,40<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 6,30                    | 3,90                          | 2,70                  | 3,29-3,53   |                |

| 1  | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7     | 8  | 9    | 10   | 11   | 12        | 13  |
|----|------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|---|
| Ve | 1464 | 1630 | 1676 | 3150 | 3435 | 10,68 | 7,05-8,20<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,54 | 3,68 | 2,83 | 3,28-3,56 |   |
| Vж | 1464 | 1632 | 1680 | 3146 | 3430 | 10,25 | 7,06-8,26<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,67 | 3,67 | 2,81 | 3,33-3,61 |   |
| Vз | 1464 | 1632 | 1684 | 3153 | 3441 | 10,70 | 7,15-8,17<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,63 | 3,65 | 2,84 | 3,31-3,73 |   |
| Vи | 1472 | 1640 | 1688 | 3143 | 3437 | 10,82 | 7,08-8,26<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,54 | 3,77 | 2,92 | 3,35-3,55 |   |
| Vк | 1468 | 1632 | 1680 | 3141 | 3439 | 11,04 | 7,07-8,27<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,62 | 3,75 | 2,75 | 3,46-3,70 |   |
| Vл | 1464 | 1632 | 1688 | 3148 | 3441 | 11,00 | 7,08-8,45<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,64 | 3,74 | 2,83 | 3,30-3,57 | 3,80<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>COC</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| Vм | 1464 | 1632 | 1688 | 3151 | 3425 | 10,56 | 7,00-8,35<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,59 | 3,78 | 2,79 | 3,44-3,65 | 3,75<br>(6H, c, ( <u>H<sub>3</sub>CO</u> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )   |
| Vн | 1468 | 1632 | 1684 | 3141 | 3429 | 10,78 | 7,15-8,17<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,60 | 3,80 | 2,79 | 3,30-3,62 | 3,77<br>(6H, c, ( <u>H<sub>3</sub>CO</u> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )   |
| Vo | 1468 | 1632 | 1676 | 3146 | 3438 | 10,90 | 6,92 -8,26<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 6,30 | 3,90 | 2,70 | 3,29-3,53 | 3,75<br>(6H, c, ( <u>H<sub>3</sub>CO</u> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )   |
| Vп | 1464 | 1636 | 1680 | 3149 | 3440 | 11,05 | 6,67-8,23<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,54 | 3,68 | 2,83 | 3,28-3,56 | 3,80<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>COC</u> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )<br>11,20<br>(1H, c, <u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) |
| Vр | 1464 | 1632 | 1681 | 3153 | 3440 | 11,16 | 7,00-8,25<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,67 | 3,67 | 2,81 | 3,33-3,61 | 3,82<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>COC</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| Vс | 1468 | 1630 | 1680 | 3156 | 3437 | 11,35 | 7,10-8,47<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,63 | 3,65 | 2,84 | 3,31-3,73 | 3,83<br>(3H, c, <u>H<sub>3</sub>COC</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |

| 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7     | 8   | 9    | 10   | 11   | 12        | 13   |
|-----|------|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|-----------|--|
| V τ | 1464 | 1624 | 1684 | 3149 | 3436 | 10,86 | 7,06-8,35<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54 | 3,78 | 2,87 | 3,35-3,66 | 1,25<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>3,85<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )   |
| V γ | 1468 | 1632 | 1684 | 3148 | 3439 | 10,92 | 6,90-8,31<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,50 | 3,80 | 2,79 | 3,31-3,64 | 1,35<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>3,95<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>11,25<br>(1H, с, HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) |
| V φ | 1472 | 1632 | 1672 | 3141 | 3429 | 11,14 | 7,04-8,39<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,63 | 3,65 | 2,84 | 3,31-3,73 | 2,35<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> )  |
| V x | 1464 | 1631 | 1682 | 3148 | 3433 | 11,28 | 7,00-8,36<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54 | 3,77 | 2,92 | 3,35-3,55 | 1,42<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>2,60<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )   |

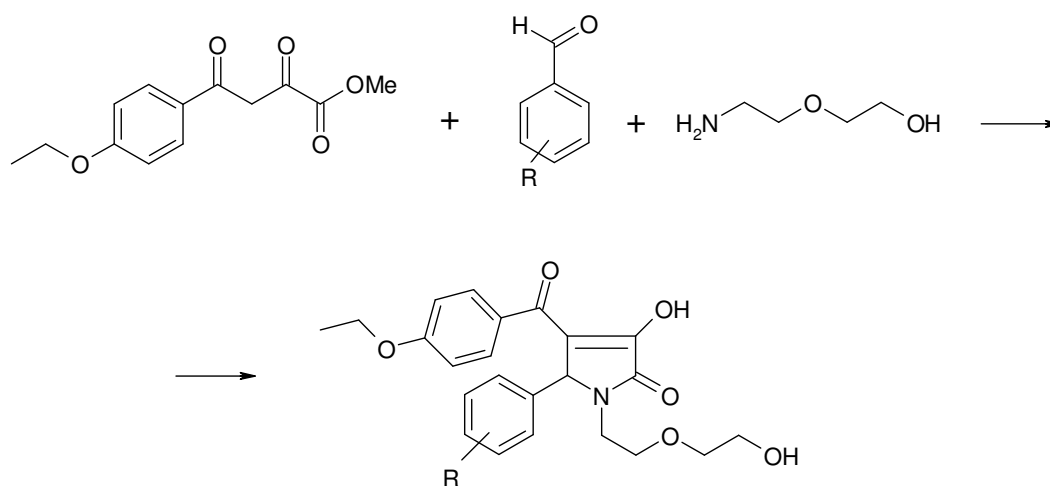


| 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7     | 8   | 9    | 10   | 11   | 12        | 13   |
|-----|------|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|-----------|--|
| V ц | 1464 | 1628 | 1682 | 3141 | 3437 | 10,88 | 7,12-8,41<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62 | 3,75 | 2,75 | 3,46-3,70 | 1,48<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>2,74<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| V ч | 1464 | 1632 | 1688 | 3150 | 3434 | 10,72 | 6,85-8,30<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,64 | 3,74 | 2,83 | 3,30-3,57 | 1,05-2,65<br>(7H, м,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )  |
| V ш | 1464 | 1632 | 1680 | 3153 | 3436 | 11,34 | 7,01-8,38<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,59 | 3,78 | 2,79 | 3,44-3,65 | 1,45<br>(9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )   |
| V щ | 1464 | 1624 | 1684 | 3146 | 3440 | 11,15 | 7,08-8,45<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,67 | 3,67 | 2,81 | 3,33-3,61 |  |
| V э | 1464 | 1631 | 1682 | 3148 | 3441 | 11,19 | 7,00-8,30<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,63 | 3,65 | 2,84 | 3,31-3,73 |  |

### 2.3.5. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VI а-к) (схема 6).

Схема 6



VI а-к

R= H (а), 3-Br (б), 3-OH (в), 2-F (г), 4-F (д), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (е), 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (ж), 2,5-CH<sub>3</sub>O (з), 3,4-CH<sub>3</sub>O (и), 3-CH<sub>3</sub>O; 4-OH (к)

Полученные соединения (VI а-к) представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 11).

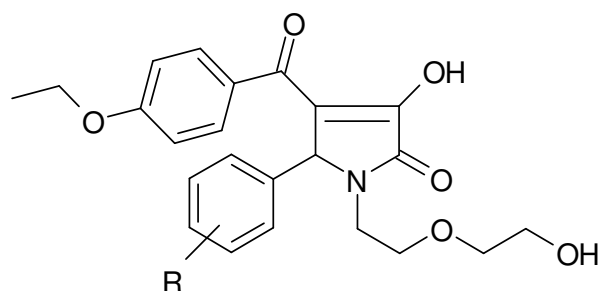
Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 12).

В ИК спектрах соединений (VI а-к) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1632-1658 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1676-1685 см<sup>-1</sup>, енольного гидроксила при 3103-3122 см<sup>-1</sup> и спиртовой гидроксильной группы 3429-3440 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (VI а-к) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60-7,85 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 10,60-11,16 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,45-5,85 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,62-2,87 и 3,67-3,90 м.д., два синглета протонов этильной группы в области 1,40-1,53 м.д. и 3,86-4,20 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,23-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксibenzoил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VI а-к)

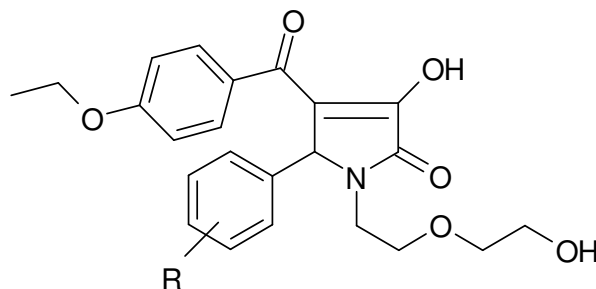


| № соединения | R                               | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*                                   |
|--------------|---------------------------------|----------|-----------|---|
| VI а         | H                               | 72       | 188-190   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>   |
| VI б         | 3-Br                            | 71       | 179-181   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>6</sub> |
| VI в         | 3-OH                            | 65       | 193-195   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>   |
| VI г         | 2-F                             | 69       | 193-195   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> FNO <sub>6</sub>  |
| VI д         | 4-F                             | 74       | 185-187   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> FNO <sub>6</sub>  |
| VI е         | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 72       | 187-189   | C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub>   |
| VI ж         | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 73       | 195-197   | C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>6</sub>   |
| VI з         | 2,5-CH <sub>3</sub> O           | 64       | 188-190   | C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>8</sub>   |
| VI и         | 3,4-CH <sub>3</sub> O           | 74       | 187-189   | C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>8</sub>   |
| VI к         | 3-CH <sub>3</sub> O; 4-OH       | 69       | 192-194   | C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>8</sub>   |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-этоксифеноил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(VI а-к)



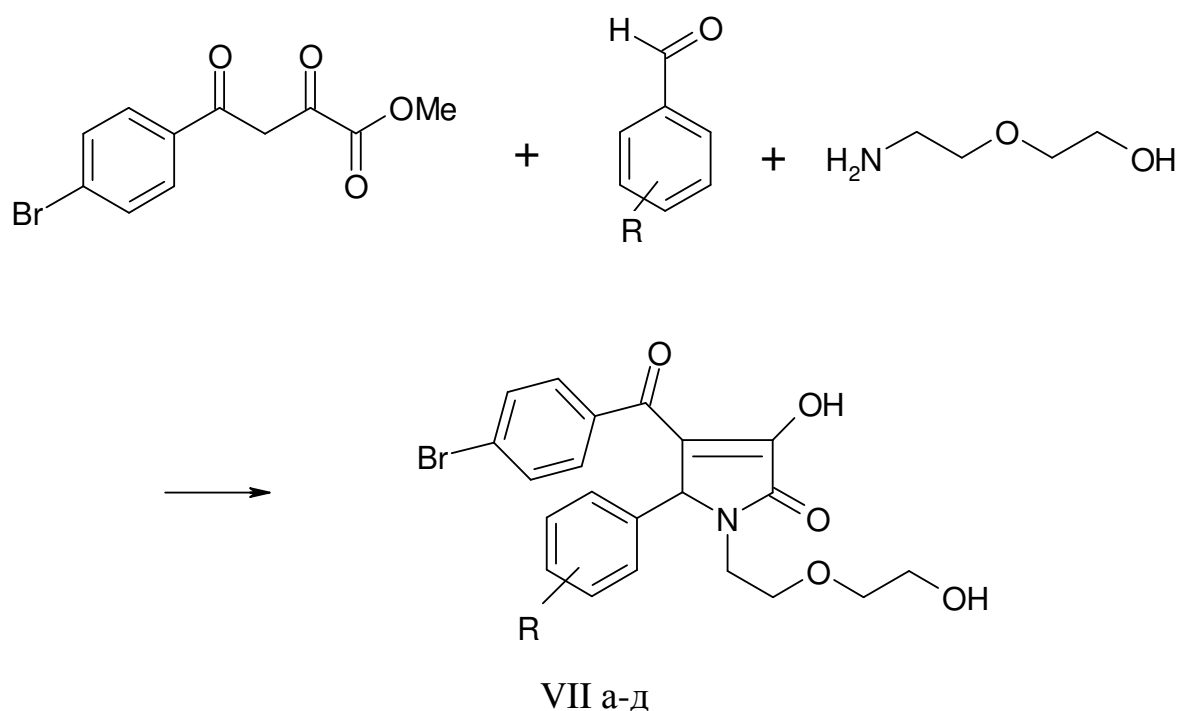
| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                      |                               |                    |   |                                  |                                  |  |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|--|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O  |                                  | Другие протоны   |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                    | 9                             | 10                 | 11  | 12                               | 13                               | 14   |
| VI а       | 1632                                | 1688 | 3119 | 3431               | 11,15                                       | 7,20-7,62<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54                 | 3,85                          | 2,62               | 3,40-3,82   | 1,50                             | 3,90                             |  |
| VI б       | 1632                                | 1684 | 3115 | 3439               | 11,05                                       | 7,10-7,42<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,58                 | 3,69                          | 2,65               | 3,42-3,62   | 1,45                             | 3,86                             |  |
| VI в       | 1632                                | 1676 | 3117 | 3431               | 11,05                                       | 7,10-7,60<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,61                 | 3,90                          | 2,79               | 3,23-3,61   | 1,53                             | 4,05                             | 11,20<br>(1H, с, <u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |

| 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   | 13   | 14   |
|------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|------|------|--|
| VI г | 1636 | 1680 | 3122 | 3440 | 11,07 | 6,95-7,73<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,80 | 3,86 | 2,70 | 3,41-3,62 | 1,42 | 4,10 |  |
| VI д | 1632 | 1681 | 3117 | 3432 | 10,60 | 6,85-7,72<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62 | 3,80 | 2,80 | 3,45-3,62 | 1,40 | 4,11 |  |
| VI е | 1635 | 1681 | 3120 | 3436 | 11,16 | 6,85-7,65<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54 | 3,78 | 2,87 | 3,41-3,61 | 1,41 | 4,05 | 1,25<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>2,60<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| VI ж | 1654 | 1684 | 3115 | 3440 | 11,10 | 6,85-7,70<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,59 | 3,80 | 2,81 | 3,39-3,58 | 1,40 | 4,05 | 1,20-2,80<br>(7H, м,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )  |
| VI з | 1644 | 1685 | 3103 | 3436 | 11,10 | 6,71-7,82<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,85 | 3,82 | 2,74 | 3,40-3,63 | 1,45 | 4,10 | 3,75<br>(6H, с,<br>(H <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )  |
| VI и | 1646 | 1683 | 3120 | 3432 | 11,10 | 6,69-7,85<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,79 | 3,67 | 2,79 | 3,45-3,61 | 1,41 | 4,20 | 3,83<br>(6H, с,<br>(H <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )  |
| VI к | 1658 | 1682 | 3110 | 3429 | 11,05 | 6,60-7,75<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,45 | 3,77 | 2,69 | 3,41-3,63 | 1,45 | 4,15 | 3,81<br>(3H, с,<br>H <sub>3</sub> CO C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )<br>11,25<br>(1H, с, HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )   |

### 2.3.6. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VII а-д) (схема 7).

Схема 7



R = H (а), 2-Cl (б), 3-F (в), 4-CH<sub>3</sub> (г), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (д)

Полученные соединения (VII а-д) представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 13).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 14).

