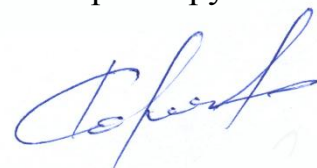


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Король Андрей Николаевич

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
1-ГИДРОКСИАЛКИЛ-4-АЦИЛ-5-АРИЛ(2-ГЕТЕРОИЛ)-3-ГИДРОКСИ-
3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

Специальность 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Гейн Владимир Леонидович

Научный консультант: доктор медицинских наук,
профессор Сыропятов Борис Яковлевич

Пермь 2015

Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов (обзор литературы).....	12
1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3 -дионов.....	12
1.1.1. Взаимодействие замещенных пировиноградных кислот и их эфиров с основаниями Шиффа.....	12
1.1.2. Взаимодействие оснований Шиффа с α -кетоглутаровой кислотой и диэтоксалил ацетоном.....	16
1.1.3. Конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами.....	17
1.1.4. Превращения 3-замещенных 3-пирролин-2-онов.....	19
1.1.4.1. Гидролиз 3-ариламино-2,5-дигидропиррол-2-онов	19
1.1.4.2. Кислотный гидролиз кеталей тетрагидропиррол-2,3-дионо.....	20
1.1.4.3. Окисление тетрагидро-2-гидрокси-пиррол-2-онов	21
1.1.4.4. 1,3- и 1,5-Сигматропные перегруппировки 2,5-дигидро-3-алкокси-пиррол-2-онов	21
1.1.5. Превращения 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов.....	22
1.1.5.1. Восстановление 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов	22
1.1.5.2. Присоединение моноклеофилов к 2,3-дигидро-2,3-пирролдионам	23
1.1.6. Другие методы.....	25
1.2. Строение и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов	27
1.3. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов	29
1.3.1. Реакции с моноклеофилами	29
1.3.2. Реакции с бинуклеофилами.....	33
1.3.3. Реакции алкилирования и ацилирования.....	40
1.3.4. Реакции 4-метиленовой группы.....	41

1.3.5. Реакции окисления и восстановления.....	43
1.3.6. Реакции термоллиза и циклизации.....	45
1.4. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов.....	48
1.4.1. Антимикробная активность.....	48
1.4.2. Противогрибковая активность.....	50
1.4.3. Противовирусная активность.....	50
1.4.4. Противовоспалительная активность.....	51
1.4.5. Анальгетическая активность.....	52
1.4.6. Антиагрегантная активность.....	53
1.4.7. Ноотропная активность.....	54
1.4.8. Антигипоксическая активность.....	54
1.4.9. Противосудорожная активность.....	55
1.4.10. Острая токсичность.....	56
Глава 2. Синтез и свойства 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3- гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	57
2.1. Постановка задачи.....	57
2.2. Синтез 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	58
2.3. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	65
2.3.1. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	65
2.3.2. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси- 3-пирролин-2-онов.....	69
2.3.3. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	76
2.4. Синтез 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)- 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	80
2.5. Синтез 1-(2-гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	86

2.6. Синтез 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон	92
2.7. Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с нуклеофильными реагентами	98
2.7.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с моноклеофильными реагентами	98
2.7.1.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ацетатом аммония	98
2.7.1.2 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с 1-пропиламин	100
2.7.1.3 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ароматическими аминами	101
2.7.1.3.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с <i>n</i> -толуидином	101
2.7.1.3.2 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ариламинами	102
2.7.1.3.3 Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с ариламинами	107
2.7.2 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с бинуклеофильными реагентами	112
2.7.2.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с мочевиной	112
2.7.2.2 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с гидразингидратом	113
2.7.2.2.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с гидразингидратом	113
2.7.2.2.2 Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон с гидразингидратом	117

2.7.2.3	Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидами арил(гетероарил) карбоновых кислот.....	122
Глава 3.	Экспериментальная химическая часть.....	126
Глава 4.	Экспериментальная биологическая часть.....	133
4.1.	Антимикробная активность.....	133
4.2.	Противогрибковая активность.....	143
4.3.	Противовоспалительная активность.....	145
4.4.	Анальгетическая активность.....	148
4.5.	Антигипоксическая активность.....	150
4.6.	Ноотропная активность.....	155
4.7.	Острая токсичность.....	158
Выводы	159
Рекомендации	162
Библиографический список.....		163

Введение

Актуальность проблемы. Важнейшими задачами фармацевтической химии является моделирование, синтез и изучение свойств новых химических соединений с высокой биологической активностью и малой токсичностью. С этой точки зрения 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, их производные и полученные на их основе конденсированные системы гетероциклов, представляют собой один из перспективных для изучения классов химических веществ. Структура данных соединений представлена во фрагментах многих известных лекарственных соединений (парацетам, атропин, цианокобаламин, глимепирид, имипенем, линкомицин, клиндамицин, каптоприл, эналаприл) [1], в сложных молекулах оксиредуктаз, ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции (пирролин-5-карбоксилат-редуктаза, 1-пирролин-5-карбоксилат-дегидрогеназа) [2]. Среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных обнаружены вещества с различными видами биологической активности, в частности, ноотропной, противовоспалительной, анальгетической, антимикробной, антиагрегантной и противовирусной. Установлена зависимость между химическими свойствами, характером заместителя в положении 1 гетероцикла и биологической активностью.

В продолжение синтеза новых биологически активных веществ 1-замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представляло интерес введение в положение 1 гетероцикла гидроксиметильного, 2-гидроксиэтильного, 3-гидроксипропильного и 2-гидроксипропильного заместителей и изучение их влияния на химические свойства и биологическую активность 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Цель работы. Целью данной работы является исследование и разработка методик синтеза соединений ряда 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, получение на их основе новых гетероциклических соединений, изучение их свойств и биологической активности, а также оценка биологической активности в зависимости от строения синтезированных веществ.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

- 1) Разработать простые препаративные методики синтеза 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.
- 2) Исследовать взаимодействие синтезированных 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с моно- и бинуклеофильными реагентами.
- 3) Провести первичный фармакологический скрининг полученных соединений, проанализировать его результаты, установить взаимосвязь структуры и биологического действия веществ.
- 4) На основе полученных данных выявить наиболее перспективные вещества для дальнейшего изучения в качестве потенциальных лекарственных средств.

Научная новизна. Изучена трехкомпонентная реакция взаимодействия метиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина, 3-аминопропанола и 1-амино-2-пропанола.

Разработан препаративный способ синтеза ранее неизвестных 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе реакции формальдегида и 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Последние были получены трехкомпонентной реакцией метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и ацетата аммония.

С целью сравнения характера влияния заместителя в 1 положении 3-гидрокси-3-пирролин-2-она реакцией метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-этилгексиламина были получены 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны.

Исследованы химические свойства синтезированных 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с различными моно- и

бинуклеофилами. Установлено, что при взаимодействии с 4-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами нуклеофильные реагенты атакуют енолизированную карбонильную группу в 3 положении гетероцикла с образованием ранее неизвестных 3-алкил и 3-ариламинопроизводных 3-пирролин-2-онов. В реакциях с 4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами нуклеофильная атака переносится на карбонильную группу ацетильного фрагмента с образованием 4-(1-ариламиноэтилиден)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Установлено, что при взаимодействии 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он с анилином в ледяной уксусной кислоте, помимо аминирования карбонильной группы ацетильного фрагмента, идет ацилирование гидроксипропильной цепи с образованием 1-(3-ацетоксипропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она. Без добавления ароматического амина происходит только ацилирование с образованием 1-(3-ацетоксипропил) производных. В среде диоксана ацилирование исходных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов не происходит.

Обнаружено что реакция 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с гидразингидратом на первой стадии проходит по третьему положению гетероцикла с образованием 3-гидразона, который при нагревании циклизуется с образованием конденсированной гетероциклической системы пирроло[3.4-с]пиразола. По третьему положению гетероцикла идет и реакция 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с мочевиной с образованием 3-аминопроизводного.

Взаимодействием 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидами арил(гетероарил)карбоновых кислот получены 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонилгидрозид)этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны.

С помощью спектральных методов анализа, таких как ЯМР¹H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений.

Осуществлен синтез 122-х новых соединений, 79 из которых подвергнуты испытаниям на различные виды фармакологической активности.

Получены и проанализированы результаты антимицробной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, ноотропной, антигипоксической активностей, острой токсичности синтезированных веществ.

Выявлен ряд закономерностей между структурой и биологическим действием полученных веществ, 2 соединения рекомендованы для дальнейшего фармакологического изучения.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методики синтеза ранее неизвестных 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-аминоэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-этиламино-3-пирролин-2-она, 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она, 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов, 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(3-ацетоксипропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она, 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-онов, 3-арил(метил)-4-арил(2-пиридил)-5-(2-гидроксиэтил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]-пиразол-6-онов, 3-арил(2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-(3-гидроксипропил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]-пиразол-6-онов, 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонилгидрозид)этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы обсуждались на школе-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии» (Пермь, 2011); на III Международной конференции Института технической

химии УрО РАН «Техническая химия, от теории к практике» (Пермь, 2012); Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные проблемы фармацевтической науки», посвященной 75-летию ПГФА (Пермь, 2012); Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых ПГФА «Тенденции и инновации современной фармацевтической науки» (Пермь, 2014); научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки» (Пермь, 2014).

Публикации. Основные результаты научных исследований отражены в 9 публикациях: 4 статьи, 3 из которых опубликованы в изданиях перечня ВАК и 5 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

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). Тема утверждена на заседании Ученого совета Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 3 от 25 ноября 2010 года.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Изучены и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по методам синтеза пиррол-2,3-дионов, их свойствах и биологической активности.

Разработаны методики синтеза и получено 122 неописанных ранее соединения, структура которых подтверждена данными ЯМР-¹H, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Непосредственно изучена антигипоксическая и ноотропная активность у 7-ми синтезированных соединений, у 3-х определена острая токсичность. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Проведен анализ результатов изучения химической и биологической активности, на основании которого подготовлены и опубликованы научные статьи и тезисы.

Объём и структура диссертации. Содержание работы изложено на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, рекомендаций, библиографического списка, включающего 169 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 37 таблиц, 20 схем.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синтез 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.
2. Взаимодействие синтезированных соединений с моно- и бинуклеофильными реагентами.
3. Установление структуры полученных соединений на основании ЯМР¹H, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии.
4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений. Установление взаимосвязи их строения с активностью.

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

Сведения по синтезу тетрагидропиррол-2,3-дионов берут свое начало в 1897 г., когда Шифф и Бертини опубликовали сообщение о синтезе ряда 1-арил-5-фенил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов [3]. Но более обширно они были изучены лишь после точного установления структуры и разработки методов синтеза данных соединений со второй половины XX века.

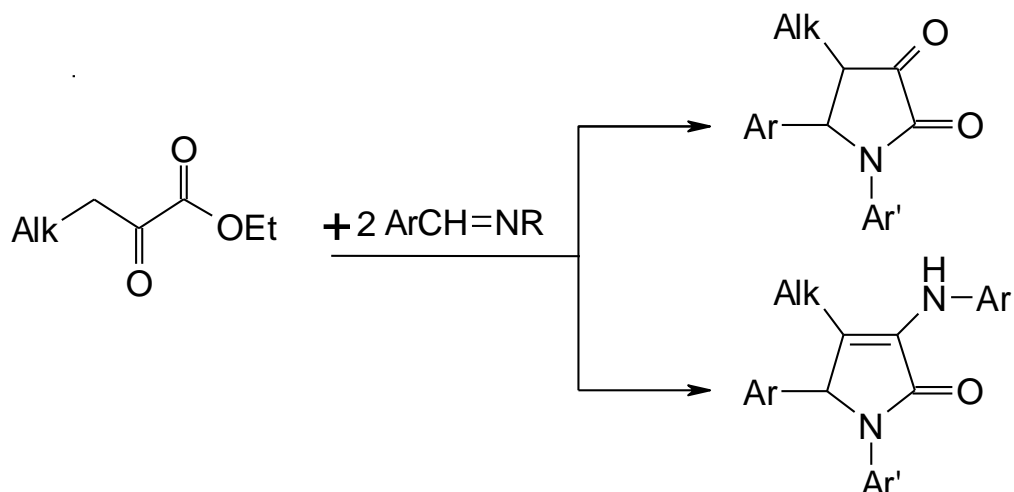
Производные тетрагидропиррол-2,3-дионов привлекают современных ученых своей доступностью, устойчивостью, реакционной способностью и наличием различных видов биологической активности (ноотропной, противовоспалительной, анальгетической и др.).

1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов

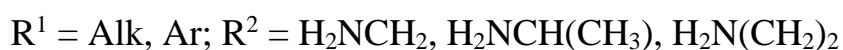
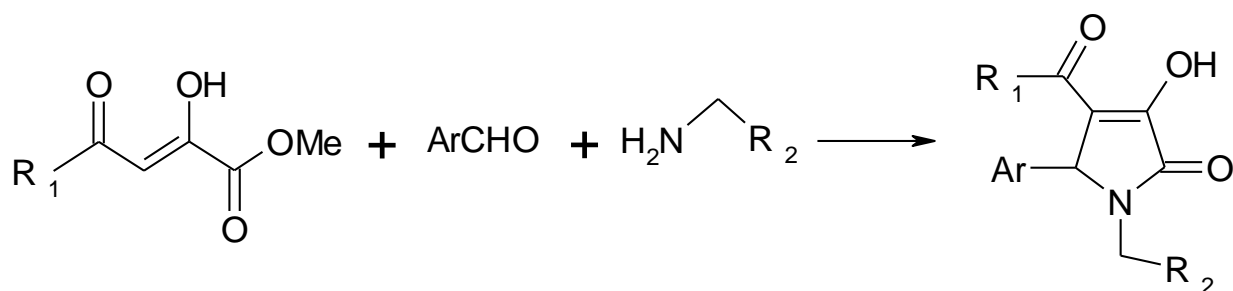
1.1.1. Взаимодействие замещенных пировиноградных кислот и их эфиров с основаниями Шиффа

Наиболее распространенный метод синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов заключается в реакции замещенных пировиноградных кислот и их эфиров с основаниями Шиффа [4-6]. Последние часто заменяют смесью ароматического альдегида и арил- или алкиламина [7]. Механизм данной реакции, по-видимому, включает стадию образования 4-амино-2-оксобутановых кислот или их эфиров [8-13].

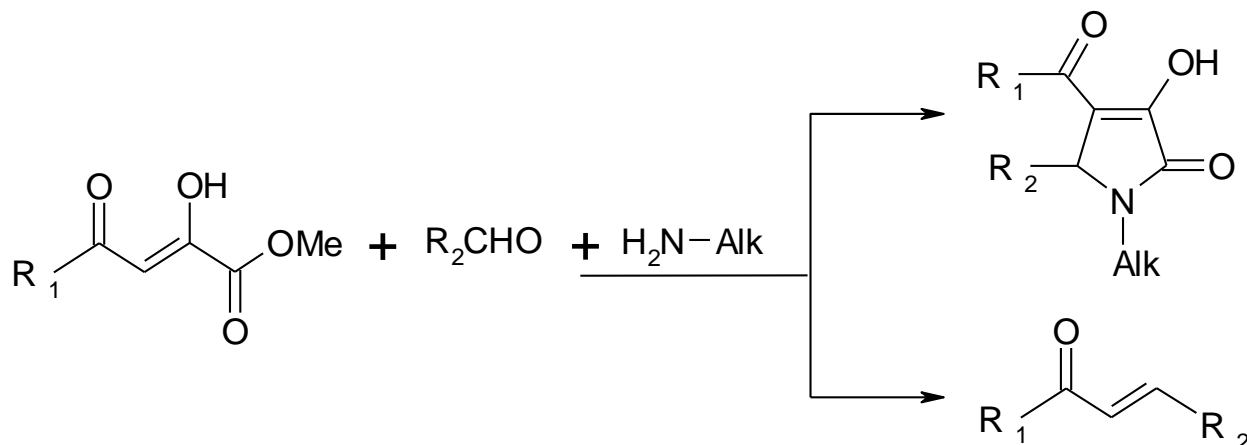
Реакция протекает в индифферентном растворителе [9,10], при комнатной температуре [9-14] или при нагревании [15-17]. В качестве исходных веществ могут быть использованы ацилпировиноградные кислоты, эфиры арилсульфонилпировиноградных, щавелевоуксусной кислот, а также натриевые соли эфиров [14]. В качестве растворителя в последнем случае применяется ледяная уксусная кислота [14,15].



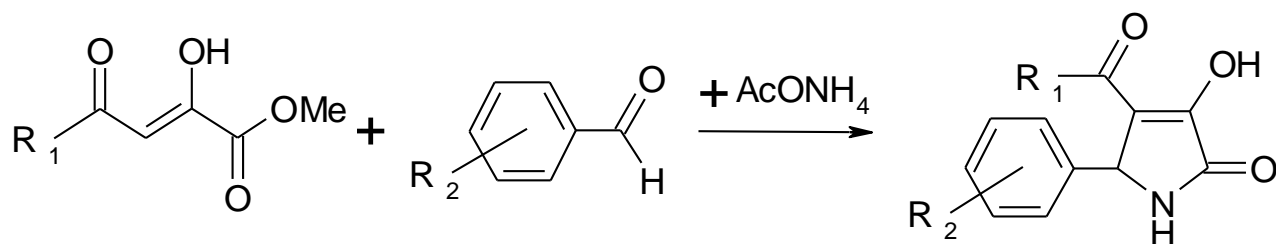
В реакции метиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты с ароматическими альдегидами и различно замещенными алифатическими аминами в диоксане с хорошим выходом образуются соответствующие 1-алкилзамещенные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [16,17]. Так, например, осуществляется синтез 1-(2-аминоэтил)-, 1-(2-аминопропил)- и 1-(3-аминопропил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [19-21].