В ИК спектрах соединений (VII а-д) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при

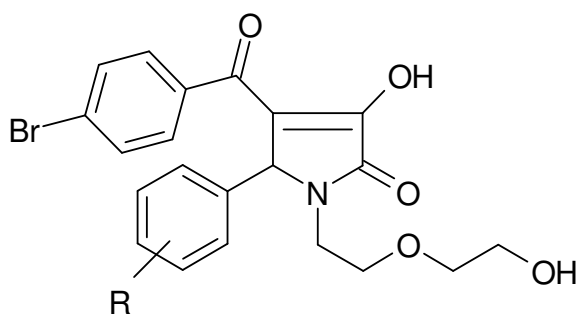
1639-1641  $\text{cm}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при 1685-1691  $\text{cm}^{-1}$ , енольного гидроксила при 3138-3147  $\text{cm}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы 3423-3426  $\text{cm}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (VII а-д) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,84-7,71 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,85-12,05 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,51-5,75 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,77-2,80 и 3,75-3,82 м.д., и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,36-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.



Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-  
бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VII а-д)

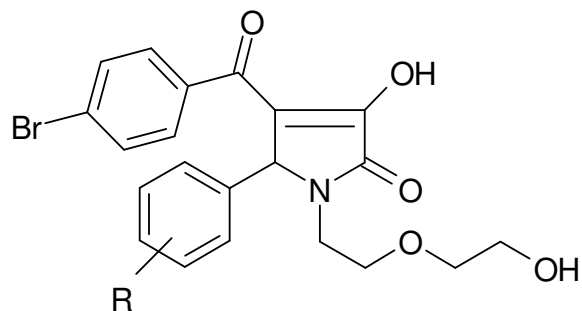


| № соединения | R                                 | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*                                     |
|--------------|-----------------------------------|----------|-----------|---|
| VII а        | H                                 | 62       | 187-189   | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub>   |
| VII б        | 2-Cl                              | 58       | 188-190   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrClNO <sub>5</sub> |
| VII в        | 3-F                               | 63       | 195-197   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrFNO <sub>5</sub>  |
| VII г        | 4-CH <sub>3</sub>                 | 62       | 189-191   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>5</sub>   |
| VII д        | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | 71       | 190-192   | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>6</sub>   |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(VII а-д)



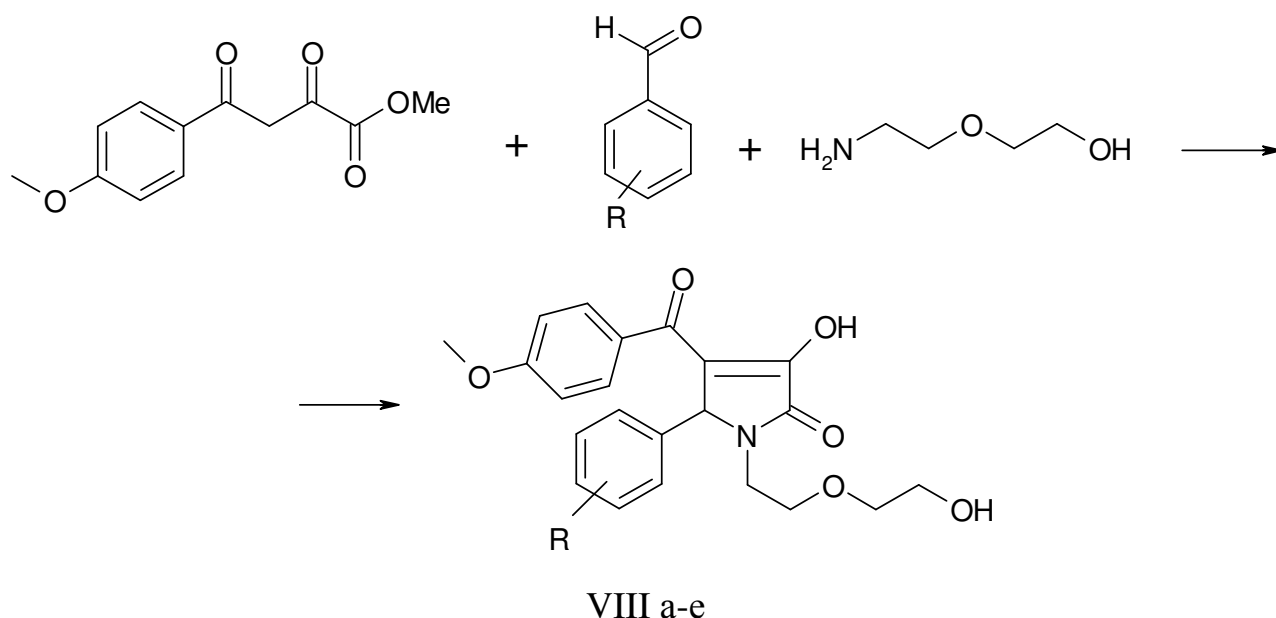
| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                      |                               |                    |   |   |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---|---|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны  |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |   |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                    | 9                             | 10                 | 11  | 12  |
| VII а      | 1639                                | 1689 | 3138 | 3425               | 12,05                                       | 7,26-7,71<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,75                 | 3,77                          | 2,80               | 3,36-3,76   |   |
| VII б      | 1640                                | 1691 | 3143 | 3423               | 11,95                                       | 7,25-7,70<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,75                 | 3,78                          | 2,78               | 3,36-3,74   |   |
| VII в      | 1641                                | 1689 | 3147 | 3426               | 11,95                                       | 7,11-7,67<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62                 | 3,82                          | 2,80               | 3,38-3,82   |   |
| VII г      | 1639                                | 1685 | 3139 | 3426               | 11,90                                       | 7,11-7,68<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,53                 | 3,78                          | 2,77               | 3,37-3,75   | 2,50<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |

| 1     | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   |
|-------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|--|
| VII д | 1640 | 1690 | 3142 | 3423 | 11,85 | 6,84-7,67<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,51 | 3,75 | 2,77 | 3,37-3,72 | 1,28<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )<br>3,99<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |

### 2.3.7. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метоксибензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VIII а-е) (схема 8).

Схема 8



R=H (а), 2-Cl (б), 4-Cl (в), 3-NO<sub>2</sub> (г), 2-F (д), 3-Br (е)

Полученные соединения (VIII а-е) представляют собой белые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 15).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 16).

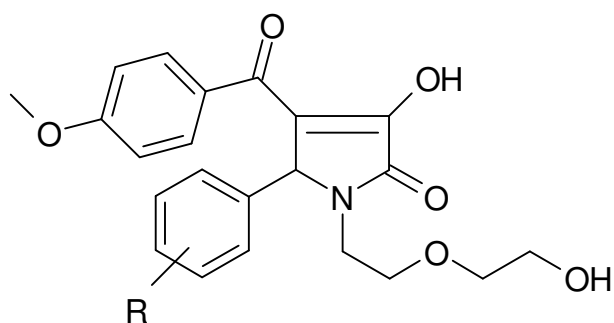
В ИК спектрах соединений (VIII а-е) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при

1658-1666  $\text{cm}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при 1675-1687  $\text{cm}^{-1}$ , енольного гидроксила при 3103-3145  $\text{cm}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы 3429-3464  $\text{cm}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (VIII а-е) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,90-8,30 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,20 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,87 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,76-3,82 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

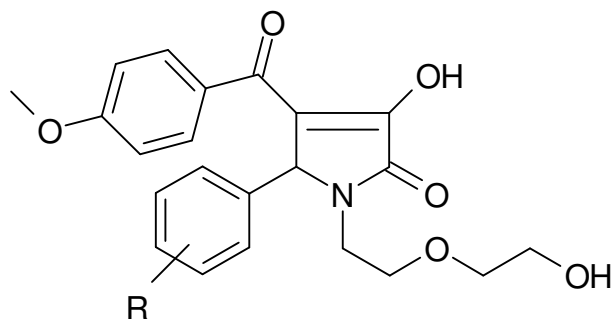
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VIII а-е)



| № соединения | R                 | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|-------------------|----------|-----------|---|
| VIII а       | H                 | 68       | 197-199   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>               |
| VIII б       | 2-Cl              | 72       | 192-194   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>             |
| VIII в       | 4-Cl              | 74       | 187-189   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>             |
| VIII г       | 3-NO <sub>2</sub> | 50       | 181-183   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> |
| VIII д       | 2-F               | 69       | 195-197   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>6</sub>              |
| VIII е       | 3-Br              | 65       | 192-194   | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>6</sub>             |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VIII а-е)



| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                      |                               |                    |   |                       |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---|-----------------------|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | CH <sub>3</sub> O (с) |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |                       |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                    | 9                             | 10                 | 11  | 12                    |
| VIII а     | 1663                                | 1687 | 3117 | 3464               | 11,20                                       | 7,00-7,80<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,58                 | 3,60                          | 2,54               | 3,40-3,82   | 3,80                  |
| VIII б     | 1666                                | 1683 | 3120 | 3432               | 10,60                                       | 7,10-7,65<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,62                 | 3,69                          | 2,55               | 3,42-3,62   | 3,82                  |
| VIII в     | 1658                                | 1681 | 3145 | 3446               | 11,05                                       | 7,10-7,60<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,72                 | 3,80                          | 2,79               | 3,25-3,64   | 3,81                  |

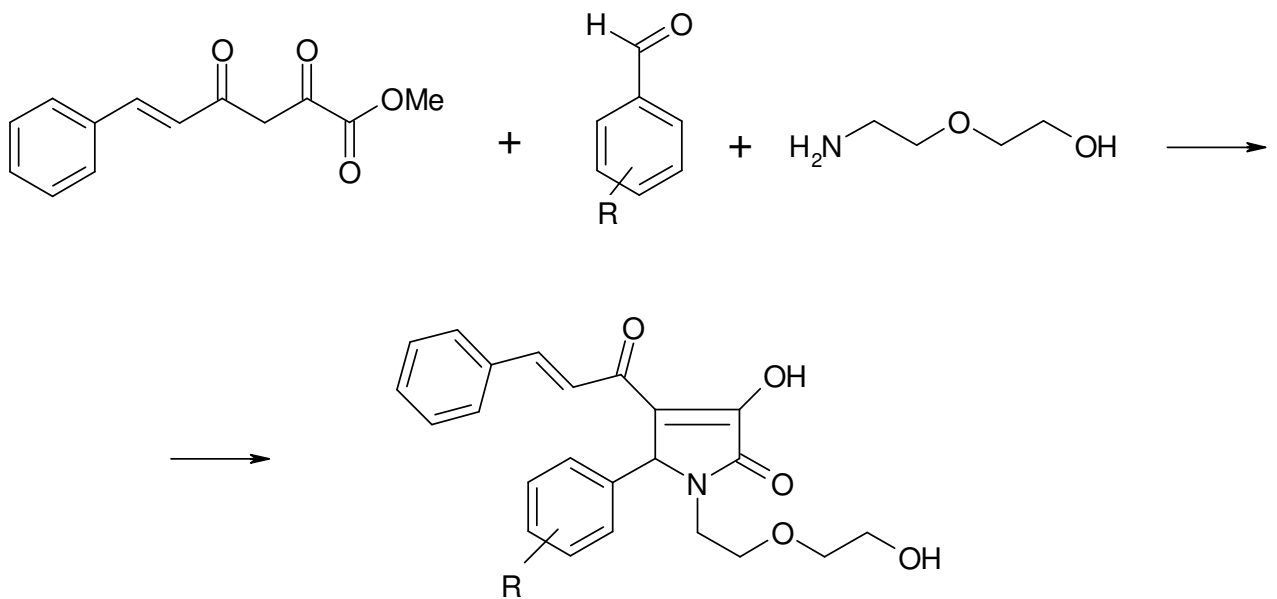
| 1      | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   |
|--------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|------|
| VIII г | 1664 | 1685 | 3103 | 3456 | 10,05 | 7,00-7,45<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 6,30 | 3,90 | 2,70 | 3,22-3,62 | 3,76 |
| VIII д | 1658 | 1682 | 3110 | 3429 | 10,60 | 6,90-7,72<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,65 | 3,74 | 2,51 | 3,29-3,51 | 3,79 |
| VIII е | 1665 | 1675 | 3112 | 3438 | 11,16 | 7,50-8,30<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,54 | 3,78 | 2,87 | 3,32-3,66 | 3,80 |



### 2.3.8. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира циннамоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IX а-ж) (схема 9).

Схема 9



IX а-ж

R= H (а), 3-Br (б), 2-F (в), 4-F (г), 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (д), 4-CH<sub>3</sub>O (е), 3,4-CH<sub>3</sub>O (ж)

Полученные соединения (IX а-ж) представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 17).

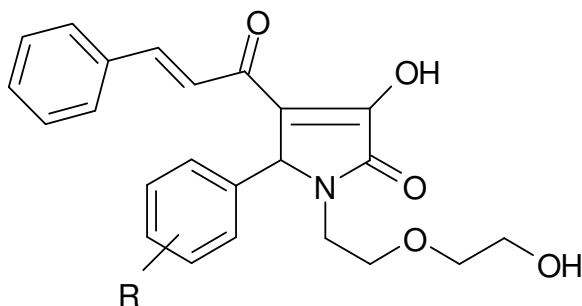
Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 18).

В ИК спектрах соединений (IX а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при  $1631-1641\text{ см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при  $1685-1690\text{ см}^{-1}$ , енольного гидроксила при  $3143-3153\text{ см}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы  $3423-3446\text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>Н спектрах соединений (IX а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,88-8,62 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,90-12,30 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,41-5,67 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,73-2,87 и 3,73-3,80 м.д., и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,29-3,76 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-  
5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IX а-ж)

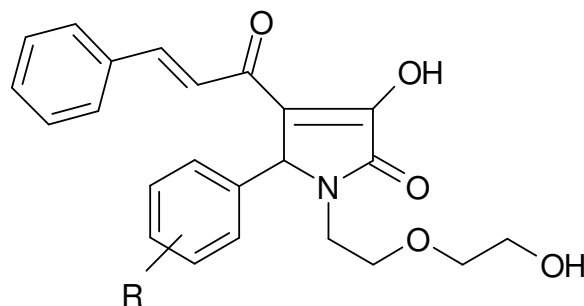


| № соединения | R                               | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*                                   |
|--------------|---------------------------------|----------|-----------|---|
| IX а         | H                               | 72       | 195-197   | C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>   |
| IX б         | 3-Br                            | 54       | 188-190   | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>5</sub> |
| IX в         | 2-F                             | 69       | 183-185   | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>  |
| IX г         | 4-F                             | 68       | 189-191   | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>  |
| IX д         | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 76       | 195-197   | C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>   |
| IX е         | 4-CH <sub>3</sub> O             | 71       | 188-190   | C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>   |
| IX ж         | 3,4-CH <sub>3</sub> O           | 74       | 187-189   | C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub>   |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

## Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(IX а-ж)



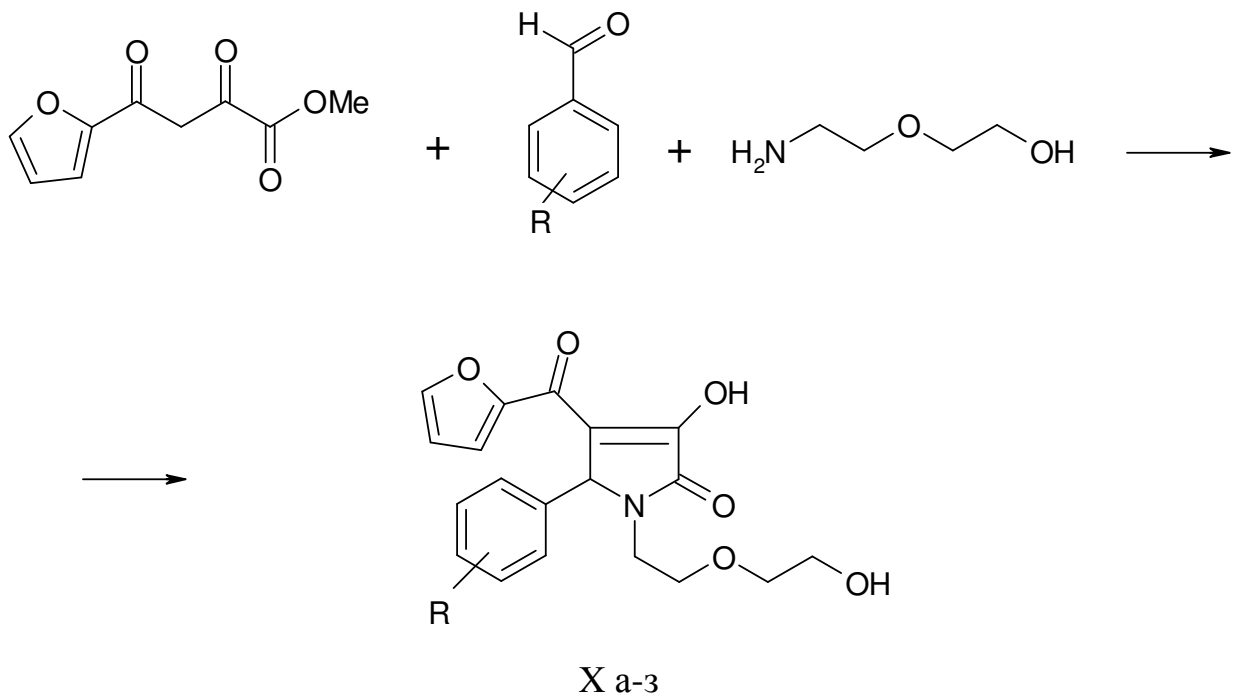
| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |   |                      |                               |                    |   |                |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|---|----------------------|-------------------------------|--------------------|---|----------------|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)  | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны |
|            |                                     |      |      |                    |   |   |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |                |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7   | 8                    | 9                             | 10                 | 11  | 12             |
| IX а       | 1639                                | 1687 | 3148 | 3425               | 11,90                                       | 7,36-8,62<br>(10H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,54                 | 3,79                          | 2,76               | 3,35-3,76   |                |
| IX б       | 1641                                | 1690 | 3143 | 3423               | 11,95                                       | 7,14-7,69<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,66                 | 3,78                          | 2,78               | 3,36-3,74   |                |
| IX в       | 1639                                | 1681 | 3147 | 3446               | 11,95                                       | 7,13-7,79<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,67                 | 3,80                          | 2,79               | 3,35-3,72   |                |
| IX г       | 1641                                | 1685 | 3151 | 3446               | 11,90                                       | 7,05-7,85<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | 5,57                 | 3,79                          | 2,76               | 3,29-3,62   |                |

| 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12  |
|------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|---|
| IX д | 1632 | 1687 | 3149 | 3438 | 12,30 | 7,15-7,65<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,42 | 3,74 | 2,87 | 3,35-3,70 | 1,19-2,67<br>(7H, м,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></u> ) |
| IX е | 1639 | 1686 | 3153 | 3436 | 12,05 | 6,88-7,64<br>(9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,43 | 3,73 | 2,73 | 3,37-3,71 | 3,75<br>(3H, с,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                     |
| IX ж | 1631 | 1693 | 3143 | 3435 | 12,00 | 6,90-7,65<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,41 | 3,76 | 2,78 | 3,35-3,74 | 3,73<br>(6H, с,<br><u>(H<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub></u> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )       |

### 2.3.9. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 2-фуранпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (X а-з) (схема 10).

Схема 10



R= H (а), 4-CH<sub>3</sub> (б), 3-ОН (в), 4-ОН (г), 4-F (д), 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (е), 4-CH<sub>3</sub>O (ж), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (з)

Полученные соединения (X а-з) представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 19).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 20).

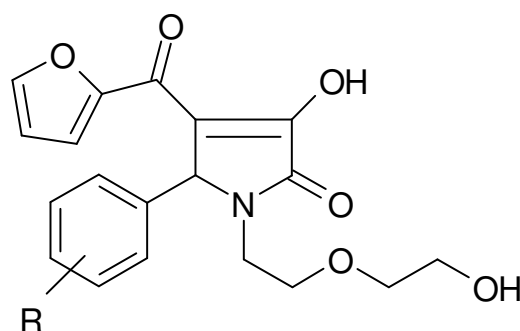
В ИК спектрах соединений (X а-з) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при

1635-1643  $\text{cm}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при 1680-1690  $\text{cm}^{-1}$ , енольного гидроксила при 3153-3162  $\text{cm}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы 3420-3430  $\text{cm}^{-1}$ .

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (X а-з) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,50-7,88 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 9,10-10,60 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,45-5,65 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,82 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,71-3,84 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,31-3,62 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (X а-з)

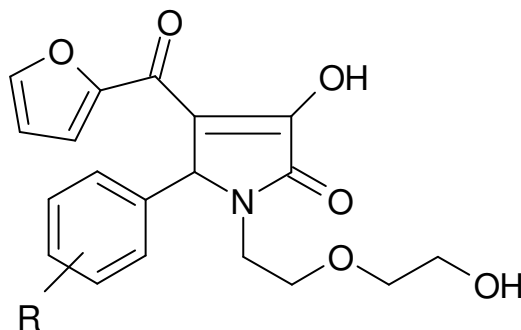


| № соединения | R                                 | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*                                  |
|--------------|-----------------------------------|----------|-----------|--|
| Х а          | H                                 | 69       | 189-191   | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>  |
| Х б          | 4-CH <sub>3</sub>                 | 69       | 193-195   | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>  |
| Х в          | 3-OH                              | 72       | 187-189   | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub>  |
| Х г          | 4-OH                              | 73       | 195-197   | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub>  |
| Х д          | 4-F                               | 61       | 188-190   | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>6</sub> |
| Х е          | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 60       | 183-185   | C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>  |
| Х ж          | 4-CH <sub>3</sub> O               | 74       | 189-191   | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>  |
| Х з          | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | 78       | 195-197   | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>  |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.



Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (X а-з)



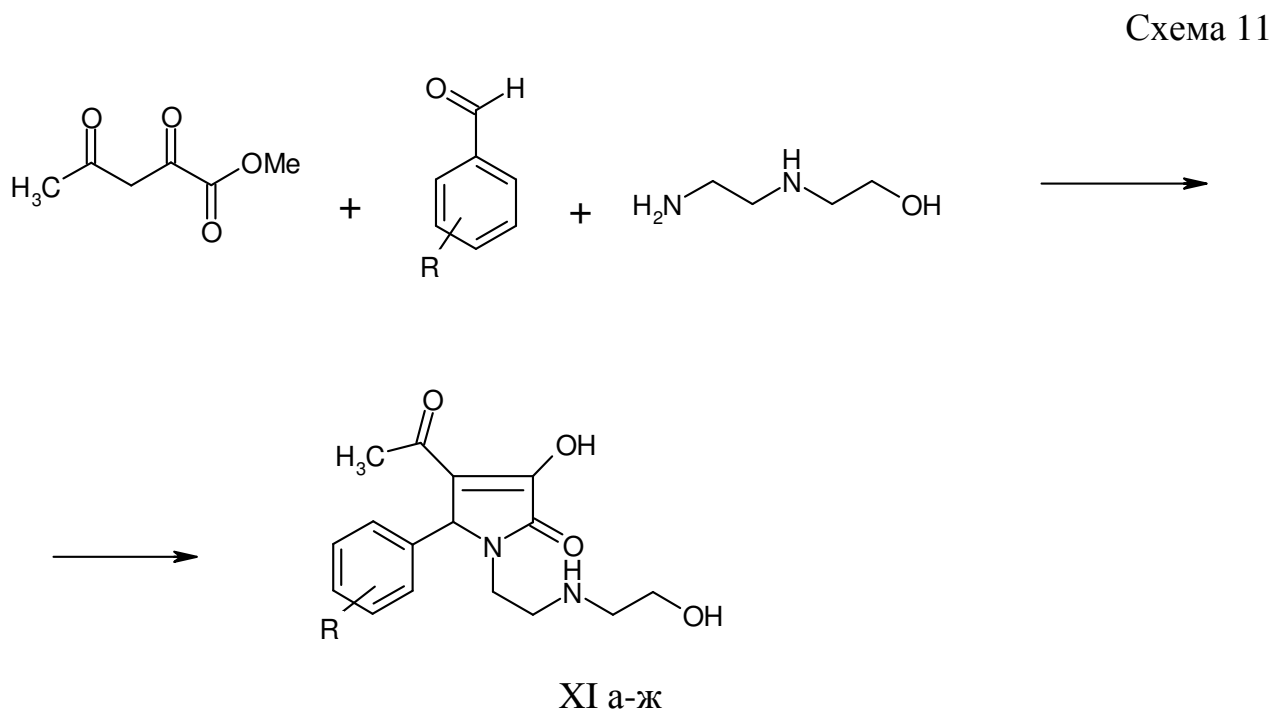
| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                      |                               |                    |   |   |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---|---|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны  |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |   |   |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                    | 9                             | 10                 | 11  | 12  |
| X а        | 1640                                | 1686 | 3160 | 3430               | 9,60  | 7,05-7,72<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,60                 | 3,75                          | 2,75               | 3,40-3,62   |   |
| X б        | 1639                                | 1687 | 3158 | 3425               | 10,60                                       | 7,05-7,65<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,62                 | 3,73                          | 2,69               | 3,42-3,61   | 2,35<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| X в        | 1641                                | 1690 | 3153 | 3423               | 9,36  | 6,54-7,88<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,45                 | 3,71                          | 2,73               | 3,31-3,44   | 11,20<br>(1H, с, HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )             |
| X г        | 1635                                | 1685 | 3157 | 3425               | 9,10  | 6,65-7,80<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,52                 | 3,73                          | 2,55               | 3,42-3,61   | 11,25<br>(1H, с, HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )             |

| 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12   |
|-----|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|--|
| Х д | 1637 | 1680 | 3159 | 3420 | 10,20 | 6,50-7,72<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,65 | 3,84 | 2,51 | 3,41-3,60 |  |
| Х е | 1639 | 1684 | 3162 | 3424 | 10,15 | 6,60-7,75<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,60 | 3,75 | 2,82 | 3,40-3,62 | 1,30<br>(7H, м,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH</u> CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> )  |
| Х ж | 1638 | 1687 | 3160 | 3425 | 10,10 | 6,60-7,72<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,56 | 3,72 | 2,55 | 3,40-3,60 | 3,75<br>(3H, с,<br><u>H</u> <sub>3</sub> <u>C</u> O <u>C</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| Х з | 1643 | 1682 | 3158 | 3429 | 10,09 | 6,56-7,75<br>(7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ) | 5,59 | 3,73 | 2,75 | 3,39-3,62 | 1,40<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>O</u> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> )<br>3,98<br>(2H, кВ,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>O</u> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ) |

## 2.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-арил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

### 2.4.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (XI а-ж) (схема 11).



R= 4-CH<sub>3</sub> (а), 3-CH<sub>3</sub>O (б), 2-CH<sub>3</sub>O (в), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C (г), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (д), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N (е), 3-OH (ж)

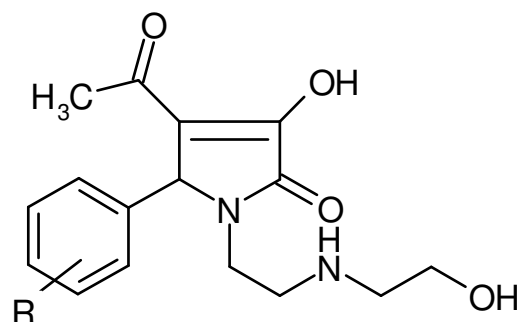
Полученные соединения (XI а-ж) представляют собой желтые, оранжевые или белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 21).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 22).

В ИК спектрах соединений (XI а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1629-1644 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1689-1693 см<sup>-1</sup>, енольного гидроксила при 3158-3161 см<sup>-1</sup> и спиртовой гидроксильной группы 3428-3435 см<sup>-1</sup>. В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (XI а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,70-7,40 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,05-11,20 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,05-5,48 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,54-2,70 и 3,60-3,78 м.д., также синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,10-2,20 м.д. и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]- 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XI а-ж)

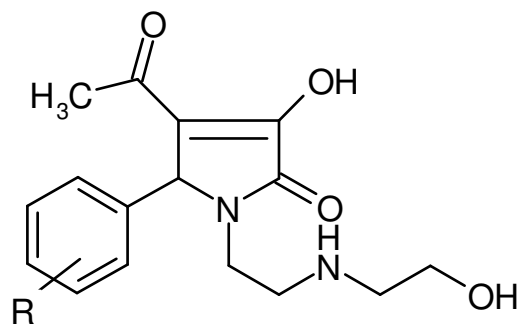


| № соединения | R                                   | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|-------------------------------------|----------|-----------|---|
| XI а         | 4-CH <sub>3</sub>                   | 62       | 212-214   | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XI б         | 3-CH <sub>3</sub> O                 | 68       | 208-210   | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| XI в         | 2-CH <sub>3</sub> O                 | 71       | 211-213   | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| XI г         | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C | 50       | 210-212   | C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XI д         | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 69       | 206-208   | C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XI е         | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N | 64       | 204-206   | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |
| XI ж         | 3-OH                                | 67       | 209-211   | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

## Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(XI а-ж)

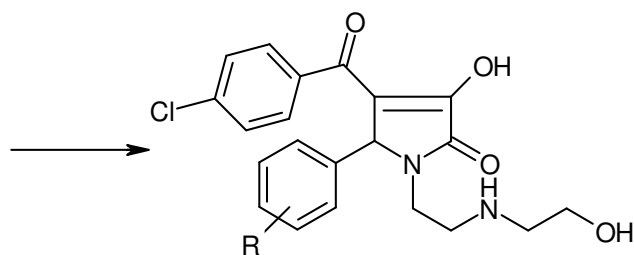
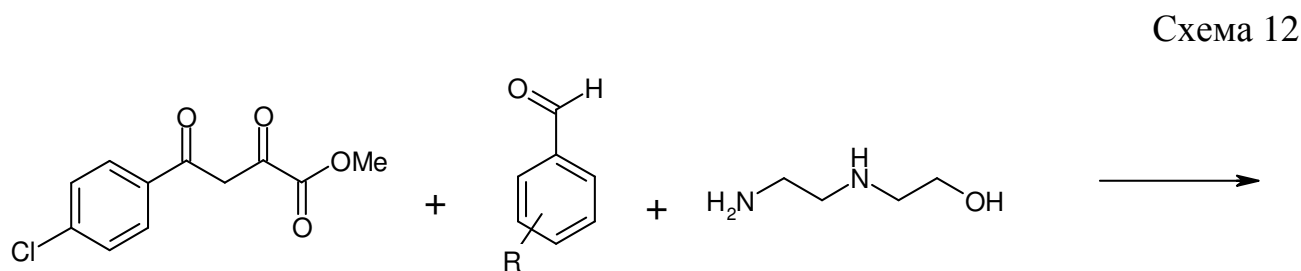


| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |   |                      |                        |                               |                    |  |   |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|---|----------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------|--|---|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)  | C <sup>5</sup> H (с) | CH <sub>3</sub> CO (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны  |
|            |                                     |      |      |                    |   |   |                      |                        | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |  |   |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7   | 8                    | 9                      | 10                            | 11                 | 12   | 13  |
| XI а       |                                     |      |      |                    | 11,15                                       | 7,15-7,40<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,25                 | 2,12                   | 3,70                          | 2,55               | 3,36-3,74  | 2,35<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> )   |
| XI б       | 1631                                | 1693 | 3158 | 3435               | 11,20                                       | 6,95-7,25<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,15                 | 2,07                   | 3,65                          | 2,64               | 3,38-3,82  | 3,80<br>(3H, с, H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XI в       | 1629                                | 1689 | 3161 | 3429               | 11,05                                       | 7,15-7,35<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,35                 | 2,20                   | 3,60                          | 2,48               | 3,37-3,75  | 3,88<br>(3H, с, H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |

| 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7   | 8    | 9    | 10   | 11   | 12        | 13   |
|------|------|------|------|------|-------|---|------|------|------|------|-----------|--|
| XI г |      |      |      |      | 11,12 | 7,05-7,40<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,20 | 2,18 | 3,68 | 2,45 | 3,37-3,72 | 1,45<br>(9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>C</u><br><u>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></u> )  |
| XI д | 1644 | 1692 | 3159 | 3428 | 11,18 | 7,10-7,35<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,38 | 2,12 | 3,62 | 2,67 | 3,31-3,44 | 1,25<br>(3H, тр,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> )<br>2,60<br>(2H, кв,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ) |
| XI е |      |      |      |      | 11,10 | 7,07-7,24<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,45 | 2,15 | 3,74 | 2,70 | 3,22-3,74 |  |
| XI ж |      |      |      |      | 11,15 | 6,70-6,90<br>(5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) | 5,05 | 2,10 | 3,78 | 2,65 | 3,35-3,81 | 11,10<br>(1H, с, <u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |

### 2.4.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (XII а-е) (схема 12).



XII а-е

R= 4-CH<sub>3</sub> (а), 4-OH (б), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C (в), 4-CH<sub>3</sub>COO (г), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N (д), RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>= 3-Piridin (е)

Полученные соединения (XII а-е) представляют собой желтые, оранжевые или белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 23).