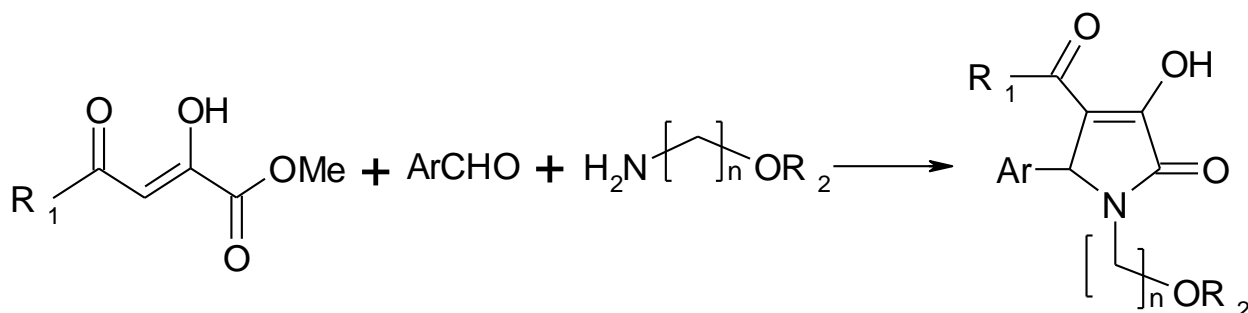
При проведении реакции в этаноле с незамещенными аминами наряду с 1-алкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами возможно образование халконов [7,18].



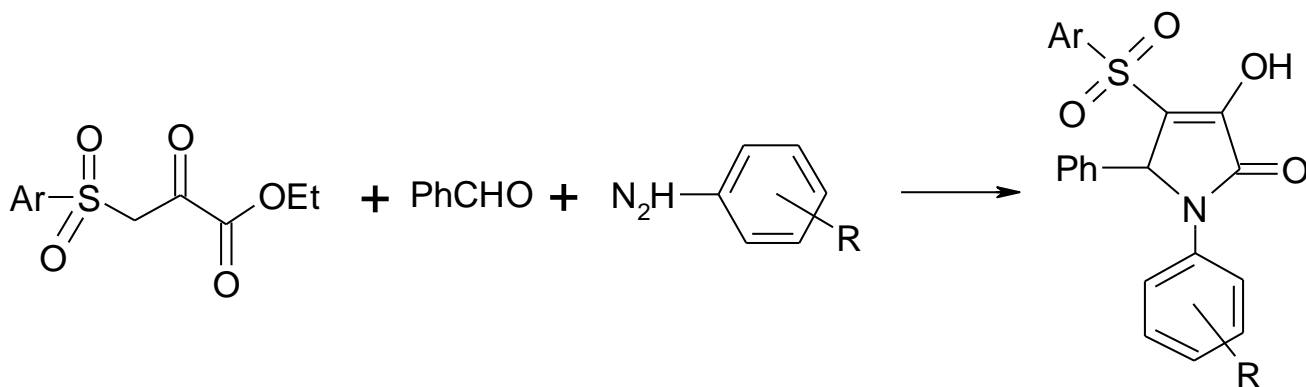
Введение в трехкомпонентную реакцию ацетата аммония или формамида позволяет получить 5-арил-4-ацил-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [7,19].



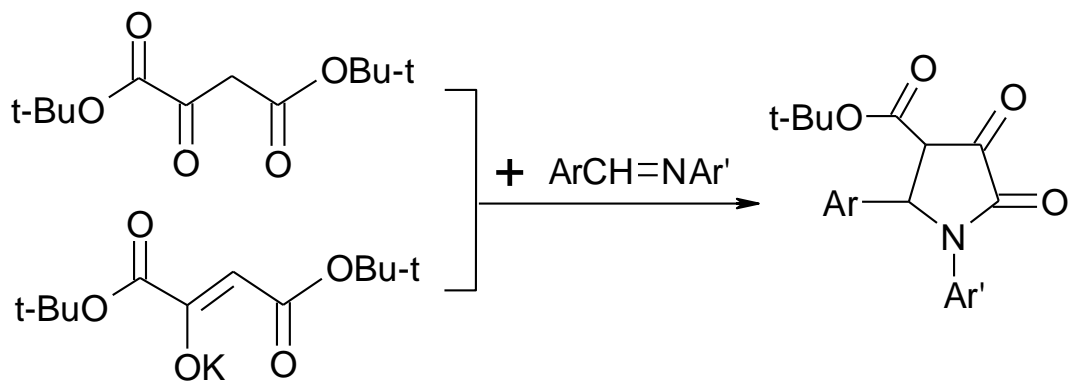
Применение 2-метоксиэтиламина и 3-метокси, 3-этокси, 3-изопропоксипропиламина дает возможность получить 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(3-алкоксипропил)-5-арил(3-пиридил)-4-ацил(2-тиеноил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны соответственно [22-25].



В реакции этиловых эфиров арилсульфонилпировиноградных кислот с эквимольными количествами бензальдегида и ароматического амина образуются 1,5-диарил-4-арилсульфонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [6,10,26].

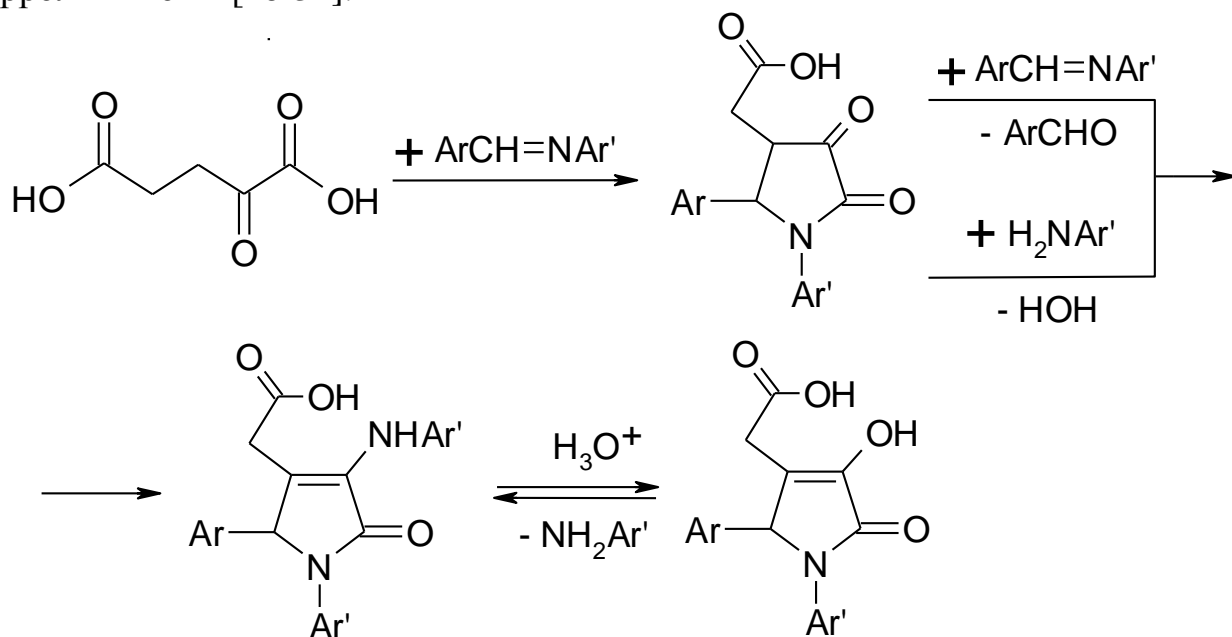


При использовании дитрет.-бутилового эфира щавелевоуксусной кислоты или его калиевой соли реакцией с основаниями Шиффа получают 1,5-диарил-4-трет.-бутоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы. Для дитрет.-бутилового эфира в качестве растворителя используют диоксан, а для калиевой соли - ледяную уксусную кислоту [8,12,15,27].



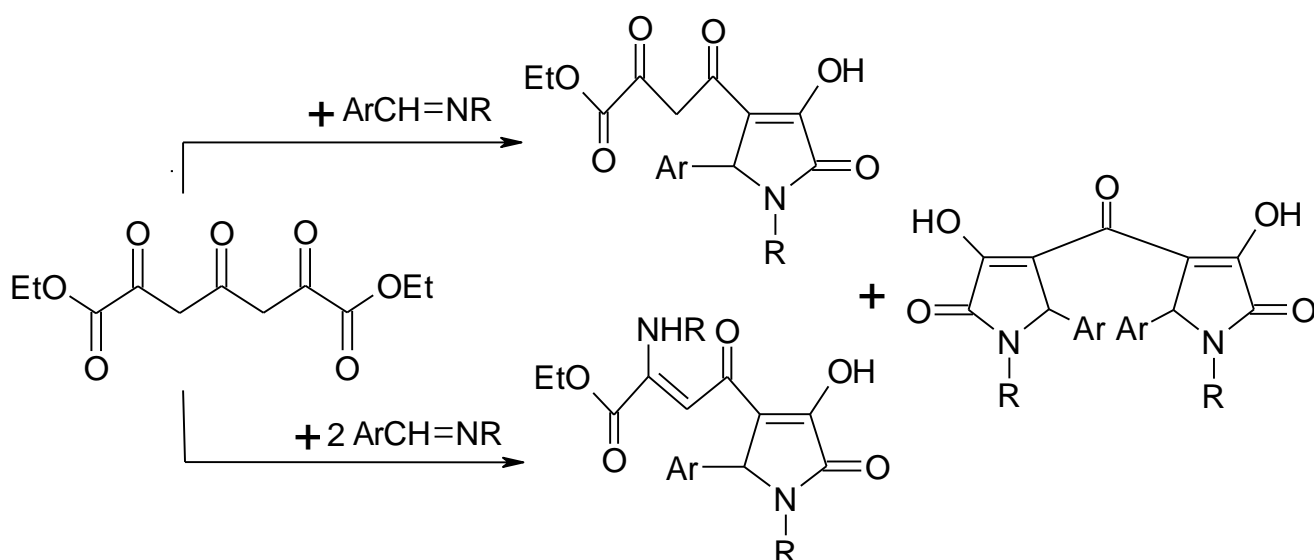
1.1.2. Взаимодействие оснований Шиффа с α -кетоглутаровой кислотой и диэтоксалилацетоном

α -Кетоглутаровая кислота при взаимодействии с арилиденанилинами сначала дает промежуточные 1,5-диарил-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-оны, которые при переаминировании превращаются в 1,5-диарил-4-карбоксиметил-3-ариламино-3-пирролин-2-оны. Последние при обработке соляной кислотой превращаются в 1,5-диарил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [28-31].



С диэтоксалилацетоном основания Шиффа образуют 1-замещенные 5-арил-4-этоксалилацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и ди(1,5-диарил-3-пирролин-2-он-4-ил)кетоны [14].

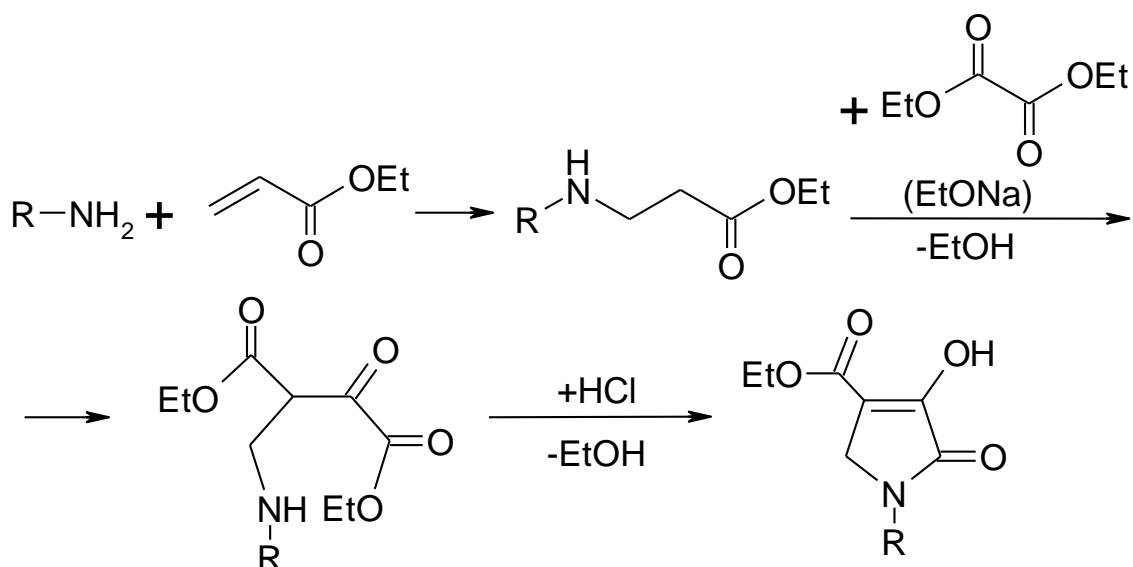
Реакцией диэтоксалилацетона с двойным избытком азометина можно получить этиловые эфиры 2-ариламино-4-(1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он-4-ил)-4-оксо-2-бутеновых кислот, образующихся в результате переаминирования [32].



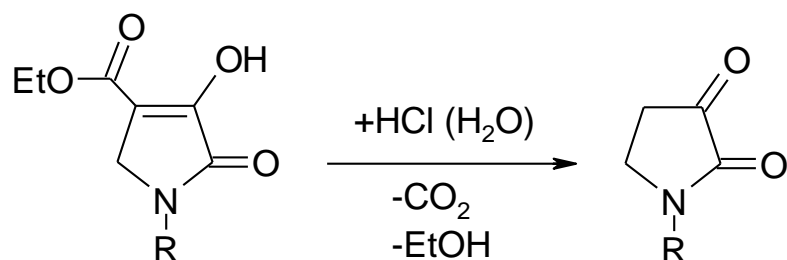
1.1.3. Конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами

При обработке N-замещенных 3-аминопропановых кислот, которые получают конденсацией аминов с эфирами акриловой кислоты, диэтилоксалатом в присутствии этилата натрия с последующим подкислением можно получить незамещенные в 5 положении 4-этоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [33-37].

Этот метод был использован для синтеза 1-(6-нитробензил)-2,3-диоксипирролидина, являющегося предшественником алкалоида D,L-вазидина [38].



Полученные таким способом 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны при нагревании в кислой среде легко декарбоксилируются, что позволяет использовать их для синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов, не имеющих заместителей в 4 и 5 положениях гетероцикла [34].

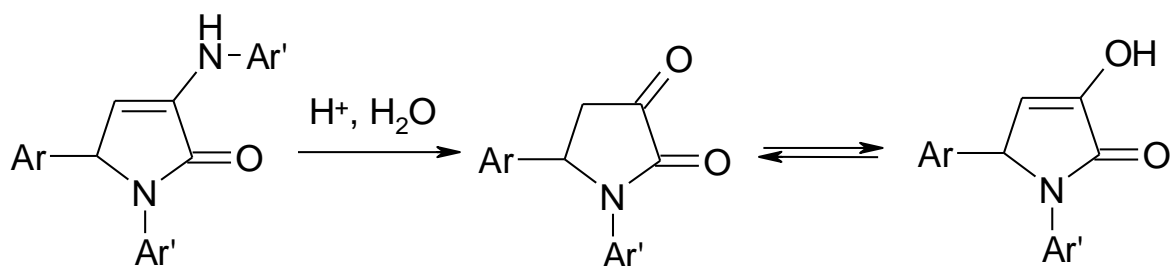


1-Замещенные 4-алкоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы, не замещенные в 5 положении гетероцикла, конденсируются реакцией диметил- или диэтилоксалата с 3-алкил, 3-циклоалкил- или 3-ариламинопропаноатами [34,35,37-39].

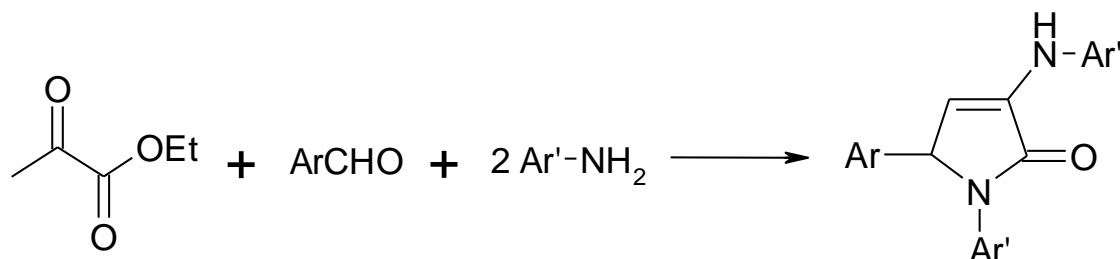
1.1.4. Превращения 3-замещенных 3-пирролин-2-онов

1.1.4.1. Гидролиз 3-ариламино-2,5-дигидропиррол-2-онов

Кислотный гидролиз 1,5-диарил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов можно использовать для получения 4-незамещенных 1,5-диарилпирролидин-2,3-дионов [40].



Исходные соединения получают при использовании в трехкомпонентном синтезе не эквимольных количеств реагентов, а соотношения этилпирувата, ароматического альдегида и ариламина 1:1:2 соответственно [7,40,41].

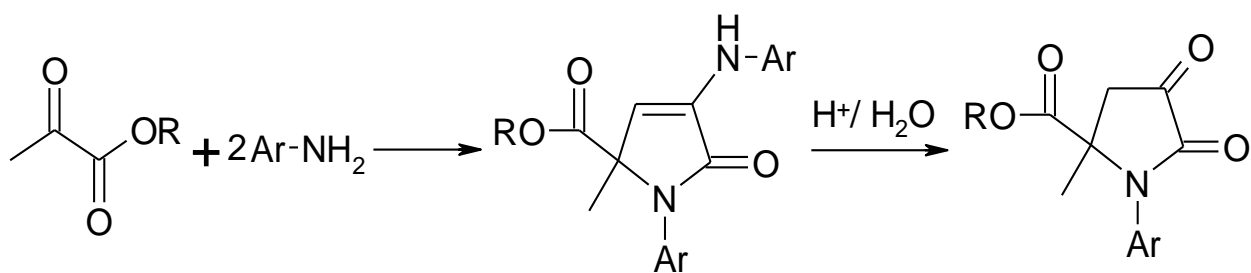


Ar = Ph, 4-НОС₆Н₄, 2(3)-МеОС₆Н₄, 3,4(2,4)-(МеО)₂С₆Н₃,
4-EtОС₆Н₄, 2(4)-ClС₆Н₄, 3-FC₆Н₄, 3(4)-NO₂С₆Н₄;

Ar' = Ph, 3(4)-MeС₆Н₄, 4-*n*-BuС₆Н₄, 4-НООСС₆Н₄, 4-EtООСС₆Н₄, 4-ClС₆Н₄

По этой же схеме происходит образование и 1-арилпроизводных, например 1-арил-5-метил-5-алкоксикарбонилпирролидин-2,3-дионов [40].