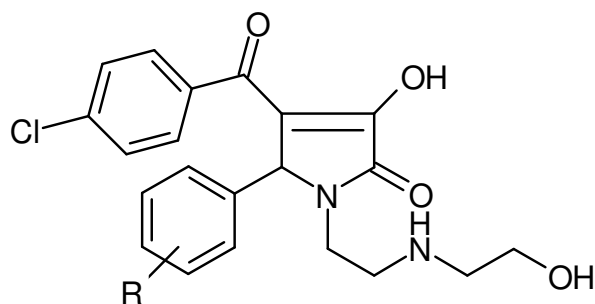
Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 24).



В ИК спектрах соединений (XII а-е) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при  $1629-1644\text{ см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при  $1689-1693\text{ см}^{-1}$ , енольного гидроксила при  $3153-3161\text{ см}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы  $3428-3436\text{ см}^{-1}$ . В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (XII а-е) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,08-8,45 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,05-11,20 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,25-5,67 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,50-2,85 и 3,60-3,78 м.д., и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,00-3,78 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]- 4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XII а-е)

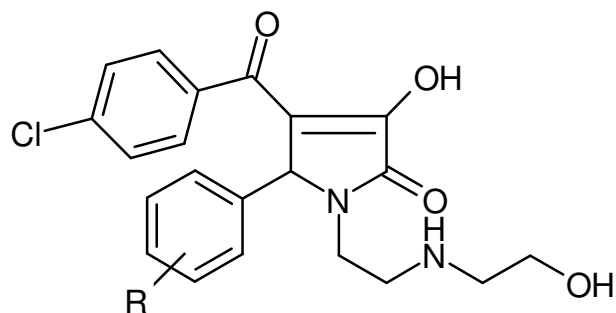


| № соединения | R  | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|--|----------|-----------|---|
| XII а        | 4-CH <sub>3</sub>                          | 62       | 216-218   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XII б        | 4-OH                                       | 58       | 193-195   | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| XII в        | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C        | 63       | 218-220   | C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XII г        | 4-CH <sub>3</sub> COO                      | 62       | 219-221   | C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> |
| XII д        | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N        | 71       | 213-215   | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |
| XII е        | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 3-Pyridin | 73       | 223-225   | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

## Спектральные характеристики 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

(XII а-е)



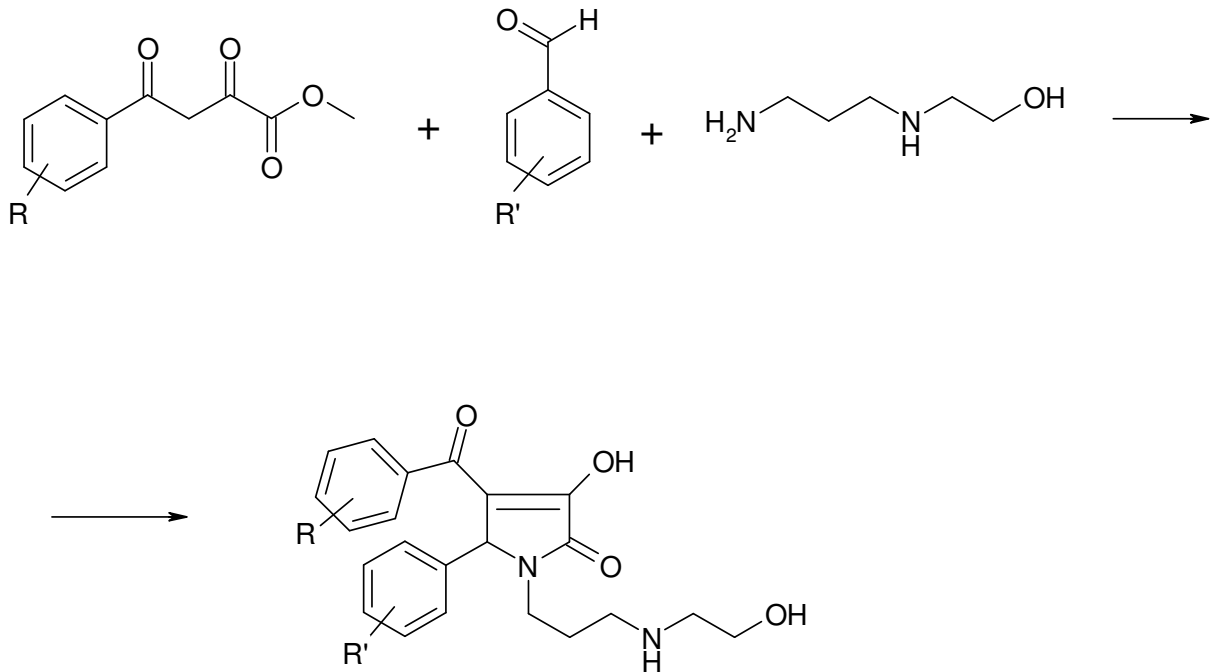
| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                      |                               |                    |  |  |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|--|--|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны   |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |  |  |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                    | 9                             | 10                 | 11   | 12   |
| XII а      |                                     |      |      |                    | 11,10                                       | 7,05-7,70<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,25                 | 3,60                          | 2,50               | 3,10-3,75  | 2,35<br>(3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> )                                      |
| XII б      | 1639                                | 1686 | 3153 | 3436               | 11,05                                       | 7,20-7,75<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,35                 | 3,70                          | 2,85               | 3,22-3,78  | 11,25<br>(1H, с, <u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )   |
| XII в      | 1629                                | 1689 | 3161 | 3429               | 11,15                                       | 7,20-7,70<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,30                 | 3,78                          | 2,65               | 3,00-3,65  | 1,25<br>(9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ) |

| 1     | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11        | 12 |
|-------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|-----------|----|
| XII г |      |      |      |      | 11,20 | 7,25-7,75<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,40 | 3,72 | 2,78 | 3,25-3,75 |    |
| XII д | 1631 | 1693 | 3158 | 3435 | 11,12 | 7,18-8,45<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,35 | 3,67 | 2,81 | 3,33-3,61 |    |
| XII е | 1644 | 1692 | 3159 | 3428 | 11,18 | 7,08-8,30<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 5,67 | 3,69 | 2,83 | 3,39-3,60 |    |

## 2.5. Синтез 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метил (4-метокси)бензоилпировиноградной кислоты со смесью 3-(2-гидроксиэтиламин)пропиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (XIII а-о) (схема 13).

Схема 13



XIII а-о

R = 4-CH<sub>3</sub> (а-ж), 4-OCH<sub>3</sub> (з-о); R' = 4-Cl (а, и), 2-Cl (б, к), 3-NO<sub>2</sub> (в, л), 4-F (г, м), 2-OCH<sub>3</sub> (д, н), 4-OCH<sub>3</sub> (е, о), 4-OH (ж, з)

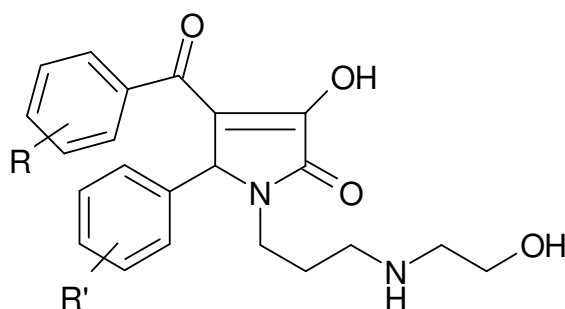
Полученные соединения (XIII а-о) представляют собой желтые, оранжевые или белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 25).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии (табл. 26).

В ИК спектрах соединений (XIII а-о) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1632-1640 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1676-1688 см<sup>-1</sup>, енольного гидроксила при 3141-3153 см<sup>-1</sup> и спиртовой гидроксильной группы 3425-3440 см<sup>-1</sup>. В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (XIII а-о) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,85-7,90 м.д., синглеты протона енольной гидроксильной группы в области 11,00-11,20 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,15-5,81 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,70-2,83 и 3,65-3,90 м.д., и мультиплет трех метиленовых групп в области 3,20-3,82 м.д.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании их в форме 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

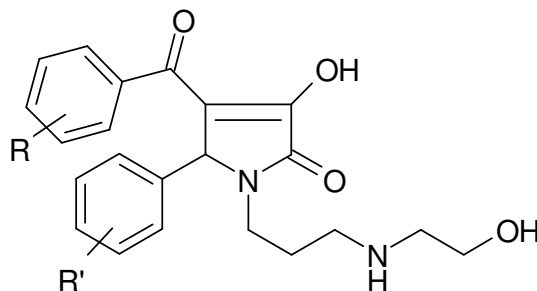
Выходы и температуры плавления 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4аил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а-о)



| № соединения | R                  | R'                 | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула*   |
|--------------|--------------------|--------------------|----------|-----------|---|
| XIII а       | 4-CH <sub>3</sub>  | 4-Cl               | 67       | 212-214   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XIII б       | 4-CH <sub>3</sub>  | 2-Cl               | 72       | 208-210   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| XIII в       | 4-CH <sub>3</sub>  | 3-NO <sub>2</sub>  | 71       | 196-198   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>   |
| XIII г       | 4-CH <sub>3</sub>  | 4-F                | 68       | 204-206   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>  |
| XIII д       | 4-CH <sub>3</sub>  | 2-OCH <sub>3</sub> | 64       | 210-2012  | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   |
| XIII е       | 4-CH <sub>3</sub>  | 4-OCH <sub>3</sub> | 75       | 228-230   | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   |
| XIII ж       | 4-CH <sub>3</sub>  | 4-OH               | 68       | 187-189   | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   |
| XIII з       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-OH               | 69       | 203-205   | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>   |
| XIII и       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl               | 76       | 196-198   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| XIII к       | 4-OCH <sub>3</sub> | 2-Cl               | 74       | 190-192   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| XIII л       | 4-OCH <sub>3</sub> | 3-NO <sub>2</sub>  | 56       | 198-200   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>   |
| XIII м       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-F                | 61       | 207-209   | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>  |
| XIII н       | 4-OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | 73       | 214-216   | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>   |
| XIII о       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 70       | 221-223   | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>   |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а-о)



| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> |      |      |                    | Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. |  |                                   |                      |                               |                    |  |  |
|------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|---|--|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--|--|
|            | CO                                  | CON  | OH   | CH <sub>2</sub> OH | C <sup>3</sup> OH (с)                       | Ar (м)   | C <sup>2</sup> H <sub>2</sub> (м) | C <sup>5</sup> H (с) | C <sup>1</sup> H <sub>2</sub> |                    | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (м) | Другие протоны   |
|            |                                     |      |      |                    |   |  |                                   |                      | H <sub>A</sub> (м)            | H <sub>B</sub> (м) |  |  |
| 1          | 2                                   | 3    | 4    | 5                  | 6   | 7  | 8                                 | 9                    | 10                            | 11                 | 12   | 13   |
| XIII а     |                                     |      |      |                    | 11,10                                       | 7,10-7,75<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,87                              | 5,30                 | 3,65                          | 2,80               | 3,40-3,80  | 2,35<br>(3H, с,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| XIII б     | 1632                                | 1676 | 3146 | 3438               | 11,10                                       | 7,15-7,85<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,95                              | 5,62                 | 3,75                          | 2,75               | 3,46-3,70  | 2,30<br>(3H, с,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| XIII в     |                                     |      |      |                    | 11,15                                       | 7,10-7,75<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,90                              | 5,45                 | 3,74                          | 2,83               | 3,30-3,57  | 2,40<br>(3H, с,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| XIII г     | 1640                                | 1688 | 3143 | 3437               | 11,22                                       | 7,20-7,80<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,85                              | 5,25                 | 3,78                          | 2,79               | 3,44-3,65  | 2,25<br>(3H, с,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ) |



| 1         | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11   | 12        | 13  |
|-----------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|------|-----------|---|
| XIII<br>д | 1632 | 1680 | 3141 | 3439 | 11,15 | 6,90-7,75<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,90 | 5,60 | 3,80 | 2,79 | 3,30-3,62 | 2,38<br>(3H, c,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> )<br>3,75<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>е | 1632 | 1688 | 3148 | 3441 | 11,12 | 6,90-7,60<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,85 | 5,20 | 3,90 | 2,70 | 3,29-3,53 | 2,40<br>(3H, c,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> )<br>3,85<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>ж | 1636 | 1680 | 3149 | 3440 | 11,05 | 7,05-7,60<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,85 | 5,15 | 3,78 | 2,78 | 3,36-3,74 | 2,25<br>(3H, c,<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> )<br>11,25<br>(1H, c,<br><u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )             |
| XIII<br>з | 1632 | 1681 | 3153 | 3440 | 11,20 | 7,05-7,65<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,75 | 5,15 | 3,82 | 2,80 | 3,38-3,82 | 3,80<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )<br>11,10<br>(1H, c,<br><u>HO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )            |

| 1         | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7  | 8    | 9    | 10   | 11   | 12        | 13  |
|-----------|------|------|------|------|-------|--|------|------|------|------|-----------|---|
| XIII<br>и |      |      |      |      | 11,25 | 6,90-7,95<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,90 | 5,80 | 3,78 | 2,77 | 3,37-3,75 | 3,90<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>к | 1632 | 1688 | 3151 | 3425 | 11,15 | 7,05-7,90<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,95 | 5,51 | 3,75 | 2,77 | 3,37-3,72 | 3,85<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>л | 1632 | 1684 | 3141 | 3429 | 11,18 | 7,05-7,90<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,95 | 5,45 | 3,71 | 2,73 | 3,31-3,44 | 3,90<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>м |      |      |      |      | 11,13 | 6,90-7,95<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,85 | 5,30 | 3,75 | 2,80 | 3,20-3,65 | 3,95<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>н |      |      |      |      | 11,20 | 6,85-7,90<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,80 | 5,75 | 3,70 | 2,75 | 3,30-3,57 | 3,95<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |
| XIII<br>о |      |      |      |      | 11,00 | 6,90-7,85<br>(8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> +<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 1,90 | 5,70 | 3,74 | 2,77 | 3,44-3,65 | 3,95<br>(3H, c,<br><u>H<sub>3</sub>CO</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) |

### **Глава 3. Экспериментальная часть**

ИК спектры синтезированных соединений I-XIII записаны на ИК-микроскопе IN10 TERMO SCIENTIFIC.