Данные пирролидин-2,3-дионы можно получить и двухкомпонентной реакцией при непосредственной обработке эфира пировиноградной кислоты ароматическим амином с последующим гидролизом в кислой среде 3-ариламинопроизводного [7,41,42].

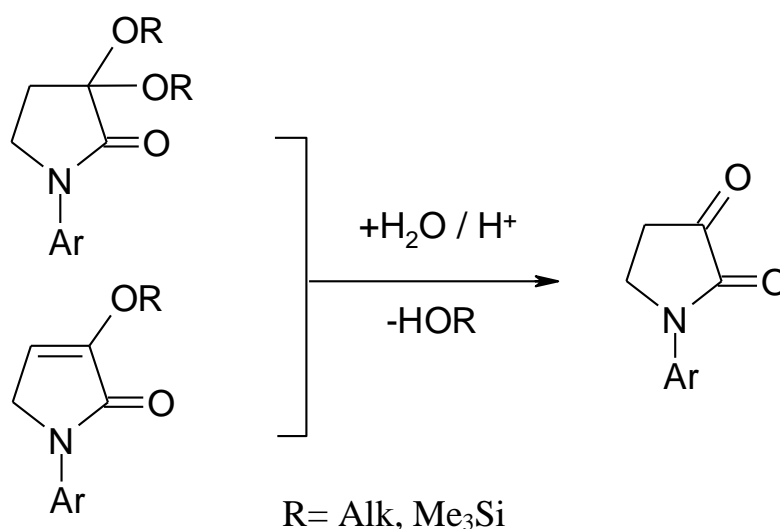


Ar = Ph, *p*-Tol, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄; R = Me, Et

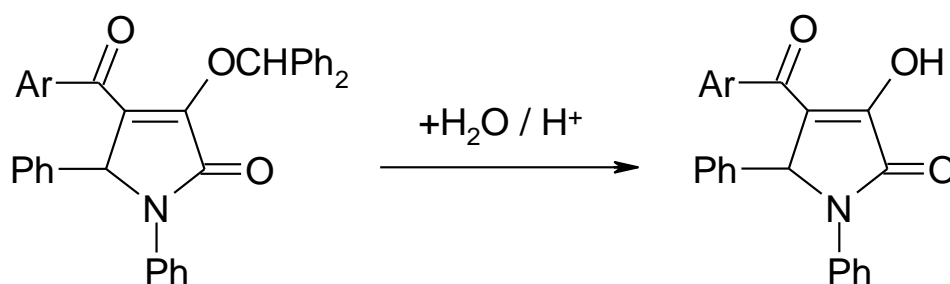
В обеих реакциях орто-заместитель в ариламине будет препятствовать образованию пирролинового цикла.

1.1.4.2. Кислотный гидролиз кеталей тетрагидропиррол-2,3-дионов

Кетали тетрагидропиррол-2,3-дионов [4] легко гидролизуются в кислой среде с образованием тетрагидропиррол-2,3-дионов [43]. Кислотный гидролиз триметилсилильных эфиров 2,5-дигидро-3-гидрокси-2-пирролонов идет еще легче и приводит к более высокому выходу продуктов [44].

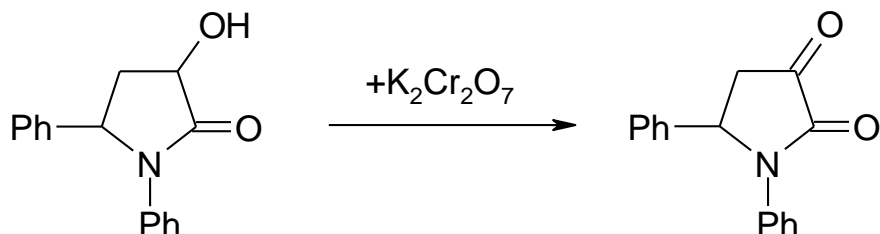


Аналогично протекает реакция в случае 1,5-дифенил-4-ароил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов [45].



1.1.4.3. Окисление тетрагидро-2-гидрокси-2-пирролонов

При окислении 1,5-дифенил-3-гидрокси-2-пирролона бихроматом калия или натрия можно получить 1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дион [46].

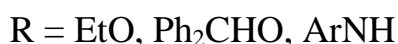
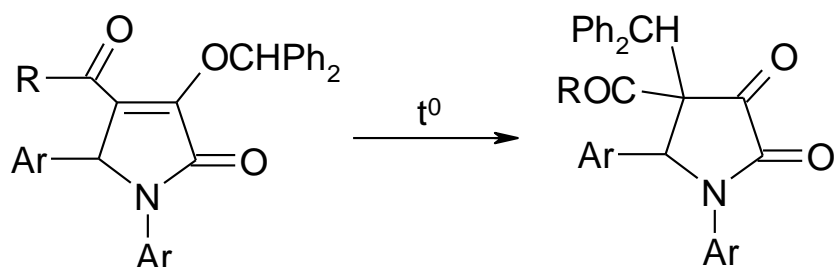


Этот метод используется для синтеза конденсированных гетероциклов, содержащих ядро пиррол-2,3-диона [27,47].

1.1.4.4. [1,3]- и [1,5]-Сигматропные перегруппировки 2,5-дигидро-3-алкокси-2-пирролонов

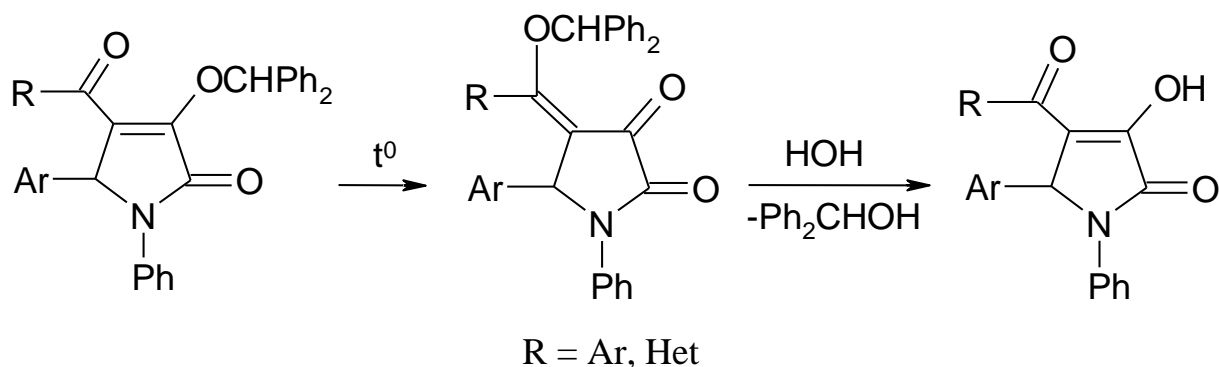
В молекулах 1,5-диарил-4-ацил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов возможна [1,3]-сигматропная перегруппировка дифенилметильной группы.

В 1,5-диарил-4-этоксикарбонил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онах такая перициклическая реакция приводит к 1,5-диарил-4-дифенилметил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионам [11,12]. Аналогичная перегруппировка проходит при нагревании бензгидриловых эфиров и N-ариламинов 1,5-диарил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-он-4-карбоновых кислот до 197-220 °С и 182-187 °С соответственно [48].



У некоторых 1,5-диарил-4-трет.-бутоксикарбонил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов [1,3]-сигматропная перегруппировка отсутствует, что связано, по-видимому, с стерическими препятствиями в переходном состоянии со стороны трет.-бутильной группы.

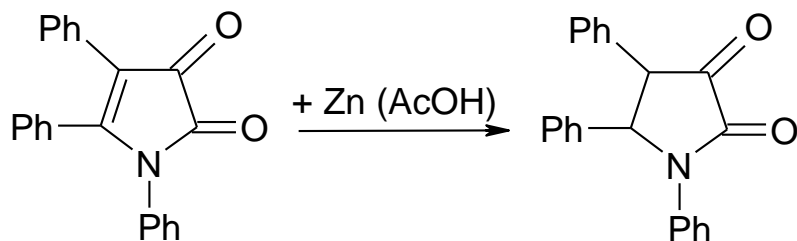
В молекулах 1-фенил-4-ацил(гетерил)-5-арил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов при нагревании до 170-180 °С возможна и [1,5]-сигматропная супраповерхностная перегруппировка, в результате которой образуется 1-фенил-5-арил-4-дифенилметоксиметилен(гетерил)тетрагидропиррол-2,3-дионы. Последние легко гидролизуются с образованием 1-фенил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [7,45,48].



1.1.5. Превращения 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов

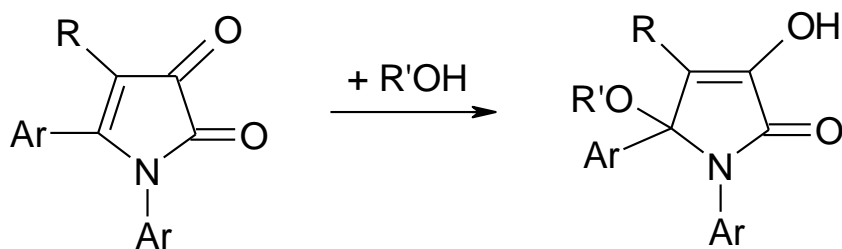
1.1.5.1. Восстановление 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов

Восстанавливая 1,4,5-трифенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдион цинковой пылью в уксусной кислоте получают 1,4,5-трифенилтетрагидропиррол-2,3-дион [49,50].

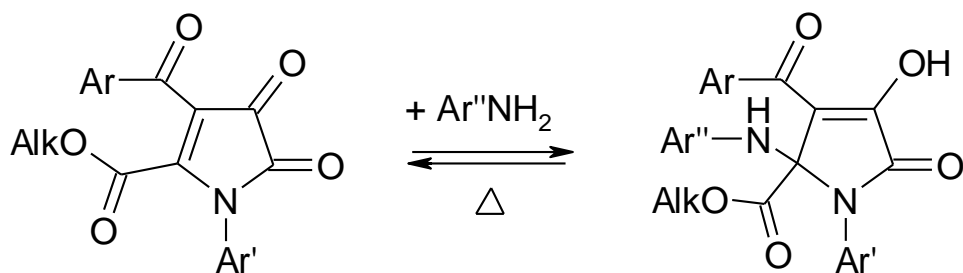


1.1.5.2. Присоединение моноклеофилов к 2,3-дигидро-2,3-пирролдионам

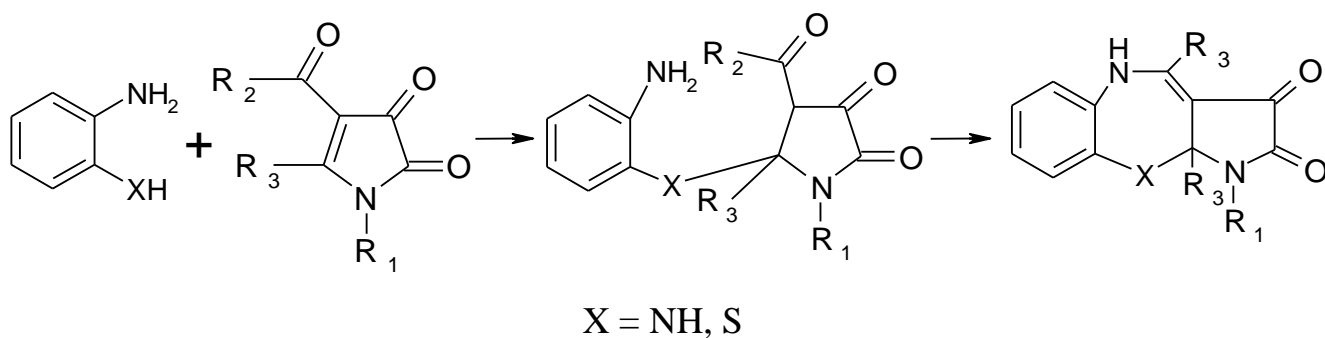
2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, имеющие в 4 положении гетероцикла арильный, ароильный или этоксикарбонильный заместители присоединяют в 5 положение такие нуклеофилы как спирты, амины или воду, образуя при этом соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [51-54].



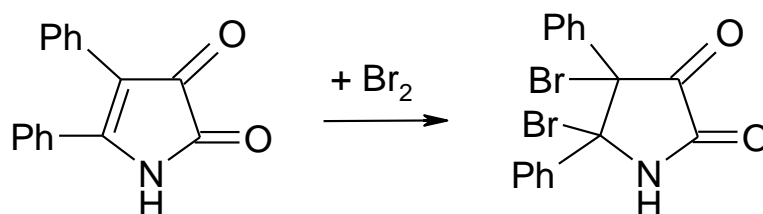
1-Арил-4-ароил-5-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы обратимо присоединяют ариламины к атому углерода в 5 положении гетероцикла с образованием 1-арил-3-гидрокси-4-ароил-5-ариламино-5-алкоксикарбонил-3-пирролин-2-онов [55-59]. В зависимости от стерических факторов полученные соединения существуют в кольчатой или цепной формах [58].



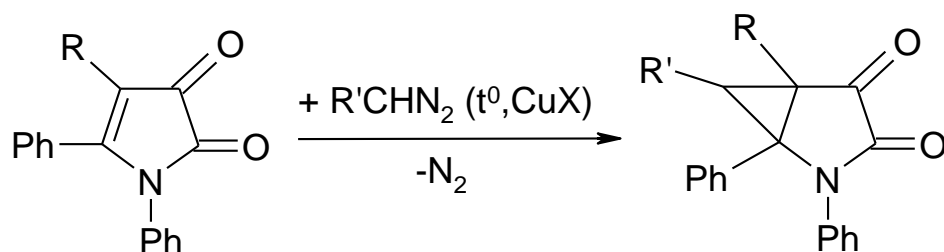
1,5-Дизамещенные 4-ацил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы реагируют с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом с первоначальным присоединением NH₂- и SH-группы соответственно к атому углерода в 5 положении гетероцикла и последующей атакой NH₂-группой карбонила ацильного заместителя в 4 положении гетероцикла. и образованием замещенных пирроло[2,3-*b*][1,4]бенздиазепинов и пирроло[2,3-*b*][1,4]бензотиазепинов [56,57,60,61].



4,5-Дифенил-1Н-2,3-дигидропиррол-2,3-дион в мягких условиях присоединяет бром по двойной связи C⁴=C⁵ [62].



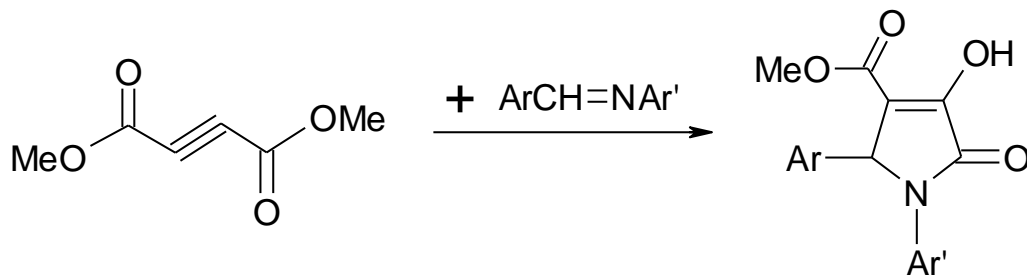
4-Замещенные 1,5-дифенил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионы реагируют с диазоалканами и диазоацетатом или диазоуксусным эфиром с образованием бициклического производного, содержащего в своей структуре пирролидиновый цикл [63]. Реакция проходит в условиях генерирования карбена: при нагревании с солями меди или палладия, с последующим циклопропанированием по C⁴-C⁵ связи 2,3-дигидропиррол-2,3-дионов [64].



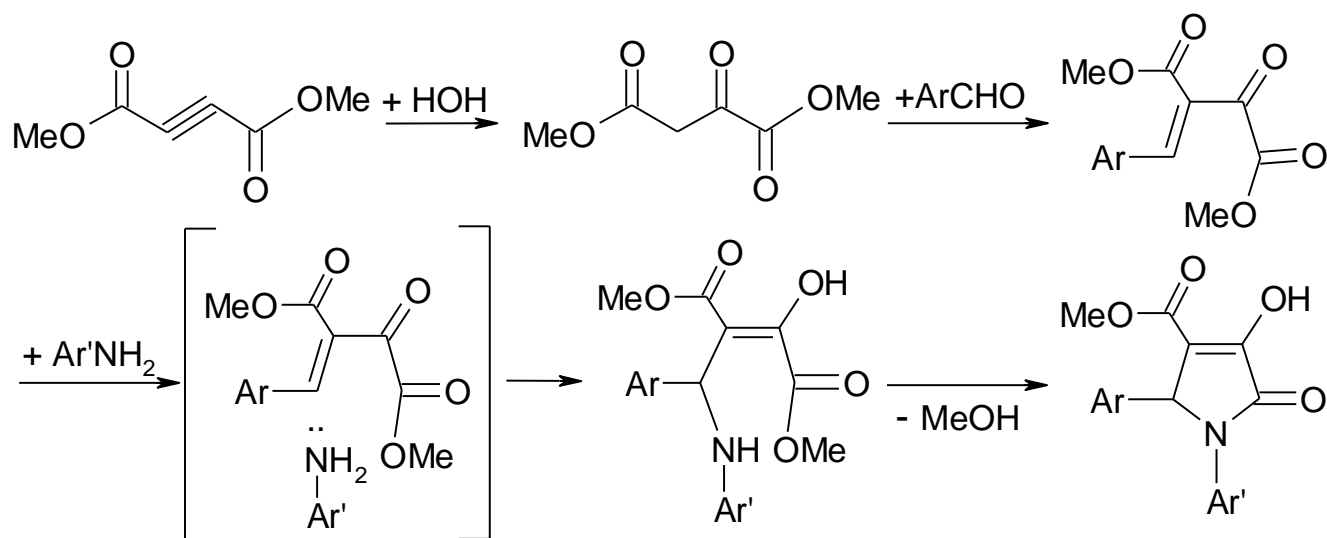
R = H, Me, Ph; R' = H, Me, Ph, EtOCO

1.1.6. Другие методы синтеза

Реакцией диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с азометинами могут быть получены 1,5-диарил-4-метоксикарбонил-тетрагидропиррол-2,3-дионы [65].

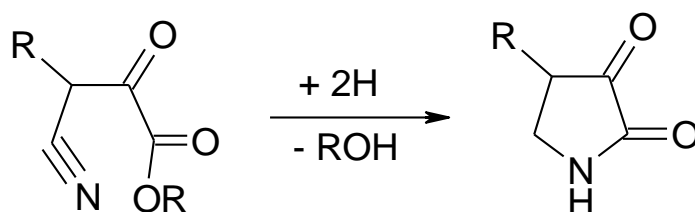


На первой стадии синтеза в присутствии воды исходный эфир преобразуется в диметил оксалилацетат, из которого затем образуется соответствующий 3-гидрокси-3-пирролин-2-он [63].



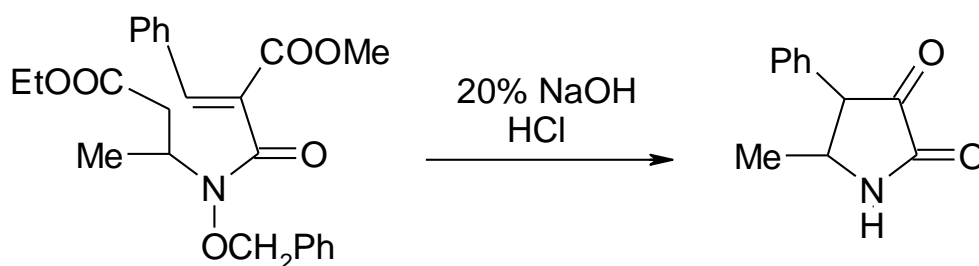
Аналогично идет циклизация эфиров 2-оксо-3-бутеновых кислот при присоединения аммиака и аминов [66,67].

С промежуточным образованием 4-амино-2-оксобутановых кислот идет и восстановление эфиров цианопировиноградных кислот до 4-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов [68].



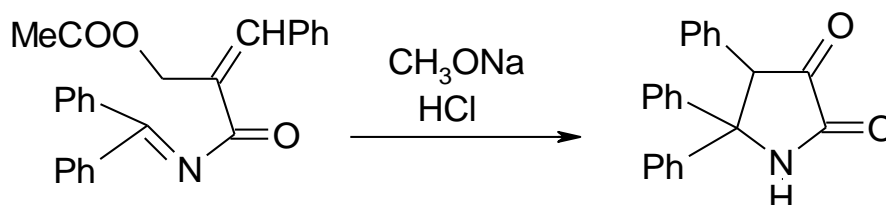
Тетрагидропиррол-2,3-дионы, не замещенные по 1 положению гетероцикла, также могут быть получены циклизацией эфиров N-замещенных α -аминокислот.

При обработке N-(α -Ацетоксициннамоил)-N-бензилокси-D,L-аланина с 20% раствором едкого натра с последующим подкислением соляной кислотой образуются 5-метил-4-фенил-1H-тетрагидропиррол-2,3-дион [69].

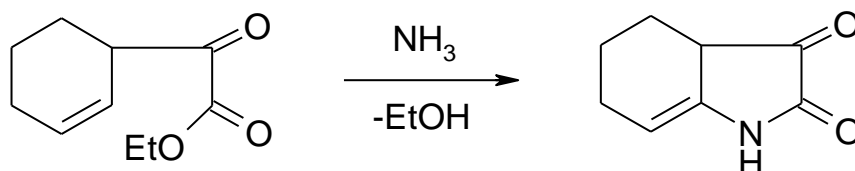


Если вместо едкого натра использовать аммиак, то сначала образуется 5-бензилиден-2-метил-4-оксо-2-имидазолкарбоновая кислота, которая в щелочной среде перегруппировывается в пирролдион [69].

4,5,5-Трифенилтетрагидропиррол-2,3-дион получают при обработке N-(2-ацетоксициннамоил)-1,1-дифенилметиленамина метилатом натрия в метаноле с последующим подкислением соляной кислотой [69].

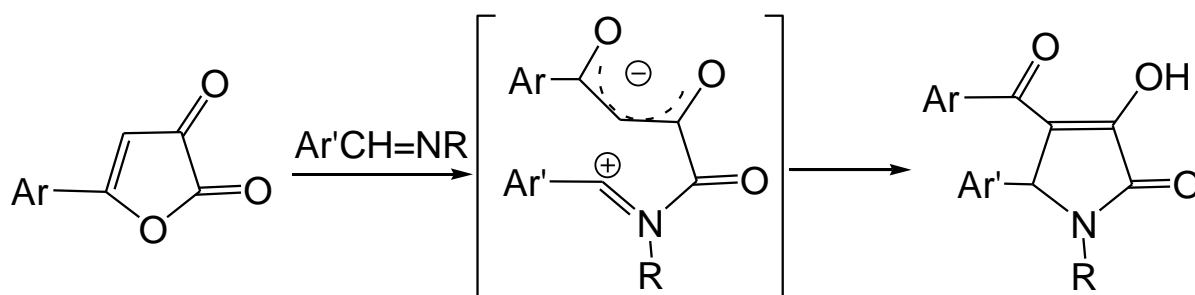


При циклизации 2-этоксалилциклогексана аммиаком получен 3a,4,5,6-тетрагидро-1H-индол-2,3-дион представляющий из себя дигидро-2,3-пирролдионовый цикл, сконденсированный с циклогексановым кольцом [70].



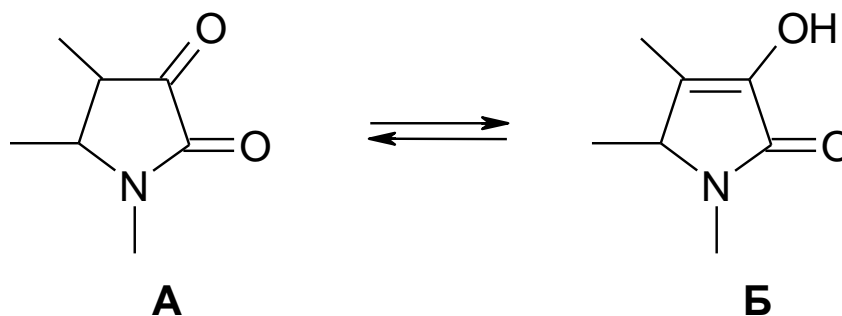
Также конденсированные соединения, содержащие ядро тетрагидропиррол-2,3-диона можно получить на основе реакций циклоприсоединения с участием 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов [74,110,113,124].

Возможен синтез тетрагидропиррол-2,3-дионов из 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов при их взаимодействии с азометинами. При этом в ходе реакции образуется промежуточное цвиттер-ионное соединение, которое затем внутримолекулярно циклизуется в пиррол-2,3-дион. Например, в реакции 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона с замещенными арилиденанилинами образуются 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [71-73].

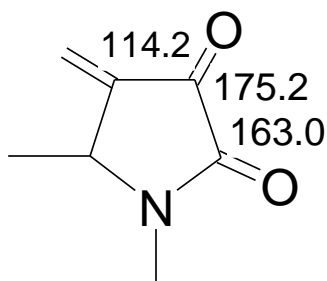


1.2. Строение и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

Тетрагидропиррол-2,3-дионы могут находиться в двух изомерных формах А (кетонной) и Б (енольной).

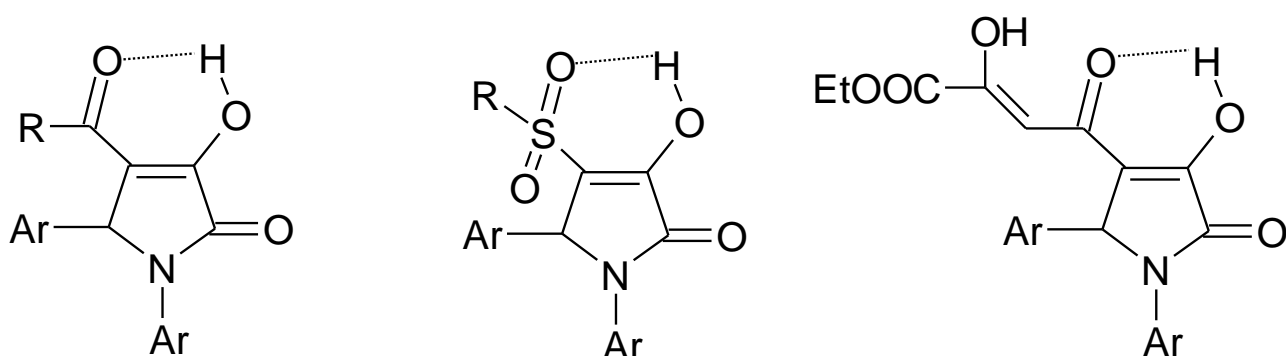


Форма А характерна для ряда 4-незамещенных [12,40,74] и 4,4-дизамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов [12]. К этой форме можно отнести и 4-метилтетрагидропиррол-2,3-дионы [75], в ЯМР¹³С спектрах которых наблюдаются следующие сигналы углеродных атомов [76].



Форма Б характерна для ряда тетрагидропиррол-2,3-дионов, имеющих в 4 положении гетероцикла электроакцепторный заместитель.

Характер заместителей в положениях 1 и 5 существенно влияют на структуру тетрагидропиррол-2,3-дионов. Электроакцепторные заместители в пара- и мета-положениях ароматического радикала в 5 положении гетероцикла приводят его к изомеризации в енольную форму [40]. Причем в енольной форме такие пирролидины более устойчивы, что объясняется существованием внутримолекулярной водородной связи. Такое явление, например, наблюдается в 4-ацил-, 4-метил(арил)сульфонил- и 4-этоксипилацетил 3-гидрокси-3-пирролин-2-онах [9-11].



1.3. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

Тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют в своей структуре два электрофильных центра – это карбонильные группы в 2 и 3 положениях гетероцикла. Наиболее активным является атом углерода карбонильной группы в положении 3 гетероцикла. Значительно реже нуклеофильной атаке подвергается лактамный карбонил в 2 положении гетероцикла. В ряде случаев электрофильную активность проявляет атом углерода карбонильной группы боковой цепи в положении 4 гетероцикла [19].

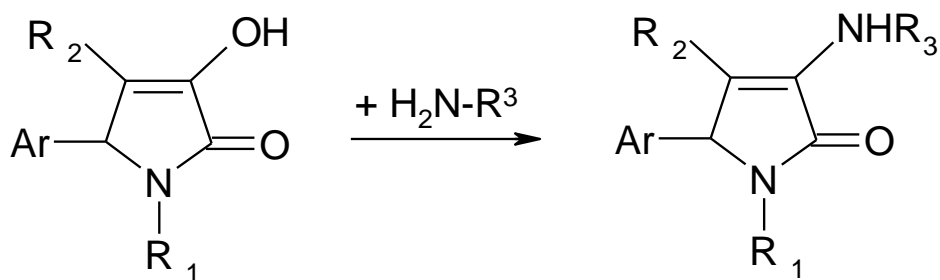
Для тетрагидропиррол-2,3-дионов, незамещенных по 4 карбонилу характерны реакции конденсации и замещения с участием 4-метиленовой группы. Также с участием последней проходят реакции окисления.

Помимо этого, для некоторых тетрагидропиррол-2,3-дионов известны реакции термоллиза и циклизации [63].

1.3.1. Реакции с моноклеофилами

Большинство нуклеофильных реагентов атакуют атом углерода енолизованной карбонильной группы в 3 положении гетероцикла. Реакционная способность этого карбонила зависит от характера заместителя в 4 положении гетероцикла.

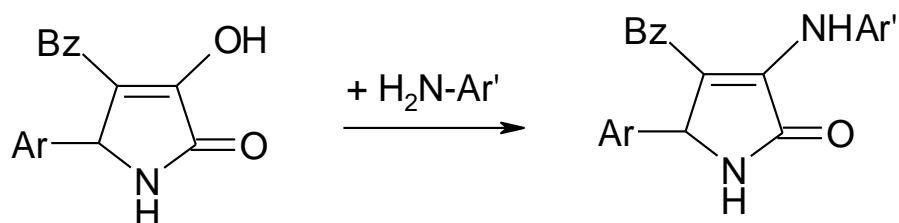
Так 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие в 4 положении гетероцикла этоксикарбонильную [15], ароильную [9], арилсульфонильную [10,77,78] группы или атом брома [79] взаимодействуют с алифатическими, ароматическими аминами и аммиаком с образованием соответствующих 1,5-диарил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов [7,22,23,80-82].



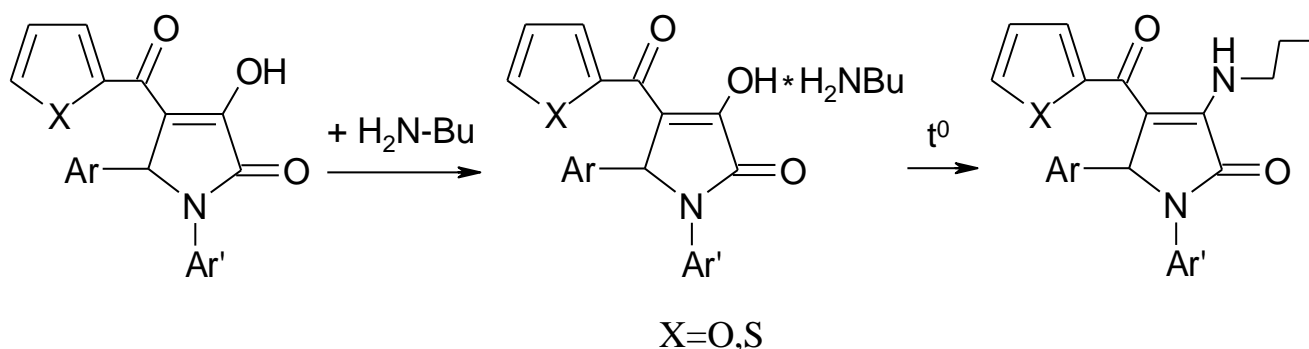
$R^1 = \text{Ar, EtOAlk, PrOAlk, HOOCAlk, HetAlk, PrN(Bu)}_2$;

$R^2 = \text{EtOCO, ArCO, ArSO}_4$; $R^3 = \text{H, Alk, Ar}$

Реакция ариламинов с 5-арил-4-бензоил-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами также приводит к образованию соответствующих 3-ариламинопроизводных [19].

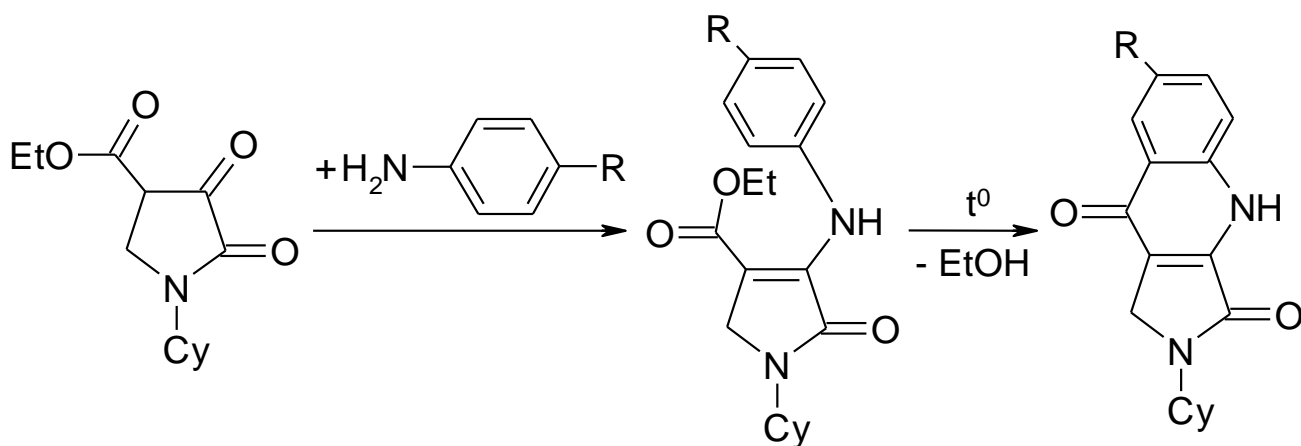


4-(2-Фураноил)-или 4-(2-тиеноил)-1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны реагируют с бутиламином через образование промежуточной соли бутиламина и пирролин-2,3-диона, которая при нагревании выше температуры плавления превращается в 4-(2-фураноил)- или 4-(2-тиеноил)-1,5-диарил-3-бутиламино-3-пирролин-2-оны соответственно [7,64].



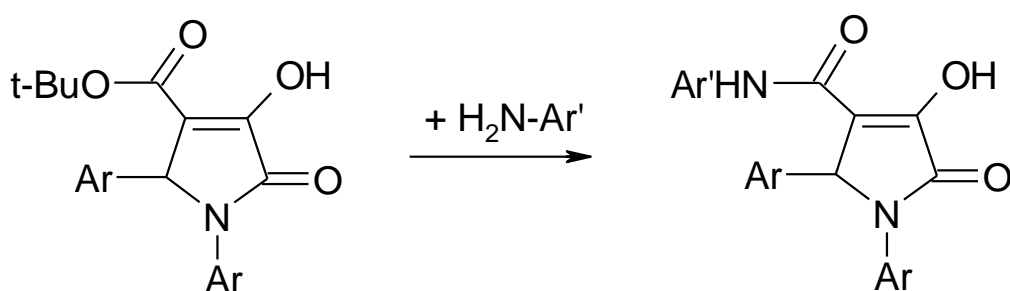
3-Ариламинозамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы можно конденсировать в гетероарильные циклические системы [83-86]. Так 3-паразамещенный ариламин-1-циклогексил-4-этоксикарбонил-3-пирролин-2-он,

полученный реакцией 1-циклогексил-4-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона с соответствующим ариламином в присутствии муравьиной кислоты, при нагревании до 250 °С циклизуется в пирроло[3,4-*b*]хинолин [87].