Спектры ЯМР<sup>1</sup>H – на спектрофотометре Bruker 500 с рабочей частотой 500, 13 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан, Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц.

Масс-спектры регистрировали на спектрометре Finnigan MAT. INCOS-50 7890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

#### **Метилловые эфиры ацилпировиноградных кислот**

##### **(I а-и). Общая методика**

К 200 мл раствора метанола небольшими количествами добавляем 0,5 моль натрия. Затем в 0,5 моль диэтилоксалата растворяем 0,5 моль ацетона или производного ацетофенона. Охлаждаем оба раствора до комнатной температуры и смешиваем. Через сутки добавляем 200 мл диэтилового эфира и промываем на воронке Бюхнера. После полного высыхания добавляем 150 мл воды, 100 гр. колотого льда и 25 мл концентрированной серной кислоты. Затем добавляем хлороформ порциями по 60-70 мл. Образовавшийся метиловый эфир ацилпировиноградной кислоты сливаем и высушиваем.

#### **1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов**

##### **(II а-ж). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

#### **1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацетил-5-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (II а)**

Масс-спектр, m/z (%): 305 (70,17) [M]<sup>+</sup>, 275 (9,51) [M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 243 (10,71) [M-НОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН]<sup>+</sup>, 173 (100) [M-СН<sub>3</sub>СО]<sup>+</sup>.

**1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов  
III (а-л), IV (а-м), V (а-э), VI (а-к), VII (а-д), VIII (а-е). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-  
2-онов (IX а-ж). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира циннамоилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-  
пирролин-2-онов (X а-з). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира 2-фуранпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-  
онов (XI а-ж). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламин и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XII а-е). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламин и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а-о). Общая методика**

К раствору 0,01 моль метилового эфира 4-метил (4-метокси)бензоилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 3-(2-гидроксиэтиламин)пропиламина и оставляют на 1 сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

## Глава 4. Биологическая часть

Большинство рядов синтезированных нами соединений были подвергнуты испытаниям на антимикробную, противогрибковую, анальгетическую, антигипоксическую и гипогликемическую активности.

Испытания на антимикробную и противогрибковую активности проводилось на кафедре микробиологии ПГФА под руководством доцента, к.ф.н., Новиковой В.В.

Анальгетическую, антигипоксическую и гипогликемическую активности исследовали на кафедре токсикологической химии ПГФА под руководством доцента, д.ф.н., Малковой Т.Л.

Принимал участие в исследовании веществ на антигипоксическую, анальгетическую, гипогликемическую активности и острой токсичности полученных соединений.

### 4.1. Антимикробная активность

Антимикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [123]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейных штаммов:  $\text{Gr}^+$  *S. aureus* ATCC 6538P,  $\text{Gr}^-$  *E. coli* ATCC 25922.

Посевы проводили в мясопептонный бульон, pH 7,0, с различной концентрацией испытуемых соединений. Исследуемое соединение в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл мясопептонного бульона. Далее готовили ряд серийный разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали на скошенной агаризированной среде. Для исследования использовали 18-20 часовую культуру. Для приготовления рабочей взвеси микробов производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную взвесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация 5

млн. микробных тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. В итоге, микробная нагрузка при определении антимикробной активности составила 250 000 микробных тел в 1 мл.

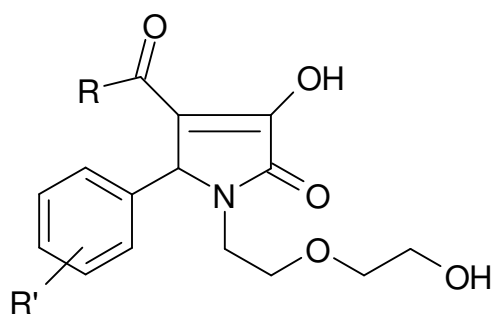
Фиксацию результатов производили через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37°C. Отмечали наличие или отсутствие роста бактериальных культур под действием исследуемых соединений. За действующую дозы принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-микроба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали диоксидин (МПК 500 мкг/мл в отношении *S. aureus* и 31 мкг/мл в отношении *E. coli*) [124].

Антимикробная активность была определена у 53 соединений. Проведенные исследования показали, что некоторые представители производных 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов проявляют антибактериальную активность по отношению к *S. aureus* на уровне препарата сравнения – диоксидина (табл. 27).

В результате исследований установили, что синтезированные соединения подавляют рост золотистого стафилококка в большей степени, чем рост кишечной палочки. Хотя четкой зависимости увеличения антибактериальной активности от структуры соединений установить не удалось, некоторые выводы сделать можно.

Так, относительно высокую активность по сравнению с другими соединениями показали вещества (II д, е, III в, е, ж, к, IV б, в, д, ж), содержащие в 4 положении гетероцикла ацетильный, бензоильный и 4-метилбензоильный заместители. Соединения с 4-нитробензоильным заместителем в 4 положении проявили низкую противомикробную активность (МПК от 500 до 1000 мкг/мл).

Антимикробная активность 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов



| № соединения | R   | R'                              | ПМА        |             |            |             |
|--------------|---|---------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|
|              |   |                                 | S. aureus  |             | E. coli    |             |
|              |   |                                 | Разведение | МПК, мкг/мл | Разведение | МПК, мкг/мл |
| II г         | CH <sub>3</sub>                                 | 3-NO <sub>2</sub>               | 1/1        | 1000        | 1/2        | 500         |
| II д         | CH <sub>3</sub>                                 | 3-OH                            | 1/2        | 500         | 1/4        | 250         |
| II е         | CH <sub>3</sub>                                 | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1/2        | 500         | 1/2        | 500         |
| III а        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | H                               | 1/2        | 500         | 1/1        | 1000        |
| III б        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-OH                            | 1/1        | 1000        | 1/1        | 1000        |
| III в        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1/2        | 500         | 1/2        | 500         |
| III г        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-F                             | 1/1        | 1000        | 1/2        | 500         |
| III д        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-NO <sub>2</sub>               | 1/1        | н\а         | 1/1        | 1000        |
| III е        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-OCH <sub>3</sub>              | 1/2        | 500         | 1/2        | 500         |
| III ж        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH       | 1/4        | 250         | 1/2        | 500         |
| III з        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-Br                            | 1/1        | 1000        | 1/1        | н\а         |
| III и        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-OH                            | 1/1        | 1000        | 1/1        | 1000        |
| III к        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 2,5-OCH <sub>3</sub>            | 1/4        | 250         | 1/2        | 500         |
| IV б         | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-OCH <sub>3</sub>              | 1/2        | 500         | 1/2        | 500         |



|      |   |   |     |      |     |      |
|------|---|---|-----|------|-----|------|
| IV в | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl                                      | 1/1 | 1000 | 1/4 | 250  |
| IV д | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-NO <sub>2</sub>                         | 1/2 | 500  | 1/2 | 500  |
| IV е | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,4-Cl                                    | 1/1 | н/а  | 1/2 | 500  |
| IV ж | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-F                                       | 1/4 | 250  | 1/2 | 500  |
| IV з | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> =2-Tiofen  | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| IV и | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> =3-Piridin | 1/1 | 1000 | 1/1 | н/а  |
| V а  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H   | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V б  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl                                      | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V в  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-Cl                                      | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V г  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-NO <sub>2</sub>                         | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V д  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-F                                       | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V е  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-Br                                      | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V ж  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-F                                       | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V з  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-NO <sub>2</sub>                         | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V и  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,4-Cl                                    | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V к  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-Br                                      | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V л  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O                       | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V м  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3,4-CH <sub>3</sub> O                     | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V н  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,4-CH <sub>3</sub> O                     | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V о  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,5-CH <sub>3</sub> O                     | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V п  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O; 4-OH                 | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V р  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-CH <sub>3</sub> O                       | 1/1 | 1000 | 1/1 | 1000 |
| V с  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                       | 1/2 | 500  | 1/1 | 1000 |
| V т  | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O         | 1/1 | 1000 | 1/1 | н/а  |

|                            |   |  |               |      |              |      |
|----------------------------|---|--|---------------|------|--------------|------|
| V y                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O; 4-OH    | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| V ф                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 4-CH <sub>3</sub>                          | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| V х                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>            | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| V ц                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>            | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| V ч                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>            | 1/1           | 1000 | 1/2          | 500  |
| V ш                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>            | 1/2           | 500  | 1/1          | 1000 |
| V щ                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 3-Piridin | 1/2           | 500  | 1/1          | 1000 |
| V э                        | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 2-Piridin | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| VII б                      | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | 2-Cl                                       | 1/2           | 500  | 1/1          | 1000 |
| VII в                      | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | 3-F  | 1/2           | 500  | 1/1          | 1000 |
| VII г                      | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | 4-CH <sub>3</sub>                          | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| IX в                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-F  | 1/2           | 500  | 1/1          | 1000 |
| IX г                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-F  | 1/1           | н/а  | 1/1          | 1000 |
| IX д                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>            | 1/1           | 1000 | 1/1          | 1000 |
| IX е                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                        | 1/1           | н/а  | 1/1          | н/а  |
| Диоксидин                  |   |  | МПК 62,5-1000 |      | МПК 3,9-62,5 |      |
| Диоксидин (опытные данные) |   |  | МПК 500       |      | МПК 31       |      |

## 4.2. Противогрибковая активность

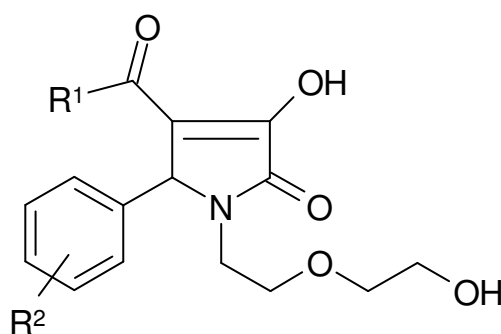
В связи с отсутствием в литературе данных о противогрибковой активности пирролин-2,3-дионов с 2-(2-гидроксиэтокси)этильным заместителем в 1 положении гетероцикла, для нас представляло интерес изучить данный вид активности для различных 4,5-дизамещенных 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [123]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: *S. albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с различной концентрацией испытуемых соединений. 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. 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 стерильной жидкой 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 150000 грибковых тел в 1 мл.

Учет результатов проводили через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок при температуре 25°C. Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (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.

Противогрибковая активность была определена у 12 исходных соединений. Испытанные соединения показали низкую противогрибковую активность (табл. 28).

Противогрибковая активность 4,5-дизамещенных 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов



| № соединения | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                    | C. albicans |            |
|--------------|---|-----------------------------------|-------------|------------|
|              |   |                                   | Разведение  | МПК мкг/мл |
| 1            | 2   | 3                                 | 4           | 5          |
| V ж          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 3-F                               | 1/1         | 1000       |
| V л          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 3-CH <sub>3</sub> O               | 1/1         | 1000       |
| V р          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 2-CH <sub>3</sub> O               | 1/2         | 500        |
| V т          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | 1/1         | 1000       |
| V х          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 1/1         | 1000       |
| VII б        | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 2-Cl                              | 1/2         | 500        |
| VII в        | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 3-F                               | 1/1         | 1000       |
| VII г        | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 4-CH <sub>3</sub>                 | 1/2         | 500        |
| IX г         | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-F                               | 1/2         | 500        |
| IX д         | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 1/2         | 500        |
| IX е         | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O               | 1/1         | 1000       |
| Флуконазол   |   |                                   | МПК 8-32    |            |

### 4.3. Антигипоксическая активность

Пиррол-2,3-дионы являются структурными аналогами известного ноотропного препарата – пирацетама, который обладает антигипоксическим действием [117]. Перспективным является изучение этой активности.

Исследования проводились на мышах массой 20-30 г с использованием двух моделей гипоксии разного генеза: модель экзогенной нормобарической гипоксии с последующей гиперкапнией и модель острой гемической гипоксии [125].

Модель экзогенной нормобарической гипоксии с последующей гиперкапнией. Исследуемые химические вещества и препараты сравнения вводили мышам внутривентриально в 0,9% растворе натрия хлорида за 20 минут до опыта. Препараты сравнения – пирацетам и мексидол. Животным контрольной группы таким же образом вводили 0,9% раствор натрия хлорида. После 20 минут ожидания животных по одному помещали в герметически закрываемые банки объемом 200 см<sup>3</sup>. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок. Регистрировали время смерти животных.

Острую гемическую гипоксию вызывали внутривентриальным введением метгемоглобинообразователя нитрита натрия в дозе 100 мг/кг. Исследуемые соединения и эталон сравнения в дозе 100 мг/кг вводили внутривентриально в виде суспензии с изотоническим раствором хлорида натрия за 30 мин до начала эксперимента. Регистрировали количество выживших и погибших животных (%).

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $P \leq 0,05$ .

Испытаниям на антигипоксическую активность подвергалось 28 соединений (табл. 29).

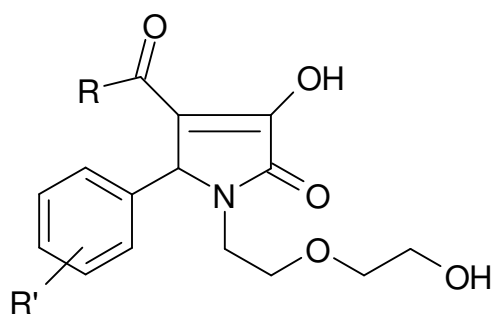
В результате исследования методом «нормобарической гипоксии» выяснили, что соединения (III а, б, г, д, з, и) показали выраженную антигипоксическую активность (табл. 29). Соединения III а, з значительно превосходят препараты сравнения – Пирацетам и Мексидол.

Результаты исследования методом гемической гипоксии показали высокую активность веществ III а, д, з (табл. 30). Результаты веществ III д, з значительно

превосходили результаты препарата сравнения. Вероятно, это связано с наличием соответствующих заместителей ( $\text{NO}_2$ , Br) в мета-положении фенильного кольца в 5 положении гетероцикла. Перспективно дальнейшее исследование рядов с данными заместителями.

Также следует отметить снижение антигипоксической активности у ряда веществ, с 4-нитро-бензоильным заместителем в 4 положении гетероцикла.

Антигипоксическая активность 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов при нормобарической гипоксии



| № соединения         | R   | R'                              | Время жизни, t, мин        | Прирост времени жизни, % |
|----------------------|---|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Контроль (0,9% NaCl) |   |                                 | 20,83 ± 0,98               | -                        |
| II б                 | CH <sub>3</sub>                                 | 2-Cl                            | 23,30 ± 4,32               | 11,86                    |
| II д                 | CH <sub>3</sub>                                 | 3-ОН                            | 19,25 ± 2,34               | -7,58                    |
| II е                 | CH <sub>3</sub>                                 | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 22,45 ± 4,32               | 7,78                     |
| III а                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | H                               | 36,17 ± 1,17* <sup>#</sup> | 73,64                    |
| III б                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-ОН                            | 28,12 ± 2,01*              | 34,99                    |
| III в                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 23,67 ± 2,66               | 13,63                    |
| III г                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-F                             | 25,17 ± 2,54               | 20,83                    |
| III д                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-NO <sub>2</sub>               | 27,45 ± 1,14*              | 31,78                    |
| III з                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 3-Br                            | 40,67 ± 1,97* <sup>#</sup> | 95,25                    |
| III и                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 4-ОН                            | 25,50 ± 1,87               | 22,42                    |
| IV в                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl                            | 21,89 ± 6,02               | 5,09                     |
| IV г                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-Cl                            | 20,66 ± 1,39               | -0,82                    |
| IV е                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,4-Cl                          | 24,72 ± 2,78               | 18,67                    |
| IV к                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-Br                            | 22,56 ± 1,46               | 8,30                     |
| IV л                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-ОН                            | 18,92 ± 3,01               | -9,17                    |

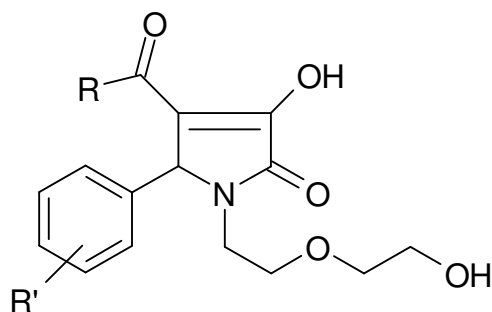


|                     |   |                                   |              |        |
|---------------------|---|-----------------------------------|--------------|--------|
| IV м                | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-OH                              | 21,63 ± 2,21 | 3,84   |
| V б                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl                              | 21,35 ± 3,42 | 2,50   |
| V в                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-Cl                              | 24,56 ± 1,02 | 17,91  |
| V г                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-NO <sub>2</sub>                 | 20,50 ± 1,87 | -1,58  |
| V д                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-F                               | 23,74 ± 4,31 | 13,79  |
| V е                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-Br                              | 24,71 ± 2,78 | 18,65  |
| V и                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,4-Cl                            | 20,71 ± 2,08 | -0,58  |
| V к                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-Br                              | 20,36 ± 4,09 | 2,26   |
| V л                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O               | 20,90 ± 2,61 | 0,34   |
| V п                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-CH <sub>3</sub> O               | 20,85 ± 1,96 | 0,10   |
| V с                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O               | 20,23 ± 3,34 | -2,88  |
| V т                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | 19,87 ± 4,32 | -4,61  |
| V ф                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                 | 18,62 ± 3,41 | -10,61 |
| Пирацетам 100 мг/кг |   |                                   | 24,73 ± 1,87 | 18,72  |
| Мексидол 100 мг/кг  |   |                                   | 27,5 ± 1,05* | 32,02  |

\*Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля.

# Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно препарата сравнения (Мексидол 100 мг/кг).

Антигипоксическая активность 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов методом гемической гипоксии



| № соединения                  | R                             | R'                | Время жизни, t, мин | Прирост времени жизни, % |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|
| Контроль (NaNO <sub>2</sub> ) |                               |                   | 11,33 ± 1,05        | -                        |
| Ш а                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H                 | 15,00 ± 2,00        | 32,35%*                  |
| Ш б                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-OH              | 11,00 ± 2,19        | -2,94%                   |
| Ш г                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-F               | 12,00 ± 1,41        | 5,88%                    |
| Ш д                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-NO <sub>2</sub> | 18,33 ± 1,03        | 61,76%*                  |
| Ш з                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3-Br              | 17,00 ± 1,41        | 50,00%*                  |
| Мексидол 100 мг/кг            |                               |                   | 15,00 ± 0,89        | 32,35%*                  |

\*Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля.

#### 4.4. Анальгетическая активность

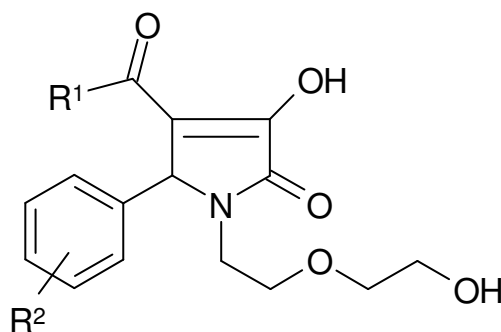
Ранее у 1 замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов была определена анальгетическую активность [109]. Исходя из этого, целесообразным является изучение анальгетической активности у синтезированных соединений с 2-(2-гидроксиэтокси)этильным заместителем в 1 положении гетероцикла.

Изучение анальгетической активности проводилось методом «горячая пластина» [123]. Исследуемые соединения вводили в дозе 100 мг/кг внутривнутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи. Для экспериментов использовались нелинейные белые мыши весом 20-30 гр. Через 30 минут животных помещают на разогретую в среднем до 52 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрируют время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа. Критерием анальгетического ответа считают достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Результаты статистически обработаны с вычислением коэффициента Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $P \leq 0,05$ .

Испытаниям подвергались 10 соединений ряда 4,5-дизамещенных 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

В результате исследования, вещества этого ряда показали низкую анальгетическую активность. В дальнейшем нецелесообразно исследовать пиррол-2,3-дионы с данным заместителем в 1 положении гетероцикла.

Анальгетическая активность 4,5-дизамещенных 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов



| № соединения                    | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                    | Время оборонительного рефлекса, сек | Увеличение времени, % |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| 1                               | 2   | 3                                 | 4                                   | 5                     |
| V ж                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 3-F                               | 39,17                               | 11,90                 |
| V л                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 3-CH <sub>3</sub> O               | 19,67                               | -43,81                |
| V п                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 2-CH <sub>3</sub> O               | 30,00                               | -14,29                |
| V с                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 4-CH <sub>3</sub> O               | 38,83                               | 10,95                 |
| V т                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | 39,50                               | 12,86                 |
| V х                             | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>             | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 31,00                               | -11,43                |
| VIII г                          | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-F                               | 31,83                               | -9,05                 |
| VIII д                          | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 39,67                               | 13,33                 |
| VIII е                          | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O               | 44,50                               | 27,14*                |
| IX б                            | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 2-Cl                              | 35,83                               | 2,38                  |
| Метамизол натрия                |   |                                   | 16,33                               | 53,34*                |
| Контроль (2% крахмальная слизь) |   |                                   | 35,00                               | -                     |

\*Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля.

#### 4.5. Гипогликемическая активность

Ранее были изучена гипогликемическая активность 1-алкоксиалкилзамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [109]. Результаты тех исследований говорят о перспективе дальнейшего изучения производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Опыты проведены на интактных белых нелинейных крысах массой 150-225 г, сгруппированных в серии по 6 голов. Содержание глюкозы в крови определяли пероральным глюкозотолерантным методом после внутрибрюшинного введения соединений в скрининговой дозе 50 мг/кг [125]. Фиксировали 9 точек для каждого животного: до введения вещества (голодные животные), через 40 минут после введения вещества и до введения глюкозы, затем вводили глюкозу (1 г/кг - табл. 32. рис. 1) и (2 г/кг - табл. 33. рис. 2,3) измеряли уровень глюкозы через 15, 30, 45, 60, 120, 180, 300 минут. В контрольной серии эксперимента вводили в эквивалентном количестве 1 % крахмальную слизь. Также имеются экспериментальные данные для вещества метформин в дозировке 50 мг/кг. Животных лишали пищи за 14 часов до опыта и на время его проведения, не ограничивая водный режим. Сахароснижающее действие оценивали по степени изменения гликемии через 15, 30, 45, 60, 120, 180, 300 минут после введения изучаемых веществ.

Испытаниям подверглись 6 соединений, среди которых присутствовали соединения ряда 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V в, г) и их азотистые аналоги по заместителю в 1 положении: 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-арил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XI в, ж) и 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII д, ж).

Все вещества проявляют невысокую гипогликемическую активность. Хочется отметить, что азотистые аналоги проявляют большую гипогликемическую активность по сравнению с 2-(2-гидроксиэтокси)этильным заместителем в 1 положении. Также, более высокой активностью обладает вещество XI ж, которое стабильно снижало уровень гликемии на протяжении

всего периода наблюдения. Вероятно, влияние на это оказывала гидроксигруппа фенильного заместителя в 5 положении гетероцикла.

Таким образом, дальнейший поиск соединений с гипогликемической активностью перспективен в рядах с 2-(2-гидроксиэтиламин)этильным и 3-(2-гидроксиэтиламин)пропильным заместителями.

Таблица 32

| Время, мин                            | -40 | 0   | 15  | 30  | 45  | 60  | 120 | 180 | 300 |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Контроль (уровень гликемии, ммоль/л)  | 5,3 | 4,8 | 5,1 | 6,3 | 6,1 | 5,6 | 4,8 | 4,6 | 5,2 |
| Метформин (уровень гликемии, ммоль/л) | 4,1 | 4,3 | 4,5 | 5,1 | 5,3 | 5,0 | 4,5 | 4,1 | 4,1 |
| В-во V в (уровень гликемии, ммоль/л)  | 4,4 | 4,3 | 4,6 | 5,0 | 5,9 | 5,1 | 4,3 | 3,6 | 3,9 |
| В-во V г (уровень гликемии, ммоль/л)  | 4,5 | 4,6 | 4,8 | 5,6 | 5,4 | 4,8 | 3,6 | 3,4 | 3,8 |

Рисунок 1

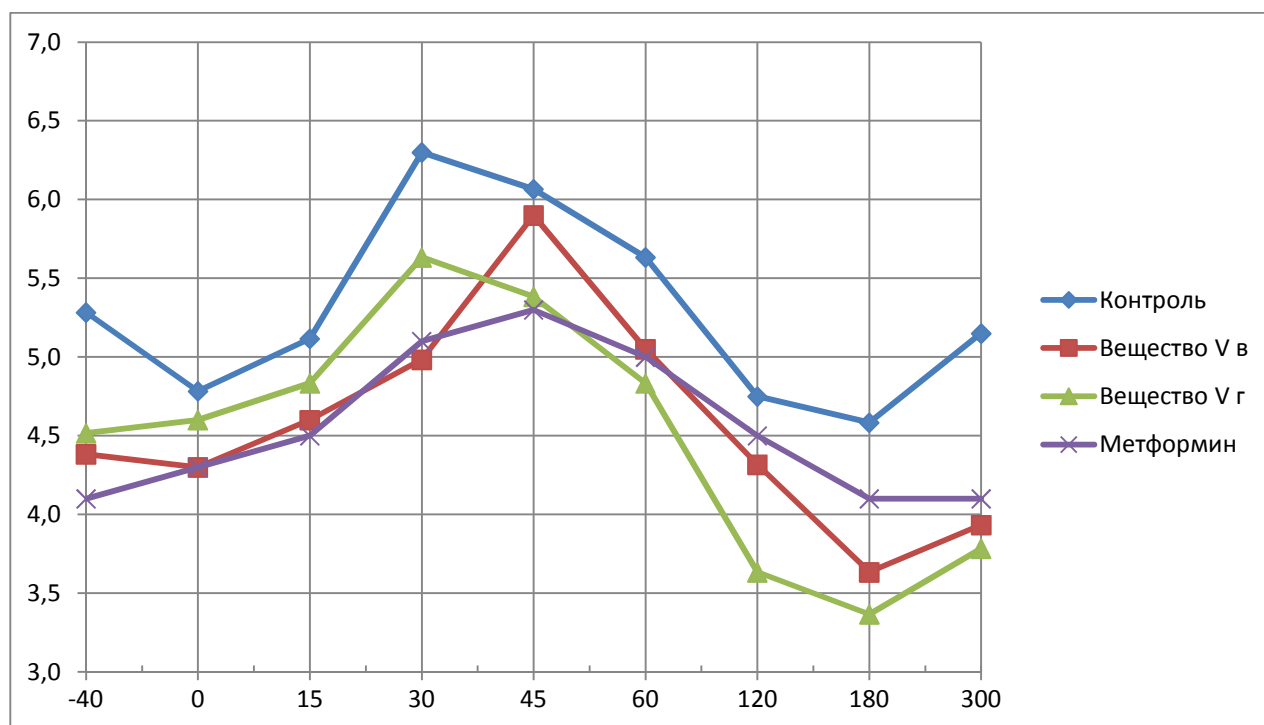
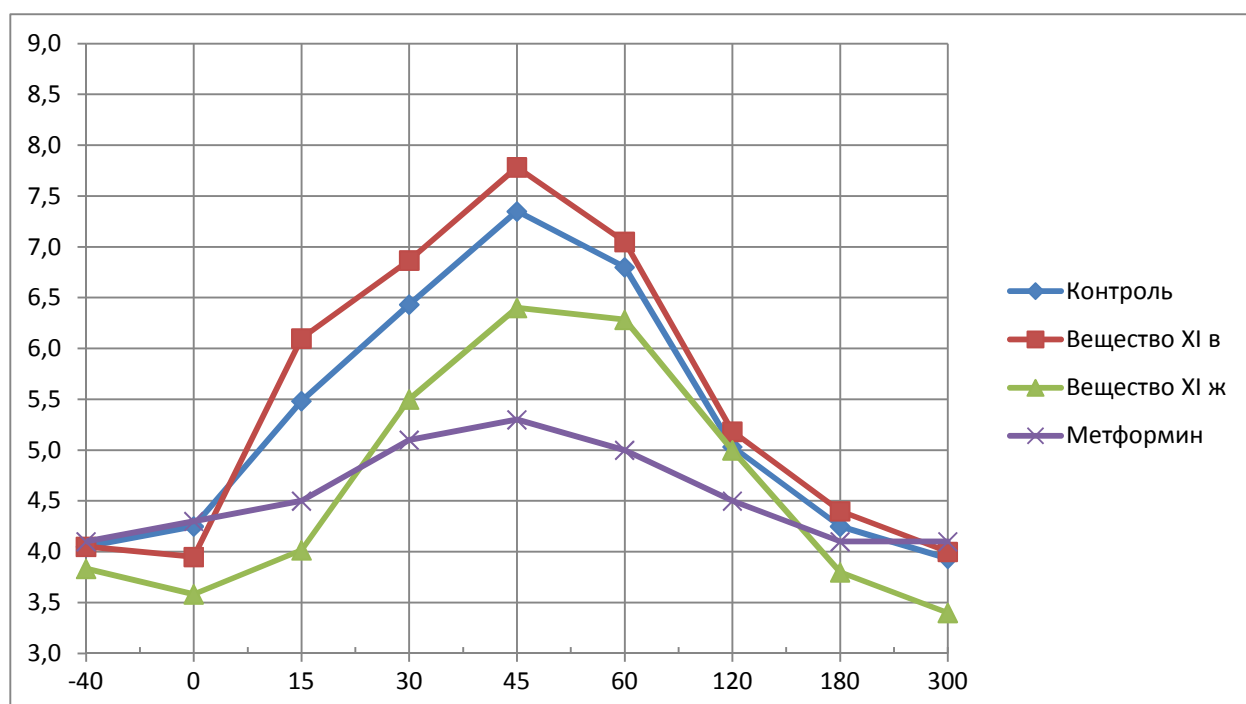