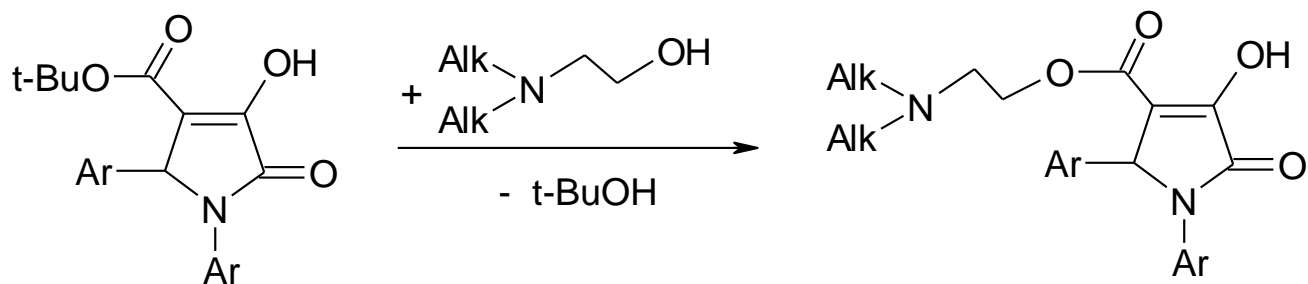


1,5-Диарил-4-ароилтетрагидропиррол-2,3-дионы в реакцию с ариламинами не вступают, по-видимому, в результате енолизации и образования внутри- и межмолекулярных водородных связей [9].

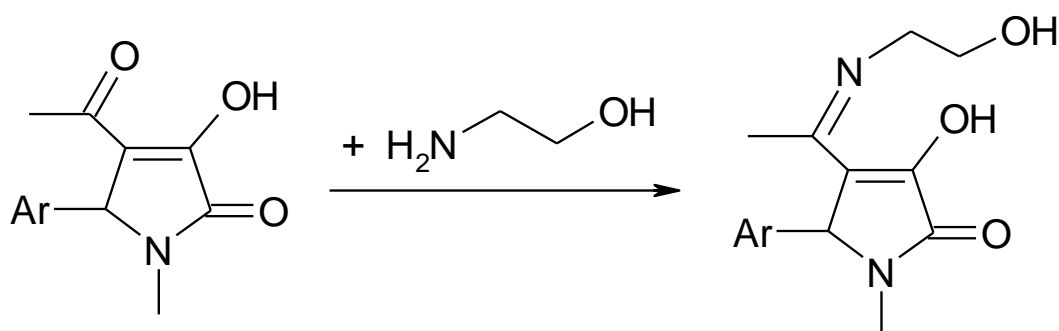
Наличие у 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов в 4 положении гетероцикла трет.-бутоксикарбонильной группы переносит атаку нуклеофила на карбонил боковой цепи. Так при взаимодействии с ароматическими аминами образуются соответствующие N-арил-1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоксамиды [77,88].



Легко уходящая 4-трет.-бутоксикарбонильная группа также является причиной переэтерификации 4-трет.-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов в реакции с N,N-диалкиламиноэтанолами при кипячении в толуоле в течении 1,5-3 часов с образованием 1,5-диарил-4-N,N-диалкиламино-этоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [71,79].

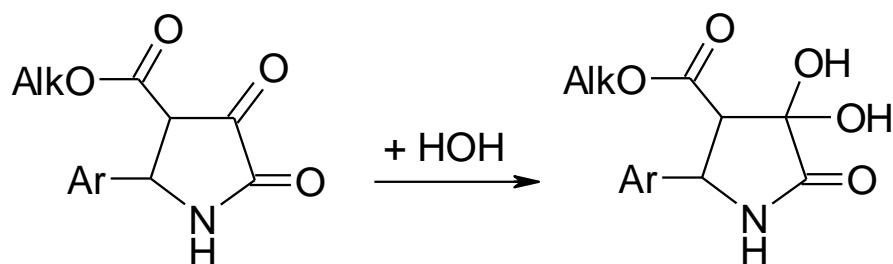


В случае 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нуклеофильной атаке подвергается карбонил ацетильного фрагмента [89], и в реакции с аминоэтанолом образуются соответствующие 2-гидроксиэтиламинопроизводные [91].



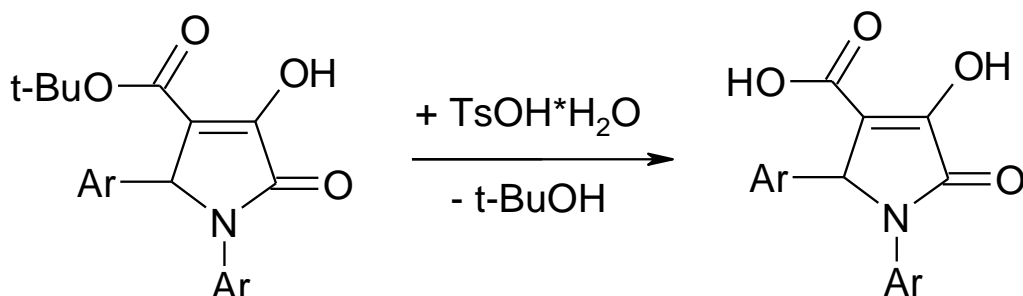
4-Этоксалилацетилзамещенные 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионы при нагревании в диоксане с ариламинами образуют эфиры 4-(1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он-4-ил)-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот [35].

4-Алкоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы присоединяют воду к 3 карбонилу гетероцикла с образованием неустойчивых 3,3-диолов [92].

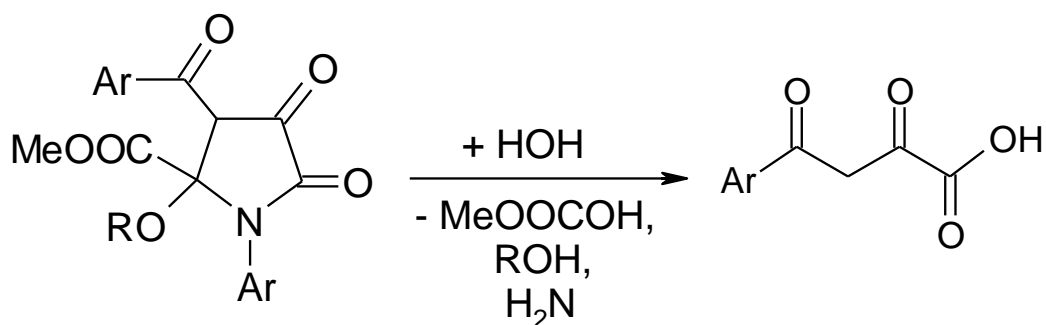


Щелочной гидролиз 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов идет по сложноэфирной группе и раскрытием гетероцикла. Так 5-замещенные 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы при нагревании с раствором едкого натра дают 3-замещенные N-оксалил-3-аминопропановые кислоты [93,94].

1,5-Диарил-4-трет.-бутоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы легко гидролизуются при кратковременном кипячении в бензоле в присутствии гидрата тозилловой кислоты с образованием 1,5-диарил-4-карбокси-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [88,95].



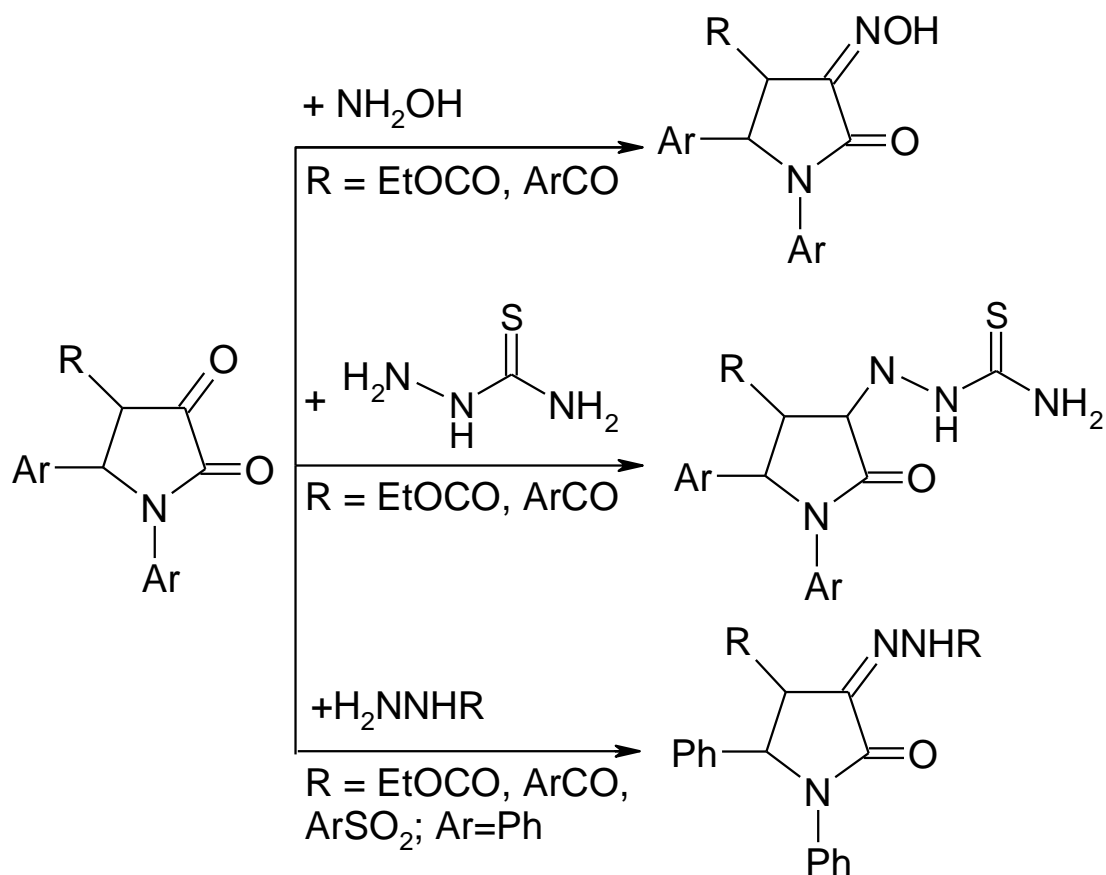
Легко гидролизуются до ароилпировиноградных кислот тетрагидропиррол-2,3-дионы с 4-ацильной и 5-ацилоксильной электроноакцепторными группами [54,94].



1.3.2. Реакции с бинуклеофилами

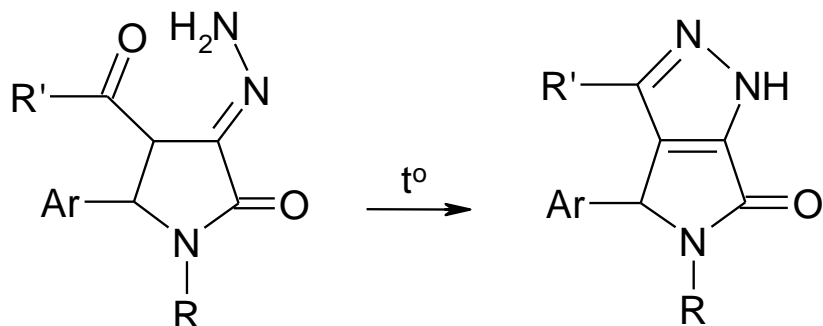
Взаимодействуя с бинуклеофилами тетрагидропиррол-2,3-дионы дают уникальную возможность синтезировать конденсированные гетероциклические системы. Атака наиболее активным нуклеофильным центром реагента проходит по 3 атому углерода гетероцикла.

Так взаимодействуя с гидросиламином, тиосемикарбозидом или гидразином 1,5-диарил-4-ацилтетрагидропиррол-2,3-дионы приводят к образованию 3-оксимов [15,96], 3-тиосемикарбазонов [33,96-100], 3-гидразонов [7,9,10,17,41] соответственно.



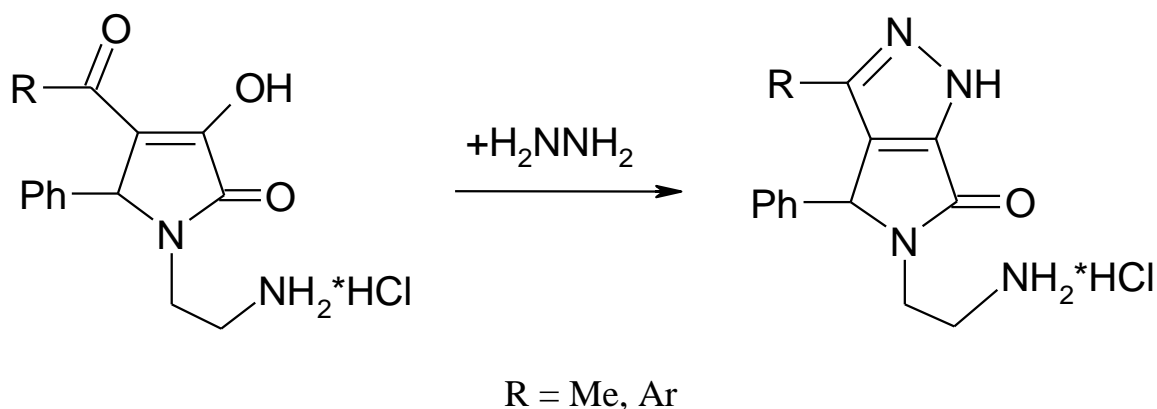
3-Гидразоны, образующиеся и при взаимодействии гидразина и его производных с 4-этоксикарбонил-, 4-ароил- и 4-арилсульфонил-1,5-дифенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами, существуют преимущественно в гидразонной форме [7,9,10,17,41,101].

Данные соединения при кипячении в уксусной кислоте циклизируются в гетероциклическую систему пирроло[3,4-с]пиразол-6-она [7,9,102].

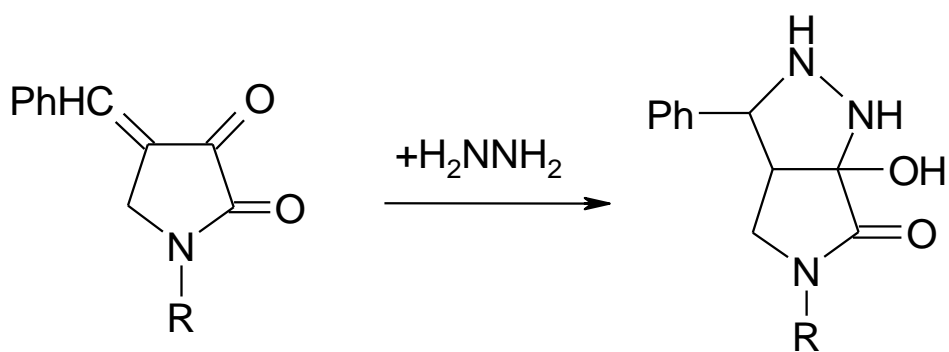


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}, \text{HOOC}(\text{CH}_2)_n, \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ar}, \text{Het}.$

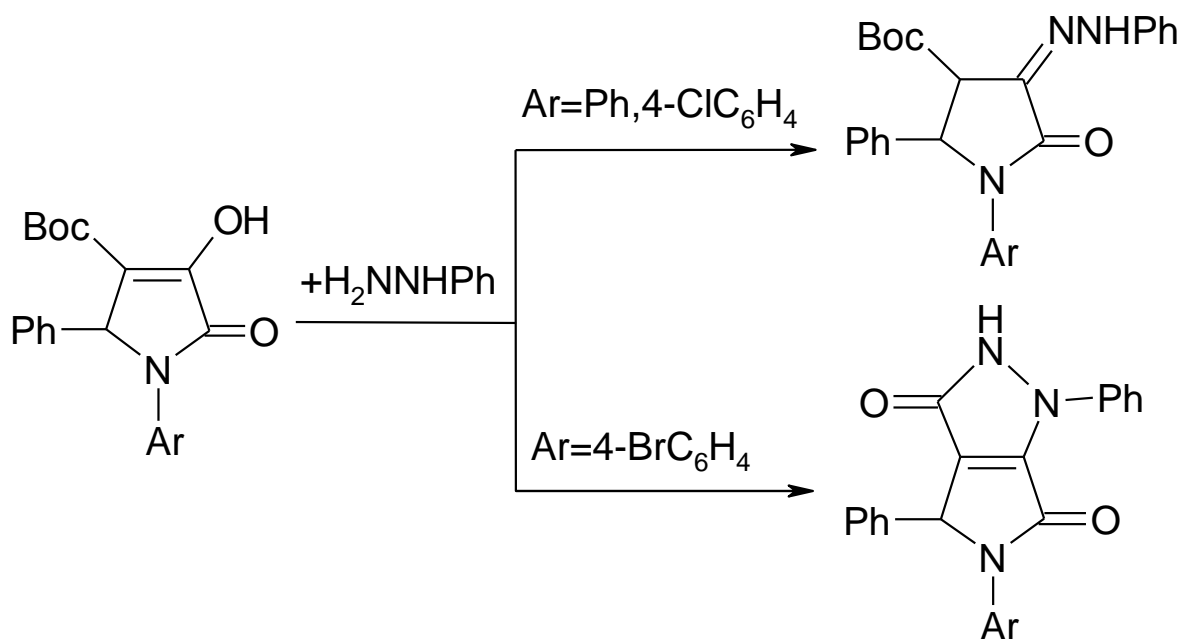
Минуя стадию получения 3-гидразона можно сразу получить 3-замещенные-5-(2-аминоэтил)-4-фенил-6-оксопирроло-[3,4-с]пиразол-6-оны при взаимодействии гидрохлоридов 1-(2-аминоэтил)-5-фенил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в ледяной уксусной кислоте [20].