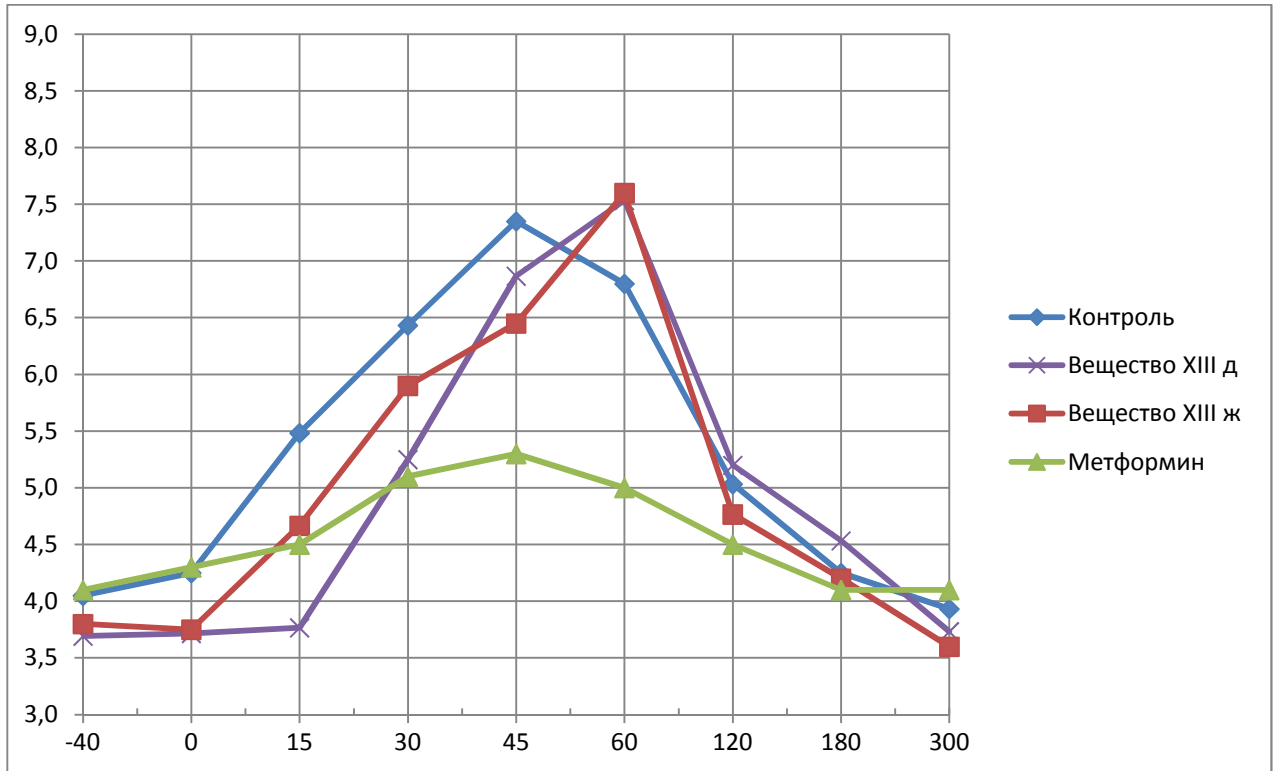
Таблица 33

| Время, мин                              | -40 | 0   | 15  | 30  | 45  | 60  | 120 | 180 | 300 |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Контроль (уровень гликемии, ммоль/л)    | 4,1 | 4,3 | 5,5 | 6,4 | 7,4 | 6,8 | 5,0 | 4,3 | 3,9 |
| Метформин (уровень гликемии, ммоль/л)   | 4,1 | 4,3 | 4,5 | 5,1 | 5,3 | 5,0 | 4,5 | 4,1 | 4,1 |
| В-во XI в (уровень гликемии, ммоль/л)   | 4,1 | 4,0 | 6,1 | 6,9 | 7,8 | 7,1 | 5,2 | 4,4 | 4,0 |
| В-во XI ж (уровень гликемии, ммоль/л)   | 3,8 | 3,6 | 4,0 | 5,5 | 6,4 | 6,3 | 5,0 | 3,8 | 3,4 |
| В-во XIII д (уровень гликемии, ммоль/л) | 3,7 | 3,7 | 3,8 | 5,3 | 6,9 | 7,5 | 5,2 | 4,5 | 3,7 |
| В-во XIII ж (уровень гликемии, ммоль/л) | 3,8 | 3,8 | 4,7 | 5,9 | 6,5 | 7,6 | 4,8 | 4,2 | 3,6 |

Рисунок 2







#### 4.6. Острая токсичность

Вещества III а, д, з проявили антигипоксическую активность, превышающую значения контроля и препаратов сравнения. Целесообразно было исследовать острую токсичность высокоактивных соединений.

Острую токсичность определяли на нелинейных мышах массой 18-22 г. по экспресс-методу Прозоровского В.Б. [126]. Исследуемые соединения вводили перорально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи. Регистрировали количество погибших животных. Результаты испытания в табл. 34.

Проведенные исследования показали, что испытуемые соединения относятся к 4 классу токсичности, то есть являются малотоксичными по классификации К.К. Сидорова [127].

Таблица 34

Острая токсичность соединений III а, д, з.

| № соединения           | ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, перорально | Степень токсичности по Сидорову К.К. |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| III а                  | 1750                                 | мало токсично                        |
| III д                  | 1750                                 | мало токсично                        |
| III з                  | 1250                                 | мало токсично                        |
| Метамизол натрия [128] | 3300                                 | мало токсично                        |
| Аспирин [128]          | 1000                                 | умерено токсично                     |

## Выводы

1. Отработана методика получения метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот.
2. Разработана общая методика синтеза 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил] -3-пирролин-2-онов на основе трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-гидроксиэтокси) этиламина.
3. Обнаружено, что замена 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина на 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламина приводит к образованию 1-[2-(2-гидроксиэтиламин)этил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.
4. Установлено, что 3-(2-гидроксиэтиламин) этиламин реагирует с образованием 1-[3-(2-гидроксиэтиламин)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.
5. Изучена биологическая активность 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил] замещенных пиррол-2,3-дионов и их аминопроводных. 53 соединения исследованы на противомикробную активность (препарат сравнения Диоксидин), 12 соединений - на противогрибковую (препарат сравнения Флуконазол), 28 соединений – на антигипоксическую (препараты сравнения Пирацетам, Мексидол), 10 соединений – на анальгетическую (препарат сравнения Метамизол натрия), 6 соединения – на гипогликемическую активности (препарат сравнения Метформин).
6. Выявлены соединения с высокими уровнями активности, производные которых перспективны для дальнейшего углубленного изучения.

**Библиографический список**

1. Schiff, R. Synthese substituierter bihydrobiketopyrrolocarbonyl-aureester mittels oxalesigester et aldehydoaminobasen / R. Schiff, C. Bertini // Ber. - 1897. - Bd. 30. - S. 601 - 604.
2. Merchant, L.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.
3. Minchilli, M. Derivatives of 8-chlororhinoline / M. Minchilli // Atti link. - 1948. - Vol. 6. - P. 511 - 526.
4. Shah, R.I. Studies in the reactions of ketoacids / R.J. Shan, J.R. Merchant // Current science. - 1958. - Vol. 27. - №11. - P. 441-442.
5. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XV. Синтез и 1,3-сигматропная перегруппировка 1,5-диарил-3-фенилметокси-4-этокси-карбонил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских // Химия гетероцикл. соединений. - 1990. - №6. - С.753 - 757.
6. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и строение 1,5-диарилтетрагидро-2,3-пирролдионов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И. Иваненко // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 10. - С. 2208 - 2213.
7. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. VII. Синтез 4-арилсульфонил-1-арил-5-фенилтетрагидропиррол-2,3-дионон и их взаимодействие с аминосоединениями и гидразином / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Журн. органич. химии. - 1988. - Т.24, вып. 4. - С. 875 - 881.
8. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / Merchant J.R., Shan R.J., Bhandarkar R.M. // Rec. Trav. Chim. - 1962. - Vol. 81, №2.-P. 131 - 143.
9. Синтез и биологическая активность 1-алкоксиарил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. - 2011. - № 6. - С. 38 - 41.

10. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2010. - № 7. – С. 30 – 33.
11. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтиламиноэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2007. - № 9. – С. 22 – 25.
12. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2012. - № 1. – С. 26 – 28.
13. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2005. - № 9. – С. 33 – 36.
14. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2015. - № 3. – С. 32 – 34.
15. Синтез и противомикробная активность 1-(4-гидроксифенил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2011. - № 3. – С. 33 – 35.
16. Противовоспалительная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-1-гетерил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2008. - № 5. – С. 24 – 26.
17. Синтез и противомикробная активность 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2007. - № 4. – С. 30 – 32.
18. Синтез и противомикробная активность 3-гидрокси и 3-ариламино-5-арил-4-ацил-1-(пиридил)-3-пирролин-2-онов / Т.А. Силина [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2003. - № 11. – С. 20 – 22.
19. Гейн, В.Л. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.С. Платонов, Э.В. Воронина // Хим. - фарм. журн. – 2004. - № 6. – С. 31 – 32.

20. Merchart, I.R. Synthesis and reaction of 2,3-pyrrolidinedione derivates / J.R. Merchart, V. Srinivasan // J.R. Ree. Trav. Chim. - 1962. - Vol.81, № 2. - P. 144 - 155.
21. Катаева, А.В. Новый способ введения метилсульфонильной группы в гетероциклическую систему 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / А.В. Катаева, В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 4. - С. 697.
22. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Под ред. Ю.С. Андрейчикова. Пермь. - 1994.
23. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы / Гейн В.Л. – 2004. – С. 7-16.
24. Гейн, Л.Ф. Синтез, химические свойства и биологическая активность 1,4-дизамещенных 5-акрил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов : автореф. дис. ... докт.фарм.наук : 14.04.02 . - Пермь, 2009. – 51. С.
25. Гейн, В.Л. Взаимодействие 2-кетоглутаровой кислоты с основаниями Шиффа / В.Л. Гейн, А.В. Попов, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. - 1992. Т. 62, вып. 12. - С. 2774 - 2779.
26. Гейн, В.Л. Образование 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-онов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. - 1992. - Т. 62, вып. 7. - С. 1675 - 1677.
27. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметилтетрагидропиррол-2,3-диононов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Э. Колла //Хим.-фарм. журн. - 1993. - № 5. - С. 42 - 45.
28. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XVI. Синтез 1,4-дизамещенных 5-арилтетрагидропиррол-2,3-диононов на основе взаимодействия диэтилоксалилацетона с азометинами / Ю.С. Андрейчиков [и др.]// Журн. органич. химии. – 1989. – Т.25, вып. 12. – С. 2494 – 2500.
29. Rearrangement of pyruvates to malonates. B-Lactams by ring contraction / D. R. Bender [et al.] // Journ. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, №19. – P. 3439 – 3440.
30. Rearrangement of pyruvates to malonates. Synthesis of .beta.-lactams / D. R. Bender [et al.] // Journ. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40, №9. – P. 1264 – 1269.

31. Philip L. Southwick. The Cyclization of Arylaminoethyl Styryl Ketones to 1-Aryl-5-phenyl-3-pyrrolidones / Philip L. Southwick , Harold L. Dimond // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76, № 22. – P. 5667 – 5671.
32. A study of some 2,3-di-oxopyrrolidines and derived pyrrolidines / P.L. Southwick, E.P. Previc, I. Casanova, [et al] // J. Org. Chem.-1956.-Vol. 21, №9.-P. 1087 - 1095.
33. Philip L. Southwick. The Condensation of Oxalic Esters with Esters of  $\beta$ -Alanine and N-Substituted  $\beta$ -Aminopropionic Acids. Synthesis of Some Derivatives of 2,3-Dioxopyrrolidine and 2-Oxo-3-methoxy-3-pyrroline / Philip L. Southwick , Robert T. Crouch // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – Vol.75, № 14. - P. 3413 – 3417
34. Southwick, P.L. The condensation of oxalic esters with esters of alanine and N-substituted aminopropionic acids / P.L. Southwick, R.T. Crouch // J. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 75, № 14. - P. 3413 - 3417.
35. Чиркова, М.В. Синтез, свойства и биологическая активность 5-замещенных 1-арилпирролидин-2,3-диононов и их производных: автореф. дис... канд. фарм. наук: 14.04.02. – Пермь, 2004. – 21с.
36. Синтезы на основе 5-метил-5-этоксикарбонил-1-арилпирролидин-2,3-диононов / М.В. Чиркова [и др.]// Материалы трет, молод, шк. конф. по орг. синтезу «Органический синтез в новом столетии» [Тез.докл.]. – СПб - 2002.
37. Чиркова, М.В. Синтез 3-гидразононов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диононов / М.В. Чиркова, В.А. Михалёв, В.Л. Гейн // Материалы межвуз. науч.-практ, конф. «Вузы и регионы» [Тез.докл.]. - Пермь, 2002. - С.40.
38. Kosugi, Y. Synthesis of 3,5,5-trimethoxy-2-pyrrolidinone and its derivatives / Y. Kosugi [et al.] // Heterocycles. - 1982. - Vol. 19, № 6. -P. 1013 - 1017.
39. Southwick, P.L. Reactions of 1,4-Diphenyl-1-bromo-3-butene-2-one. I. A Synthesis of 1-Aryl-2,5-diphenyl-3-pyrrolidones / Philip L. Southwick , David I. Sapper , L. A. Pursglove // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – Vol. 72, № 11, P. 4940 – 4944
40. 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.

41. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и 1,5-сигматропные перегруппировки 4-ацил-3-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Химия гетероцикл. соединений. - 1987. - № 5. - С. 625 - 628.
42. Wasserman H.H. Studies of 1,5-diphenyl-3-pyrrolidines and related compounds / H.H. Wasserman, R.C. Koch // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1.-P. 35 - 39.
43. Lactam analogs of penicillanic and carbopenicillanic acids / Baldwin G.E., Chan M.F., Gallacher G. [et al.] // Tetrahedron. -1984.-Vol. 10, № 21. - P. 4513 - 4523.
44. Ruhemann, S. Diketodiphenylpyrroline and its analogs / S. Ruhemann // J. Chem. Soc. 1909. - Vol. 95. - P. 984-992.
45. Ruhemann, S. Studies an 1,4,5-triphenyl-2,3-dihydroдioxоpyrrolidine / S. Ruhemann // J. Chem. Soc. - 1909. - Vol. 95. – P . 1603 - 1609.
46. Biotransformation Reactions of Five-Membered Aromatic Heterocyclic Rings / Deepak K. Dalvie [et al.] // Chem. Res. Toxicol. - 2002. - Vol. 15, № 3. - P. 270 – 272.
47. Гейн, В.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXVII. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он-4-карбоновых кислот и их функциональных производных с дифенилдиазометаном и термолиз продуктов реакции / В.Л. Гейн, Э.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. – 1992. – Т. 62, вып.8. – С. 1897 - 1902.
48. Sano T. Dioxopyrrolidines. XXIX. Solvolytic behavior of 3-ethoxycarbonyl-2-phenylpyrroline-4,5-diones in protic solvents / T. Sano, Y. Voriguchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. - 1985. - Vol. 33, № 1. - P. 110 - 120.
49. Tsuda Y. Synthesis and cycloaddition 3-phenylpyrroline-4,5-dione, a new dienophile / Y. Tsuda, K. Isobe, A. Ukai // Chem. Communs. - 1971.-№ 23. – P . 1554 - 1555.
50. Tsuda Y. Stereoselective total synthesis of alkaloid haemothamine / Tsuda Y., Isobe K.// J. Chem. Soc. - 1971. - № 23. – P . 1555 - 1559.
51. Масливец, А.Н. Андрейчиков, Ю.С.// Енамины в органическом синтезе: тез. докл. II Региональной конференции: Пермь, 1991. С.11.