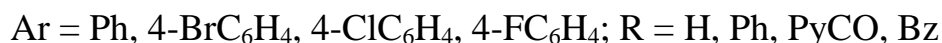
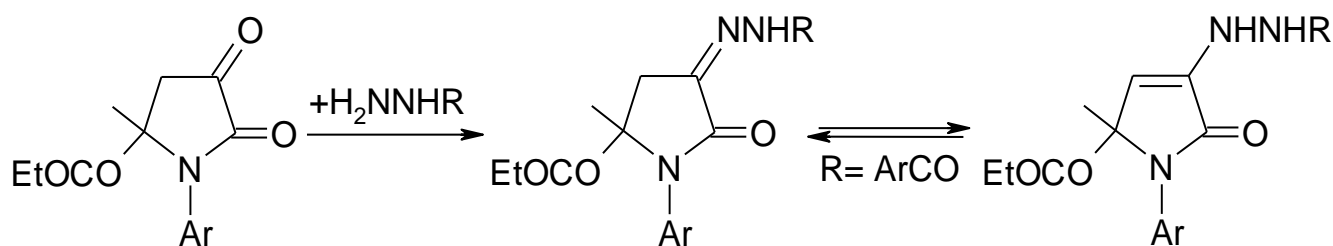
Гидразин присоединяется к 1-замещенным-4-бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионам. Реакция идет по системе сопряженных двойных связей с образованием 5-замещенных-3-фенил-6-оксо-7-гидрокси-пирролидин[3,4-с]пиразолидинов [103].



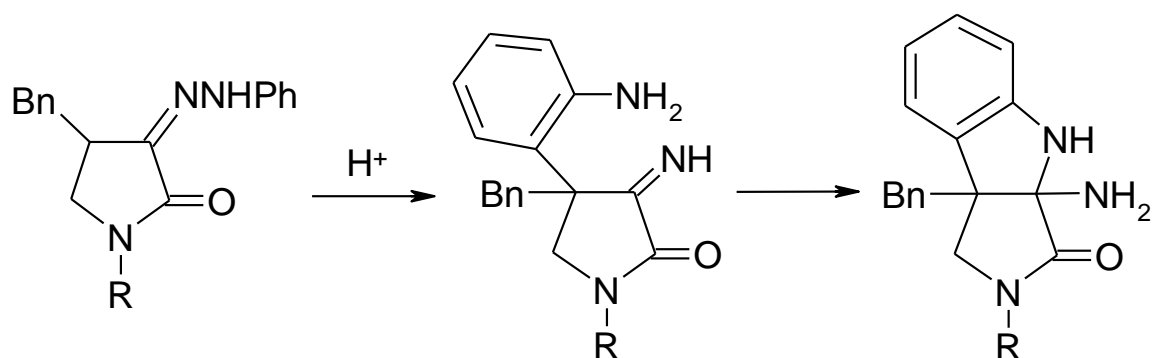
При кипячении 1,5-диарил-4-трет.-бутоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилгидразином в соотношении 1:1 в толуоле в течение 1 - 1,5 часов образуются смесь 3-фенилгидразон-4-трет.-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов и 1,4-дифенил-5-арил-3,6-диоксо-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразолов [93,104].



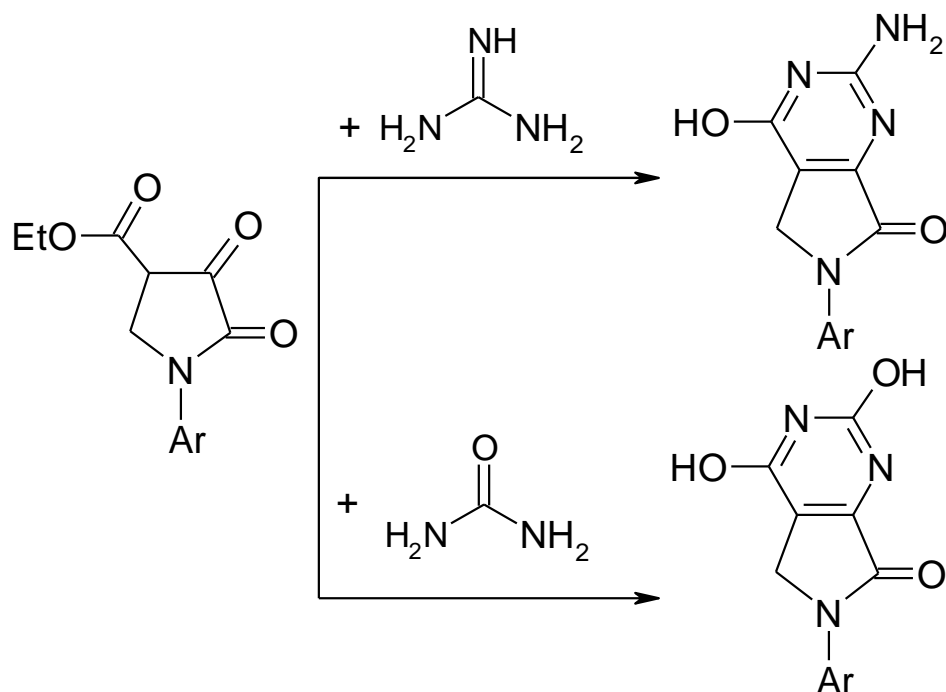
1-Арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионон реагирует с гидразингидратом, фенилгидразином, изониазидом, бензоилгидразином и тиосемикарбазидом с образованием 3-гидразон-, 3-фенилгидразон-, 3-изоникотиноилгидразон-, 3-бензоилгидразон- и 3-тиосемикарбазон-1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионон соответственно. При наличии у атома азота ацильного заместителя данные соединения могут существовать как в гидразонной, так и в энгидразинной форме [7,101,105].



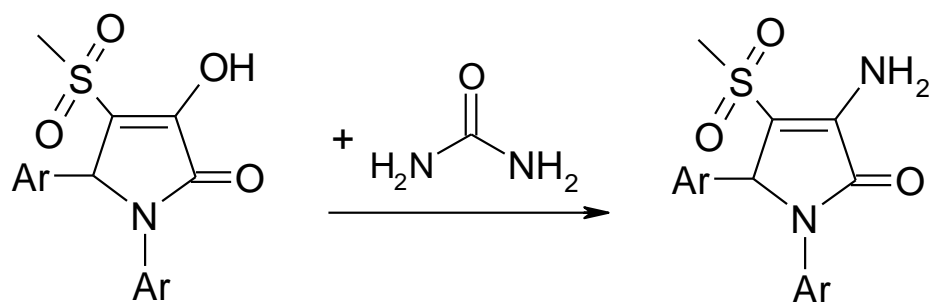
1-Замещенные 4-бензилтетрагидрапирролл-2,3-дионон при кипячении с фенилгидразином в смеси с метанола и соляной кислоты подвергаются индольной перегруппировке Фишера-Хеппа с образованием 2-замещенных 3- α -амино-8 β -бензол-1,3 α ,4,8 β -тетрагидропирроло[3,4-b]индол-3(2H)-онон [106,107].



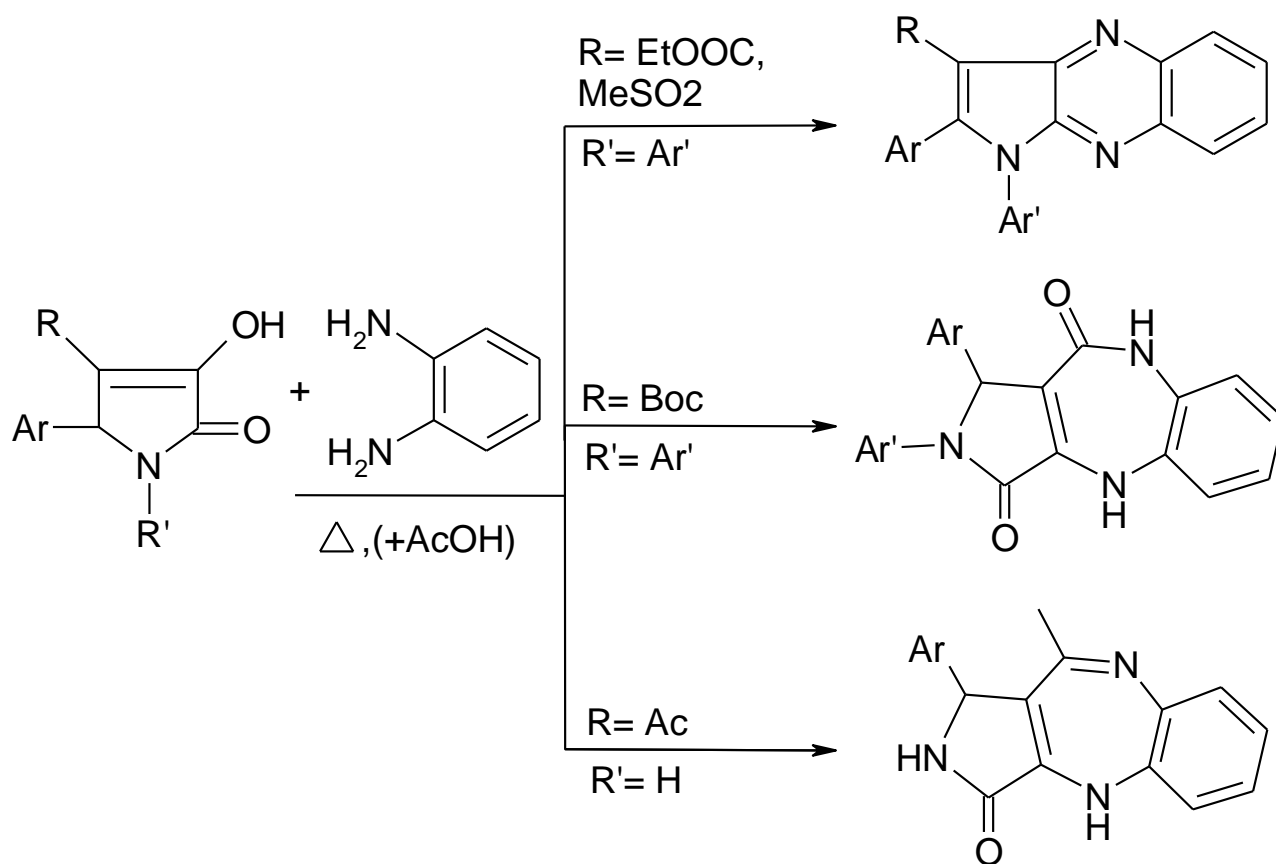
Реакция 1-арил-4-этоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с гуанидином или мочевиной приводит к образованию 2-амино- или 2-гидрокси-пирроло[3,4-с]пиримидинов соответственно [35,108].



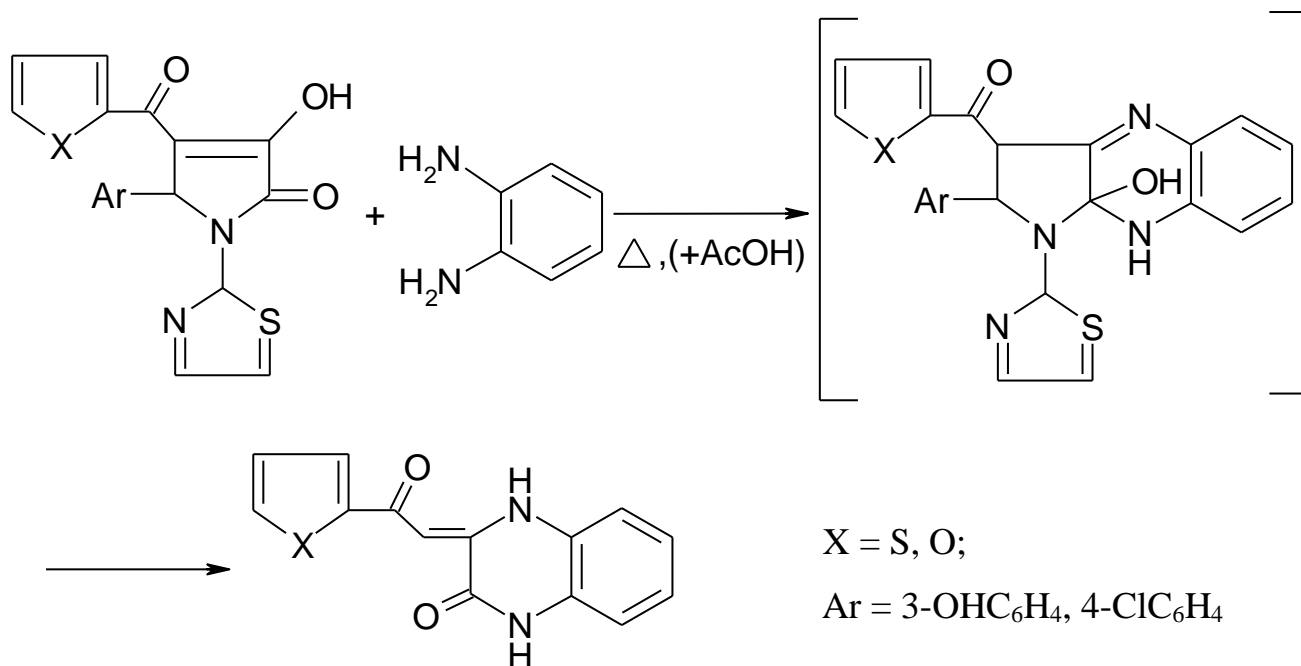
При наличии метисульфонильной группы в 4 положении реакция сплавления с мочевиной идет по 3 карбонилу гетероцикла с образованием 3-амино-1,5-диарил-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов [7,109].



Реакции 4-ацил(4-метилсульфонил)-1,5-диарил(1Н-5-арил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с *o*-фенилендиамином идут с образованием разных продуктов в зависимости от заместителя в 4 положении гетероцикла: 4-этоксикарбонил- и 4-метоксисульфонил-1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны реагируют по лактамному карбонилу с образованием соответствующих дигидропирроло[2,3-б]хиноксалинов [7,77,111], а 4-трет.-бутоксикарбонил- и 4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны взаимодействуют по 3 гидроксилу и сложноэфирной группе боковой цепи 4 карбонила с образованием 2,3-диарил-1,4-диоксо-5Н,10Н-1,3-дигидропирроло[3,4-б]-1,5- и 6-арил-5-метил-8-оксо-6Н-пирроло[3,4-ф]-1Н,7Н-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепинов соответственно [93,104].

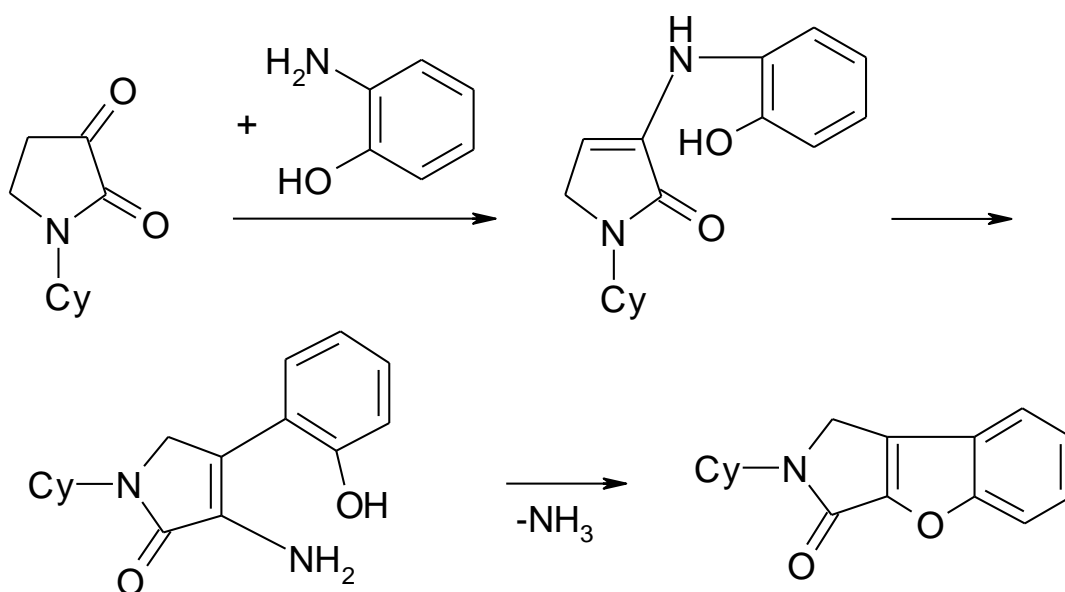


С 5-арил-4-гетероил-1-тиазолил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами *o*-фенилендиамин реагирует с образованием 3-[2-оксо-2-(2-гетероил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-онов [112].



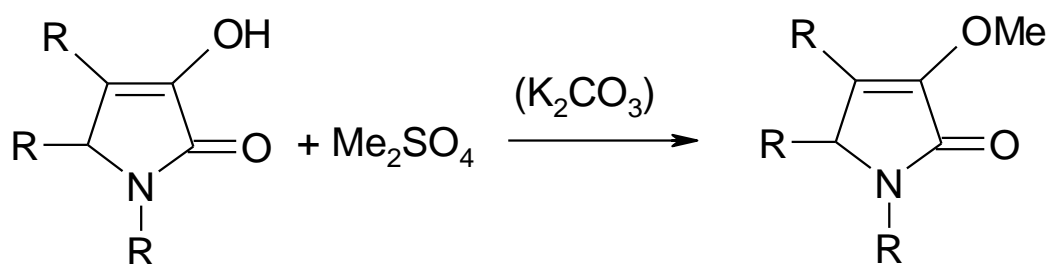
Все реакции с *o*-фенилендиамином идут при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течении 3 ч.

1-Циклогексилтетрагидропиррол-2,3-дион реагирует с *o*-аминофенолом по механизму перегруппировки 1-циклогексил-3-*o*-гидроксифениламинопиррол-2-она первоначально образовавшегося в кислой среде в 3-амино-4-*o*-гидроксифенил-1-циклогексил-2,5-дигидропиррол-2-он, а затем - в 2-циклогексил-1,3-дигидро-3-оксопирроло [3,4-*b*]бензофуран [91].