52. Исследование взаимодействия 4-Ацил-2,3-дигидро-2,5-пирролдионов с 1,2-бинуклеофилами / А.Н. Масливец, О.И. Иваненко, Л.И. Смирнова [и др.] // Енамины в органическом синтезе: тез. докл. II Региональной конференции: Пермь, 1991.-С.44.
53. Andreichikov Yu.C., Kozlov A.P., Maslivets A.N. // Abstracts of 10th IUPAC Conference of Physical Organic Chemistry: Haifa. Israel, 1990. -P.236.
54. Рециклизация 4-изопропоксалил-1Н-пиррол-2,3-дионон по действием ариламинов / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, П.С. Силайчев // Журн. общ. химии. – Т. 44, № 12. - 2008. – С. 336-338.
55. Sano, T. photochemical cycloaddition of 3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-Δ<sup>2</sup>-pyrroline-4,5-dione with olefins / T. Sano, Y. Tsuda // Heterocycles. - 1976. -Vol. 4, № 7. - P. 1229 - 1232.
56. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptane-3,4-diones (2): a novel epimerization reaction of C7-substituents / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // Heterocycles. -1981. - Vol. 16, № 3. - P. 355 - 358.
57. Sano, T. Synthesis of Heterocyclic Compounds, containing nitrogen Utilizing Dioxopyrrolines / T. Sano // J. Synth. Org. Chem. Japan. - 1984. - Vol. 42, № 4.-P. 340 - 354.
58. Maslivets, A. N. [4+2]-cycloaddition of alkyl vinyl ethers to 3-arylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2-dione / A. N. Maslivets, P. S. Silaichev, M. A. Kryuchkova // Russian Journal of Org. Chem. – 2010 – Vol.46, № 4. – С. 1204-1205.
59. Silaichev, P. S. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LXXXVII. [4+2]-cycloaddition of alkyl vinyl ethers and 3,4-dihydro-2H-pyran to 4,5-diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones / P. S. Silaichev, N. V. Kudrevatykh, A. N. Maslivets // Russian Journal of Org. Chem. – 2012. – Vol.48, № 8 – P.1103 - 1106.
60. Silaichev, P. S. [4+2]-cycloaddition of alkyl vinyl ethers to 4,5-diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones / Silaichev P. S., Maslivets A. N. // Russian Journal of Org. Chem. – 2009. – Vol.45, № 10 – P. 1571.

61. Chigira, Y. Reactions of N-(L-acetoxycinnamoyl)-N-hydroxyderivatives of D,L-its transformations into pyrrolidindione and oxazolidinone / Y. Chigira, H. Masaki, M. Ohta // Bull. Chem. Soc. Japan. - 1969. - Vol. 42, № 1. - P. 228 - 232.
62. Winans, C.F. Synthesis and reactions of certain nitrogen ring compounds over nickel / C.F. Winans, H. Adkins // J. Amer. Chem. Soc. - 1933. - Vol. 55. - P. 4167 - 4176.
63. Taylor, W.C. The reactions of aromatic Schiff bases with Dimethylacetylenedicarboxylate. I. Reactions in the presence of water / W.C. Taylor, A. Vadacz // Aust. J. Chem. - 1982. - Vol. 35, № 6. - P. 1227 - 1230.
64. Muirphy, Sh.T. The reactions of aromatic Schiff bases with Dimethylacetylenedicarboxylate. I. Reactions in Organic Solvent / Sh.T. Murphy, W.C. Taylor, A. Vadacz // Aust. J. Chem. 1982. - Vol. 35, №6. - P. 1215-1225.
65. Kurihara, T. Reactions of 2-aminobenzamide analogs and 2-aminothio-phenol with ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxovalerate / T. Kurihara [et al.] // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 5. - P. 945 - 951.
66. Horwitz, L. Synthesis and properties of some 4,5,6,7,-tetrahydroisatins / L. Horwitz // J. Amer. Chem. Soc. - 1953. - Vol. 75, № 16. - P. 4060 - 4063.
67. Андрейчиков, Ю.С. Рециклизация 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фуран-диона с образованием 4-бензоил-3-окси-1-п-толил-5-фенил-2,5- дигидро-2-пирролона / Ю.С. Андрейчиков, А.Н. Масливец, О.И. Иваненко // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 8. - С. 1790 - 1791.
68. 5-Aryl-2,3-dihydro-2,3-furandiones in reactions with nucleophiles and dienophiles / S.N. Shurov [et al.] // Vth International symposium on furan chemistry. - Riga, 1988. - P.135 - 137
69. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю.С. Андрейчикова, В.Л. Гейн, В.Л.Залесов [и др.] // Пермь: Изд-во Перм. гос.ун-та, 1994. С.37.
70. Barrett G.C., Kane V.V., Lowe G. // J. Chem. Soc. - 1964. - Vol. 2. - P. 783 - 787.
71. Southwick, P.L. The Nitro Enol, 3-Hydroxy-4-nitro-5-phenyl-3-pyrrolin-2-one and Its Reactive Methyl Ether / P.L. Southwick., R. Madhav, J.A.Fitzgerald // J.Org.Chem. - 1969. - Vol. 34, № 11. - P. 3279 - 3285.

72. Joannic, M. Acides diaryl-1,5-oxo-2-pyrrolidyl-4-carboxyliques/ M.Joannic, D. Humbert, M. Pesson //C.r. Acad. Sc. Paris. - 1972. - Т. 275. - Р. 45 - 48.
73. Синтез и противомикробная активность тетрагидропиррол- и тегтрагидрофуран-2,3-диононов / Т. А. Силина, Э.В. Воронина, Э.Н. Безматерных // Сб. науч. тр. Перм. ин-та. Моск. ин-та комерции. Пермь, 1998. - С.54.
74. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / Merchant J.R., Shan R.J., Bhandarkar R.M. // Rec. Trav. Chim. - 1962. -Vol. 81, №2.-Р. 144 - 155.
75. 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.
76. Simon, R. // C.r. Acad. Sc. Paris. – 1982. - Vol. 134. – P. 1063 - 1072
77. Heterocyclic compounds: Part V. Hydrolysis of some 2,3-pyrrolidinedionens / J.R. Merchant, [et al.] // Indian J. Chem. - 1963. - Vol. 1, № 4. - P. 165 - 167.
78. Необычное взаимодействие конденсированных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с о-фенилендиамином / И. В. Машевская [и др.]//. Химия гетероцикл. соединений. - 2000. - № 5. – С. 289-301.
79. Гейн, В.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и свойства 1,5-диарил-4-бром-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-ононов / В.Л. Гейн, О.И. Иваненко, А.Н. Масливец // Журн. органич. химии. - 1990. - Т. 26, вып. 12. - С. 2628 - 2634.
80. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов и их взаимодействие с водой и спиртами / Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Журн. органич. химии. - 1987. – Т.23, вып. 7. - С. 1534 - 1543.
81. Синтез, анальгетическая и антибактериальная активность продуктов взаимодействия гетерено[а]2,3-дигидро-2,3- пирролдионов с ариламинами. / И. В. Машевская [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 2001. - Т. 35, № 2. – С. 175-177.
82. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXXII. Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-1-метил- и 4-алкоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-диононов

- с этаноламином и диалкиламиноэтанолами / В.Л. Гейн [и др.] // Журн. органич. химии. - 1994. - Т.64, вып. 7. - С. 1203-1209.
83. Взаимодействие замещенных 4-ацилпирролин-2-онов с первичными аминами и противомикробная активность полученных соединений / В.Л. Гейн [и др.] // Журн. органич. химии. - 2009. - №7. - С. 19 - 21.
84. Madhav, R. The preparation of derivatives of 9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo-3,4-b-quinoline / R. Madhav, R.F. Dufresne, P.L. Southwick // J. Heterocycl. Chem. - 1973. - Vol. 10. N 2. - P. 225-228.
85. Madhav, R. Preparation of 1,2-dihydro-3-oxo-3H-pyrrolo-3,4-b-quinoline derivatives from 2,3-dioxopyrrolidines / R. Madhav, P.L. Southwick // J. Heterocycl. Chem. - 1972. - Vol. 9, № 2. - P. 443-444.
86. Westphal G. Heterocyclen aus lavulinsäure. VI. Über die bildung von pyrrolo-3,4-c-pyrazolen / G. Westphal // J. Fur Practische chemie. - 1969. -Bd. 311.-S. 379-382.
87. Sadler, P.W. Hydrogen bonding in some thiosemicarbazones and thioamides / P.W. Sadler // J. Chem. Soc. - 1961. - P. 957 - 960.
88. Wasserman, H.H. Preparation of 1,5-diphenyl-2,3-diketopyrrolidine: the structure of Schiff and Giglicomounds / H.H. Wasserman, R.C. Koch // Chem. Ind. -1957. - № 14. - P. 428 - 429.
89. Gerson, K. 2,3-Dioxopyrrolidine, 3-thiosemicarbazones and thioamides / K. Gerson, R. Krumkalns // Journ. Chem. Soc. - 1961. - P. 957 - 960
90. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с первичными аминами / А.Н. Масливец, Л.И. Смирнова, Ю.С.Андрейчиков // Журн. органич. химии. - 1989. - Т.22, вып. 8. - С. 1748 - 1753.
91. Козлов, А.П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. Влияние сольватации на присоединение метанола к 4-ароил-5-метоксикарбонил—1-арил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионам / А.П. Козлов, Л.А. Перевозчиков, Ю.С. Андрейчиков // Журн. органич. химии. - 1989. - Т.25, вып. 2. - С. 398 - 402.

92. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. Влияние характера растворителя на особенности катализа карбоновыми кислотами. Присоединение метанола к 4-ароил-5-метоксикарбонил-1-фенил-2,3-дигиропиррол-2,3-дионам / А.П. Козлов [и др.] // Журн. органич. химии. – 1989. – Т.25, вып. 2. – С. 403 - 409.
93. Воронина, Э.В. Синтез и химические свойства 1,5-диарил-3-гидрокси-4-трет.-бутоксикарбонил-2,5-дигидро-2,3-пирролов : дис. ... канд. хим. наук : 14.04.02. – Пермь, 1993. – 150 с.
94. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия гетарено[e[пиррол-2,3-дионон с арил- и гетарилгидразинами ] / Л. В. Куслина [и др.] // Хим.-фарм. журнал . - 2013. - Т.47, № 9. - С. 26 - 29.
95. Синтез и антибактериальная активность 3-гидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионон / В.Л. Гейн, [и др.] // Хим. - фармац. журн. – 2005. - № 8. – С. 19 - 22.
96. 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. - № 21. - P. 1767-1770.
97. Синтез, взаимодействие с ариламинами и антибактериальная активность 4-арилгидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3,4-трионон / В.Л. Гейн, [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2003. - № 2. – С. 25 - 28.
98. Новый способ введения метилсульфонильной группы в гетероциклическую систему 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / А.В. Катаева [и др.] // Журн. общ. химии. - 1999. - Т.69. - вып.4. - С. 697 - 698.
99. Гейн, В.Л. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил 3-пирролин-2-онон с мочевиной, гидразином, этилендиамином и орто-фенилендиамином / В.Л. Гейн, А.В. Катаева, Л.Ф. Гейн // Химия гетероцикл. соединений. - 2007. - №11. - С. 1631-1636.
100. Гейн, В.Л. Синтез 2,3-диарил-4-метилсульфонилпирроло-2,3-хиноксалин-2-онон / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, А.В. Катаева // Химия гетероцикл. соединений. - 1999. - №12. - С.1692.

101. Vaughan, W.R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones. XII. Enamines and the pseudopyrrolidinediones. / W.R. Vaughan, R.C. Tripp // J. Amer. Chem. Soc. - 1960. Vol. 82. - № 16. - P. 4370-4376.
102. Madhav, R. 2-Amino-4-aryl-6-(w-carboxyalkyl)-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrimidin-7[6H]-ones / R. Madhav, C.A. Snyder, P.L. Southwick // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 6. -P. 1231 - 1235.
103. Southwick, P.L. Compounds in the pyrrolo[3,4-b]pyrimidine series. Synthesis based on 2,3-dioxopyrrolidines / P.L. Southwick, G.H. Hofmann // J. Org. Chem. - 1963.-Vol. 28.-№5.-P. 1332-1336.
104. Southwick, P.L. A new synthesis of D,L-vasicine and methoxy analog. // J. Am. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 80, № 5. - P. 1168 - 1179.
105. Southwick, P.L. 4-Benzylidene-2,3-dioxopyrrolidines and 4-benzyl-2,3-dioxopyrrolidines. Synthesis and experiments on reduction and alkylation / P.L. Southwick, E.F. Barnas // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1. - P. 98 - 106.
106. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных / В.Л. Гейн [ и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – №2. – С. 25 – 26.
107. Синтез и фармакологическая активность 1-замещенных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1998. - № 9. — С. 23 - 25.
108. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-морфолиноалкил-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 2007. - № 5. — С. 25 - 31.
109. Бобылева, А.А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.02. – Пермь, 2012. – 23 с.
110. Синтез 4-замещенных 1-метил-5-арил- и 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионон и их противовирусное действие / В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских, Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1991. - № 12. - С. 37-40.

111. А.с. 1573813 (СССР). 5-(п-Бромфенил)-1-фенил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дион, проявляющий противовирусную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских. Публикация в открытой печати запрещена.
112. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 1,4,5-триарил-2,6-диоксо-3-арилметил-2,3,4,6-тетрагидропирроло-[3,4-в]-пирролов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Э. Колла // Хим.-фарм. журн. - 1995. - № 9. - С. 35 - 36.
113. А.с. 1115429 (СССР). 4-(п-Бромбензол)-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидро-пиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина, А.С. Закс, Е.А. Усачев. - Публикация в открытой печати запрещена.
114. А.с. 1210372 (СССР). 1-Фенил-3-фениламино-5-(п-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-2-оны, проявляющий противовоспалительную активность
115. Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И. Иваненко, А.Н. Масливец, Н.И. Коршенинникова. Публикация в открытой печати запрещена.
116. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.]. // Хим.-фарм. журн. - 2010. - № 7. - С. 30-33.
117. Дозморова, Н.В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.04.02. – Пермь, 2009. – 17. С.
118. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – С. 1206
119. А.с. 1118026 (СССР). 1,5-Дифенил-3-оксиэтиламино-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-он, обладающий антиагрегационной активностью против тромбоцитов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина, С.Ю. Солонников, В.П. Васильев, Б.Я. Сыропятов. Публикация в открытой печати запрещена.
120. Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 1,3-диаминопропана и фармакологическая

- активность полученных соединений / В.Л. Гейн [и др.]. // Хим.-фарм. журн. - 2007. - № 7. - С. 25 - 29.
121. Кылосова, И.А. Синтез, свойства и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиалкил-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.02. – Пермь, 2007. – 19. С.
122. Гейн, В.Л. Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиалкилтетрагидропиррол-2,3-дионон / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева // Хим.-фарм. журн. - 1997. - Т. 31, № 5. - С. 33 - 36.
123. Патент 2067575 РФ. 4-Ацетил-5-п-иодфенил-1-карбоксиметил-3-гидрокси-2,5дигидропиррол-2-он, проявляющий анальгетическую активность / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Л.Г. Марданова, Н.Ю. Порсева. №94028194/04; заявл. 27.07.94; опубл. 10.10.96, Бюл. № 28.
124. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. пособие для послевуз. проф. образования врачей / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 829 .
125. Дубровина, С.С. Поиск веществ с противомикробной активностью среди производных антралиновой кислоты, полиоксосоединений и гетероциклических азотсодержащих соединений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Пермь, 2009. – 19. С.
126. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильева А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва. 2012. – С. 276.
127. 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.
128. Сидоров, К.К. О классификации токсических ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.



«УТВЕРЖДАЮ»:



Ректор ФГБОУ ВПО Пермского  
государственного национального  
исследовательского университета

И.Ю. Макарихин

«15» октября 2015г.

Акт о внедрении результатов  
кандидатской диссертационной работы

Рогачёва С.Н.

Разработанные методики синтеза 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил] ( 2-(2-гидроксиэтиламин)этил ) ( 3-(2-гидроксиэтиламин)этил )-3-пирролин-2-онов, изложенные в диссертационной работе Рогачёва С.Н. на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», выполненной в ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, используются в научно-исследовательской работе кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВПО Пермского государственного национального исследовательского университета.

доктор химических наук, профессор  
кафедры органической химии  
химического факультета  
ФГБОУ ВПО Пермского государственного  
национального исследовательского университета

Масливец А.Н.