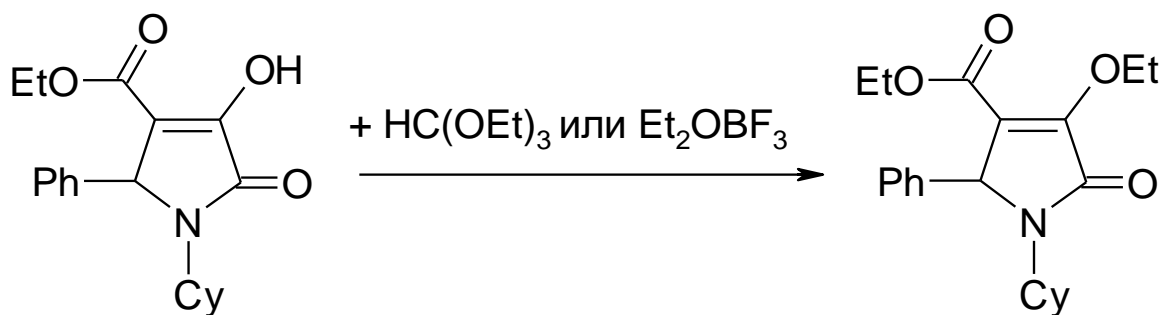


1.3.3. Реакции алкилирования и ацилирования

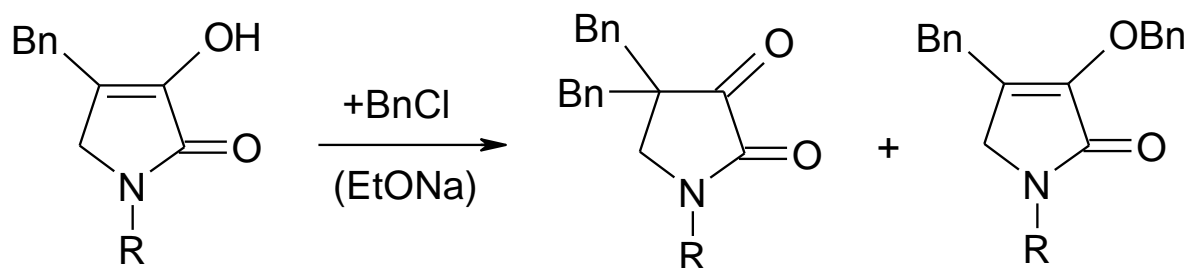
Алкилирование и ацилирование тетрагидропиррол-2,3-дионов производят несколькими способами. Один из самых простых методов заключается в реагировании 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов в присутствии карбоната калия с такими реагентами как диметилсульфат, галоидные алкилы, ортоэфиры или минеральные кислоты. Алкилирование или ацилирование идет по енольному гидроксилу в 3 положении гетероцикла с образованием 1,4,5-тризамещенных 3-метокси-2,5-дигидропиррол-2-онов [8].



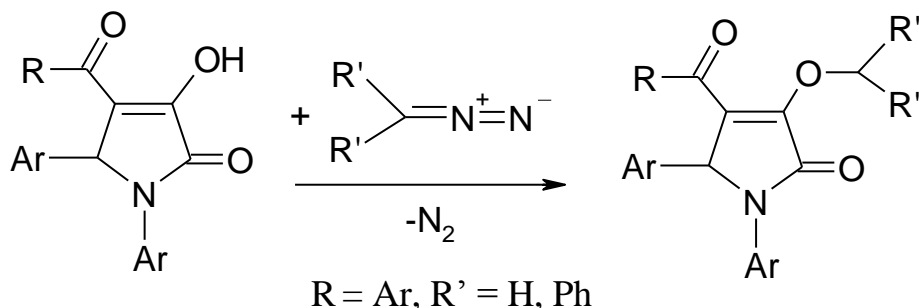
Для получения 3-этоксизамещенных 1-циклогексил-5-фенил-4-этоксикарбонил-3-пирролин-2-онов используется реакция с эфиром трехфтористого бора или этиловым эфиром орто-муравьиной кислоты [114,115].



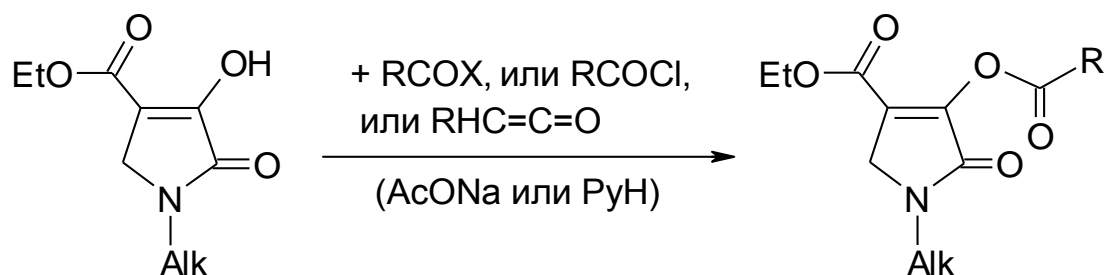
Продукты С- и О-алкилирования в соотношении 1:3 образуются при нагревании в токе азота 1-замещенных 4-бензил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с хлористым бензилом в присутствии этилата натрия [116].



Алкилирование енолизированных 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов протекает еще легче в реакции с такими алифатическими диазосоединениями как диазометан и дифенилдиазотметан [7,27,50].

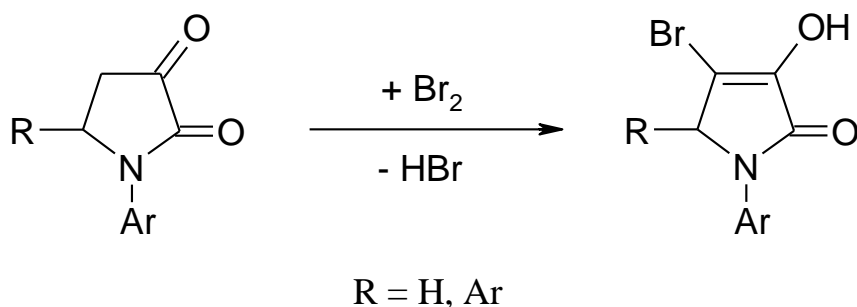


Ацилирование тетрагидропиррол-2,3-дионов проводят используя ангидриды [8,13,15,116-118], хлорангидриды [8,13,15] или альдокетены [118] в присутствии ацетата натрия или пиридина.

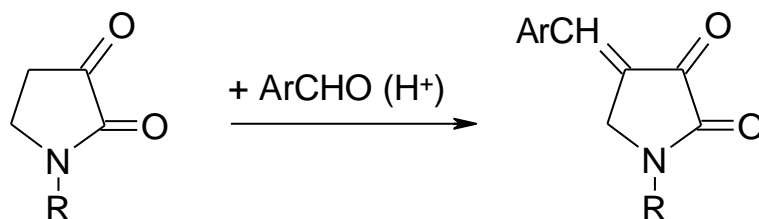


1.3.4. Реакции 4-метиленовой группы

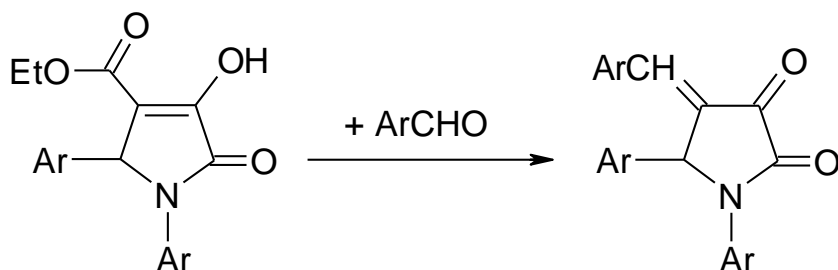
4-незамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют в своей структуре активную метиленовую группу в 4 положении гетероцикла, способную вступать в соответствующие реакции. Так, при бромировании 1-замещенных или 1,5-дизамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов образуются соответствующие 4-бром-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [44,79].



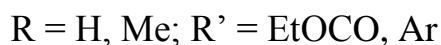
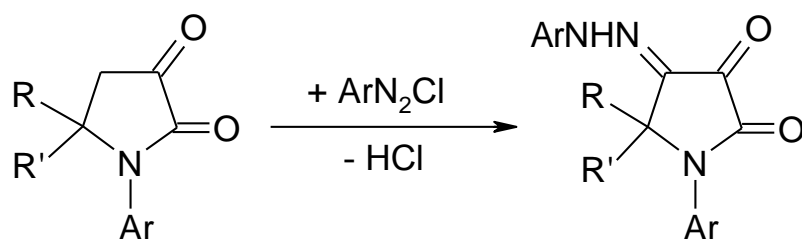
4-Метиленпроизводные тетрагидропиррол-2,3-дионов можно получить конденсацией с альдегидами в кислой среде [119].



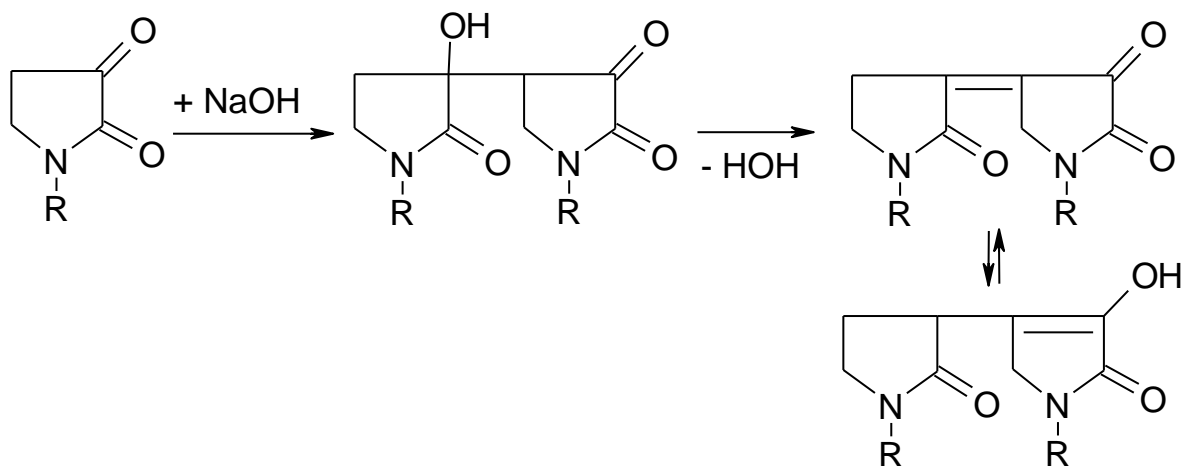
Последние могут быть получены и при взаимодействии 1,5-диарил-4-этоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с альдегидами [35].



4-Незамещенные 1,5-диарилпирролидин-2,3-дионы и 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионы вступают в реакции азосочетания с солями арилдиазония с образованием соответствующих арилгидразонов пирролидин-2,3,4-трионов [63,120].

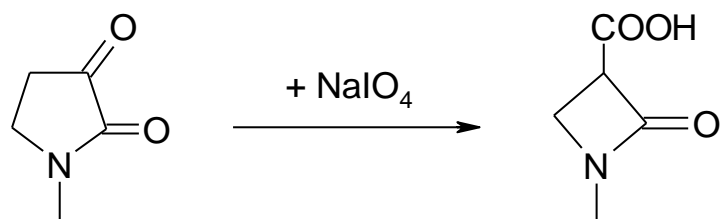


Две молекулы 1-замещенного тетрагидропиррол-2,3-диона в присутствии щелочи дают продукты альдольной и кротоновой конденсаций [119].

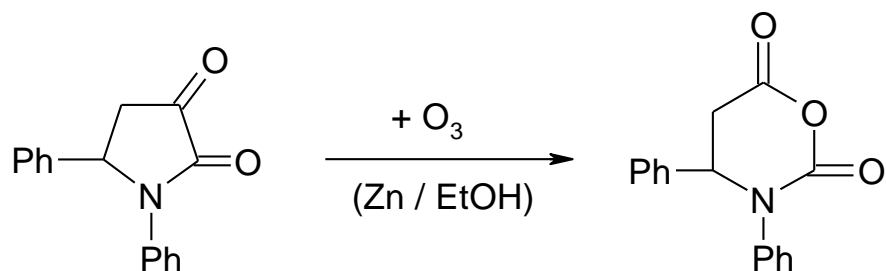


1.3.5. Реакции окисления и восстановления

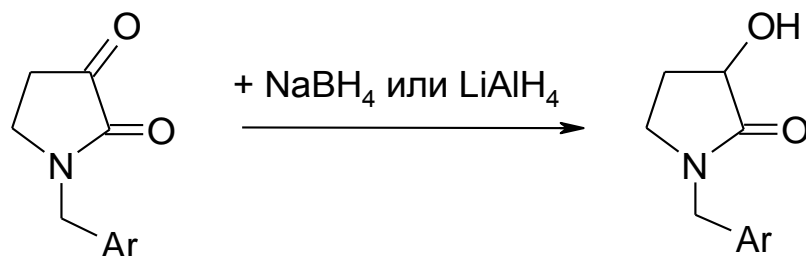
Окисление 1-метилтетрагидропиррол-2,3-диона периодатом натрия в водной среде приводит к сужению цикла до 1-метил-3-карбоксиязетидин-2-она [33].



Напротив, озонлиз 1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-диона в этаноле в присутствии каталитических количеств цинка идет с расширением цикла до 3,4-дифенил-1,3-оксазин-2,6-диона [46,99].

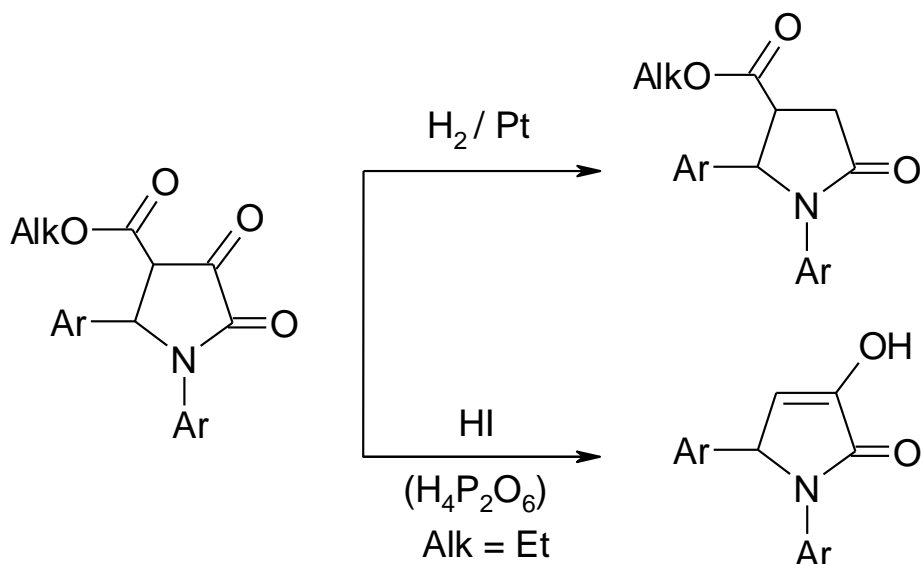


Восстановление 1-арилметилтетрагидропиррол-2,3-дионов боргидридом натрия или алюмогидридом лития приводит к 1-арилиетил-3-гидрокситетрагидропиррол-2-онам [38,121].

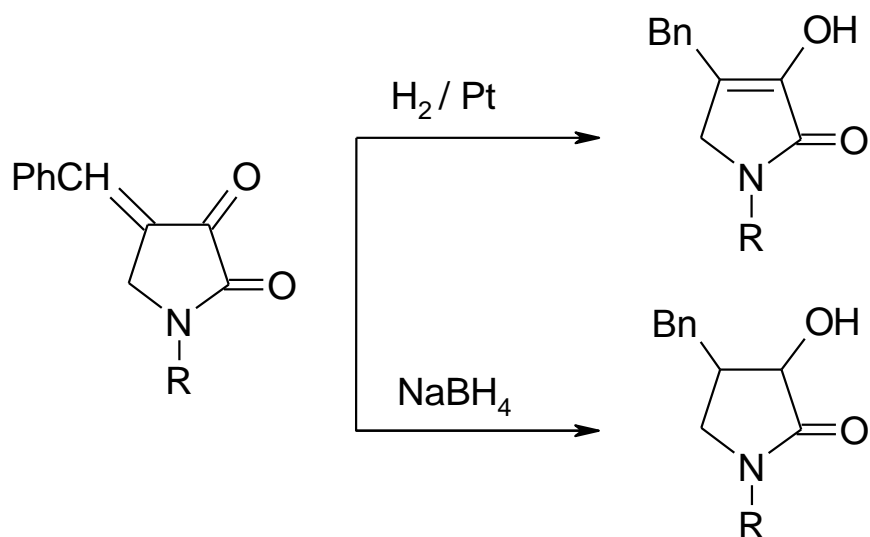


Более интенсивное восстановление идет при гидрировании водородом над платиной. Так 1,5-диарил-4-алкоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы восстанавливаются до 1,5-диарил-4-алкоксикарбонилтетрагидропиррол-2-онов [115].

В случае использования йодистоводородной кислоты при восстановлении 4-этоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов в присутствии гипофосфорной кислоты происходит отщепление сложноэфирной группы [8].



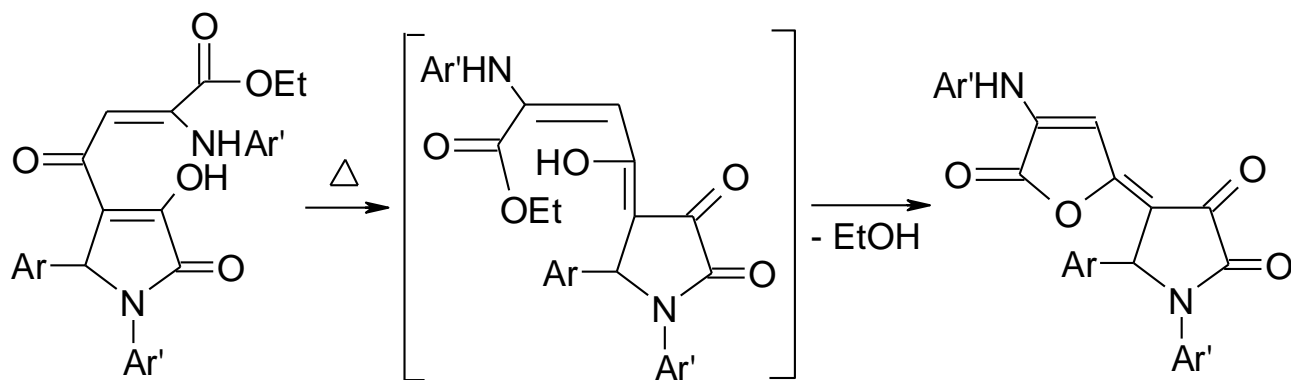
1-Замещенные 4-бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионы при гидрировании водородом в присутствии платины образуют 1-замещенные 4-бензил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, а при обработке боргидридом натрия - 1-замещенные 4-бензил-3-гидрокси-2-пирролоны [119].



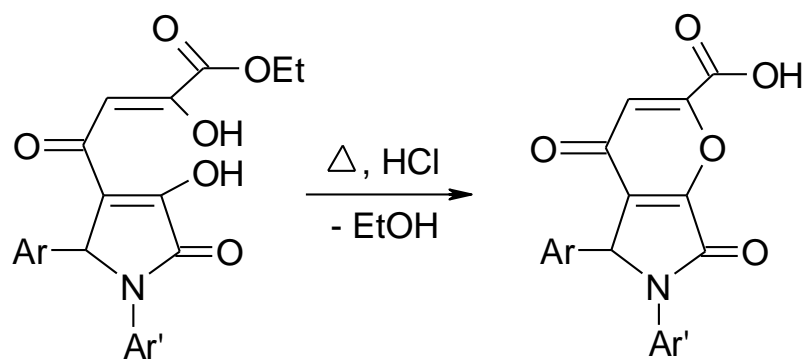
1.3.6. Реакции термоллиза и циклизации

Термическое воздействие на тетрагидропирролдионный цикл приводит к его распаду с образованием различных продуктов способных к циклической конденсации.

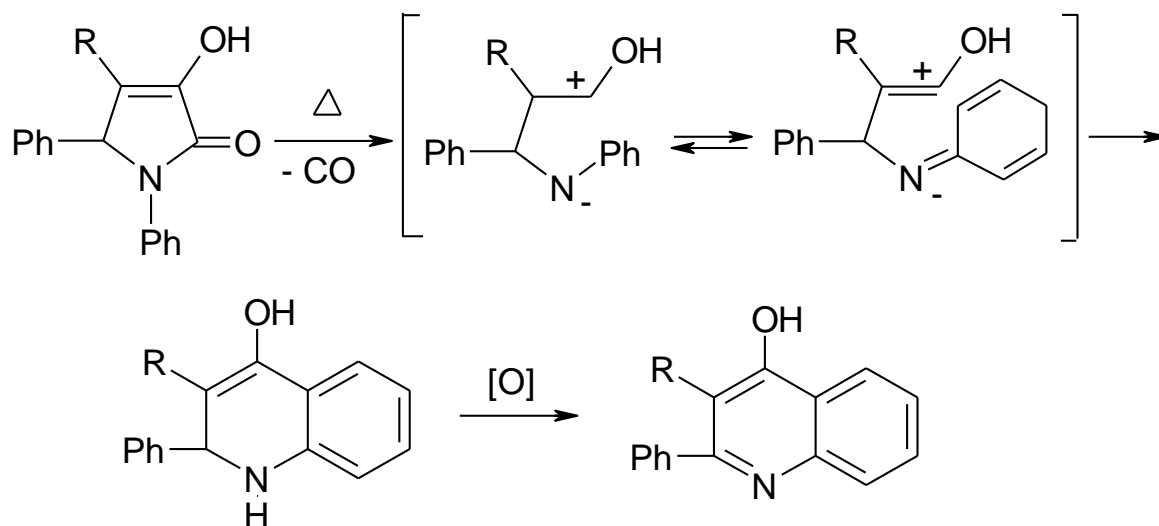
Термоллиз этиловых эфиров 4-(1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он-4-ил)-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот при температуре 150-200 °С ведет сначала к их изомеризации в 5-пирролиденфураноны-2, которые затем циклизируются и образуют с высоким выходом 5-(1,5-диарил-2,3-диоксотетрагидропиррол-4-илиден)-2,5-дигидрофуран-2-оны [11].



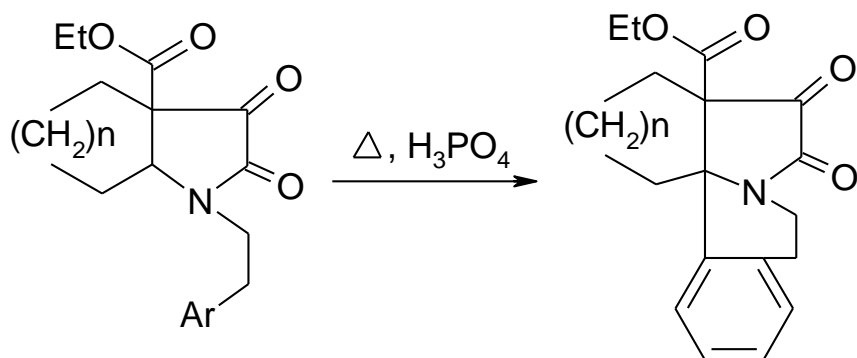
Нагревание 4-этоксалилацетил-1,5-диарил-3-пирролин-2-онов с концентрированной соляной кислотой приводит к 5,6-диарил-2-карбокси-4,7-диоксо-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиранам [122].



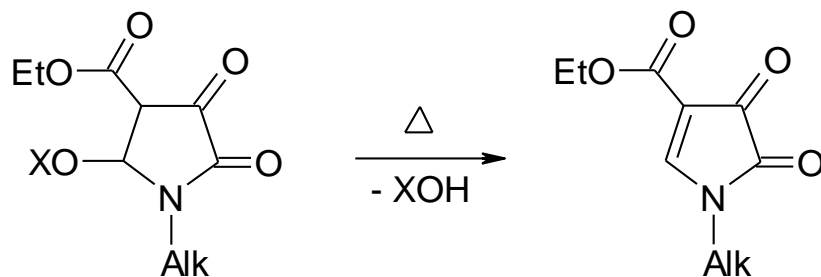
Термолиз 4-замещенных 1,5-дифенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов в инертной атмосфере идет с разложением гетероцикла и образованием промежуточных продуктов, с их дальнейшей изомеризацией и конденсацией в 3-замещенные 2-фенил-4-гидроксихинолины [117].



Термическая обработка фосфорной кислотой 1-арилэтил-5-циклоалкилидентетрагидропиррол-2,3-дионов приводит к образованию бензо[с]пиперидино[1,2-а]пирролов [123].

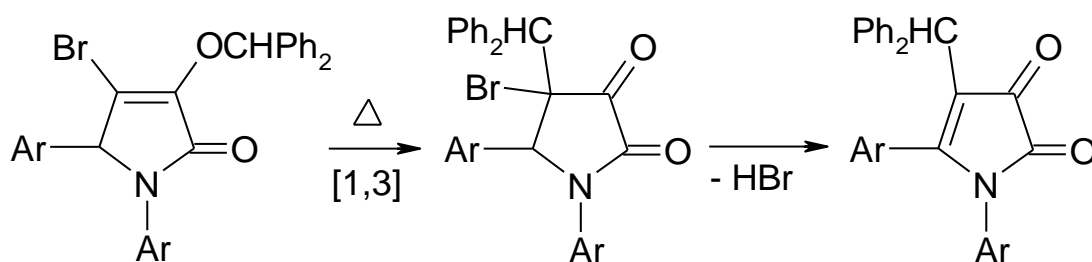


Термолиз 5-алкокси- или 5-гидрокси-1-алкил-4-этоксикарбонил-тетрагидропиррол-2,3-дионов идет с отщеплением спирта или воды и приводит к образованию 1-алкил-4-этоксикарбонил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионам [54].

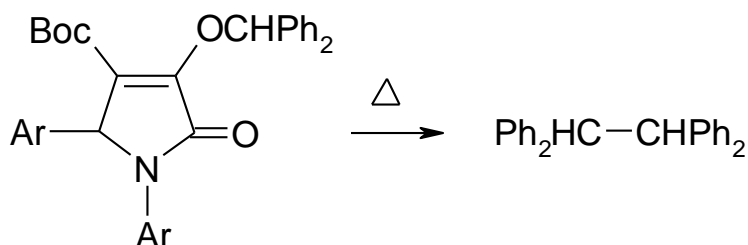


X = Alk, H

К аналогичным продуктам приводит термолиз 1,5-диарил-4-бром-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов [79].



Термолиз 1,5-диарил-4-трет.-бутоксикарбонил-3-дифенилметокси-3-пирролин-2-онов при 197-200 °С идет с образованием 1,1,2,2-тетрафенилэтана [8].



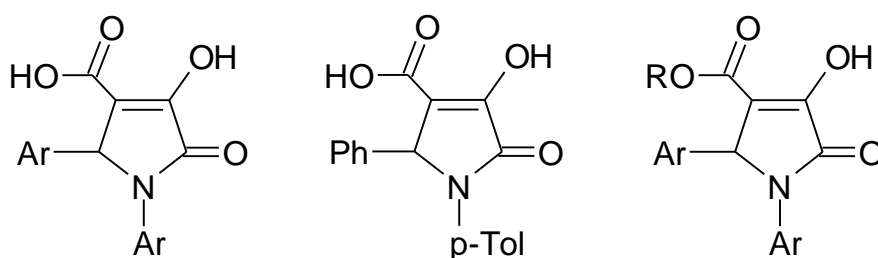
1.4. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов

Среди замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов найдены соединения, обладающие широким спектром биологического действия. Данные вещества при весьма низкой токсичности выражено обладают антимикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, антиагрегантной и ноотропной активностями.

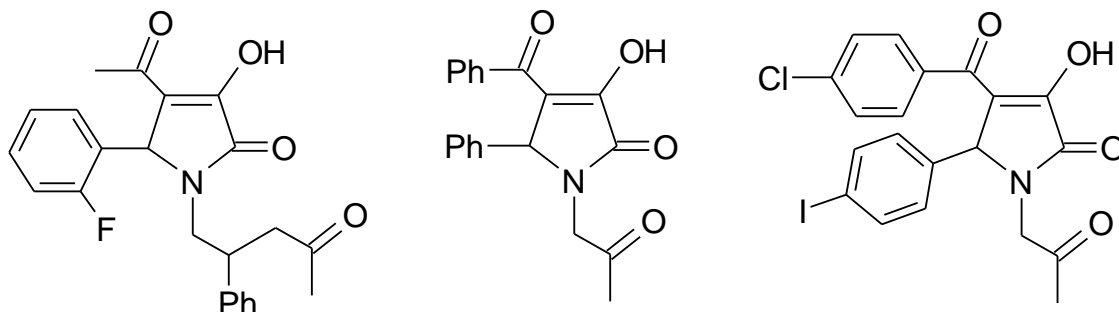
1.4.1 Антимикробная активность

Наиболее широко изученным сегментом биологической активности является антимикробная активность. Большинство испытанных на данный вид активности соединений по значениям минимальной подавляющей концентрации (МПК) не уступают или превосходят этакридина лактат и ртути дихлорид в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки.

Исследование антимикробной активности 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных привело к обнаружению выраженной противостафилококковой активности у данных соединений [125]. Особенно сильным действием, в 32 раза превышающую активность этакридина лактата, обладает 1-*n*-толил-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоновая кислота [126], при этом токсичность данного соединения в 5 раз меньше [127]. Наряду с этим данное соединение не обладает активностью в отношении кишечной палочки и поэтому при приеме *per os* не оказывает губительного действия на микрофлору кишечника. Дифенилметиленовые, трет.-бутиловые и бензгидриловые эфиры данных кислот противостафилококковую активность практически не проявляют, что связано, по-видимому, с их более низкой кислотностью [125].



Среди 1-карбоксиалкилзамещенных 5-арил-4-ароилтетрагидропиррол-2,3-дионов наибольшей противостафилококковой активностью обладают 3 соединения (МПК = 125 мкг/мл) [16]:

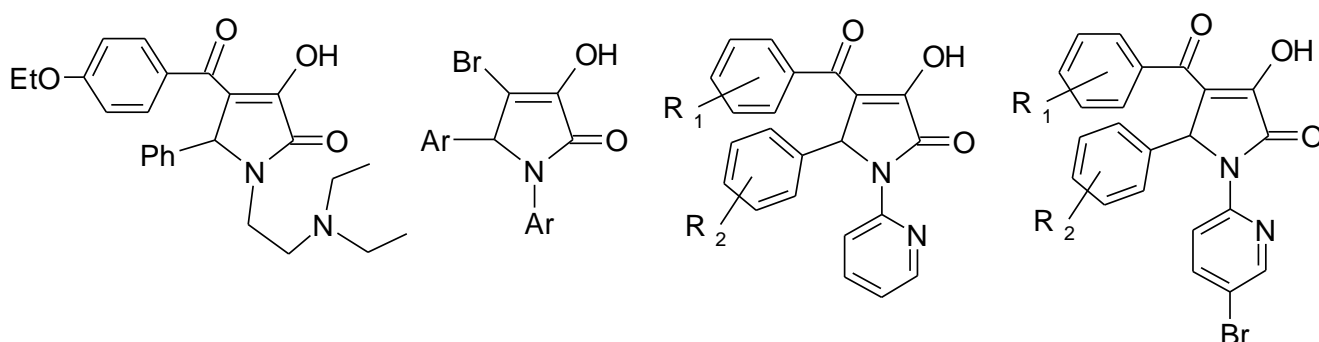


Значительную избирательную активность в отношении золотистого стафилококка показал 1-(2-диэтиламиноэтил)-5-фенил-4-(4-этоксibenзоил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (МПК = 62 мкг/мл) [128,129].

Высокая избирательная противостафилококковая активность обнаружена и у 1,5-диарил-4-бром-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (МПК=15,6 мкг/мл) [130].

Три соединения ряда 1-(2-пиридил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают антимикробной активностью (МПК=31 мкг/мл) и в отношении золотистого стафилококка и в отношении кишечной палочки [63].

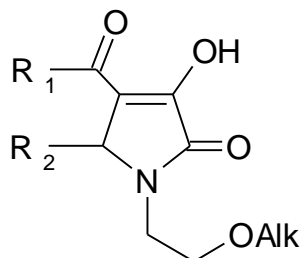
Еще большей антимикробной активностью обладают 1-(5-бром-2-пиридил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (МПК = 7,8 - 31 мкг/мл) [63].



1-Алкоксизамещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны показывают в основном слабую антимикробную активность. Из 68 соединений только одно показало действие в концентрации 250 мкг/мл в отношении *S.aureus* и *E.coli* [22,23,25,131,132].

1.4.2 Противогрибковая активность.

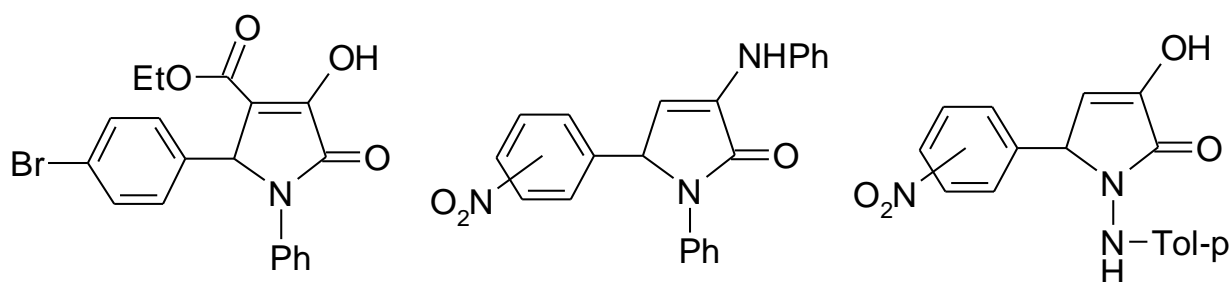
Противогрибковая активность пирролин-2,3-дионов изучена незначительно. Единственные испытания на данный вид активности в отношении *C.albicus* проводились у 20 соединений ряда 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Результаты исследования показали, что противогрибковой активностью данная группа веществ не обладает (МПК = 1000 мкг/мл) [22].



1.4.3 Противовирусная активность.

Сравнительный анализ противовирусного действия 4-замещенных 1-метил-5-арил- и 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов показал, что выраженной активностью в отношении вирусов простого герпеса (ВГП), осповакцины (ВОВ), классической чумы птиц (ВКЧП), везикулярного стоматита (ВВС), респираторно-синцитиального (РС) и венесуэльского энцефаломиеелита лошадей (ВЭЛ), а также в отношении вирусов ЕСНО-6 обладают 1,5-арил-4-этоксикарбонилзамещенные соединения, в особенности 1-фенил-5-(4-бромфенил)-4-этоксикарбонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он. Введение в 4 положение гетероцикла ацетильной группы резко снижает противовирусную активность, а 4-цианозамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы её не проявляют [133].

Значительную противовирусную активность проявляют и 5-фенил- и 5-(4-нитрофенил)-1-фенил-3-фениламино-2,5-дигидро-2-пирролоны [134].

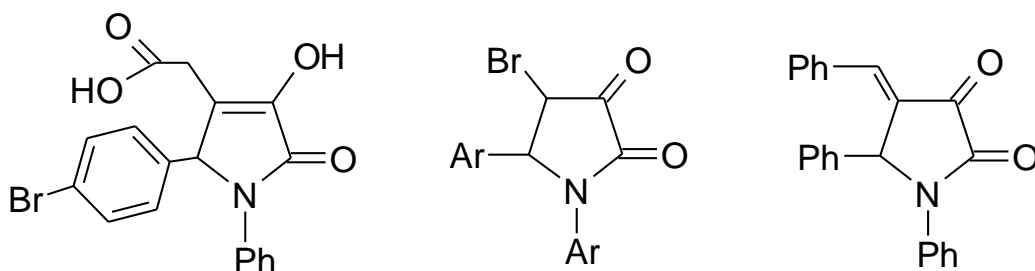


5-Нитрофенил-1-(3-толиламино)-2,5-дигидро-2-пирролон активен в отношении вируса гриппа А [136]; этиловые эфиры 2-фениламино-4-[1,5-дифенил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2,5-дигидро-2-он-4-ил]- и 2-фениламино-4-[1-фенил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2,5-дигидро-2-он-4-ил]-2-оксо-бутеновых кислот активны в отношении вируса гриппа В, а этиловый эфир 2-(4-бромфениламино)-4-[1,5-ди(4-бромфенил)-3-гидрокси-2,5-дигидро-2-он-4-ил]-4-оксо-2-бутеновой кислоты активен в отношении вируса оспы [136].

1.4.4 Противовоспалительная активность.

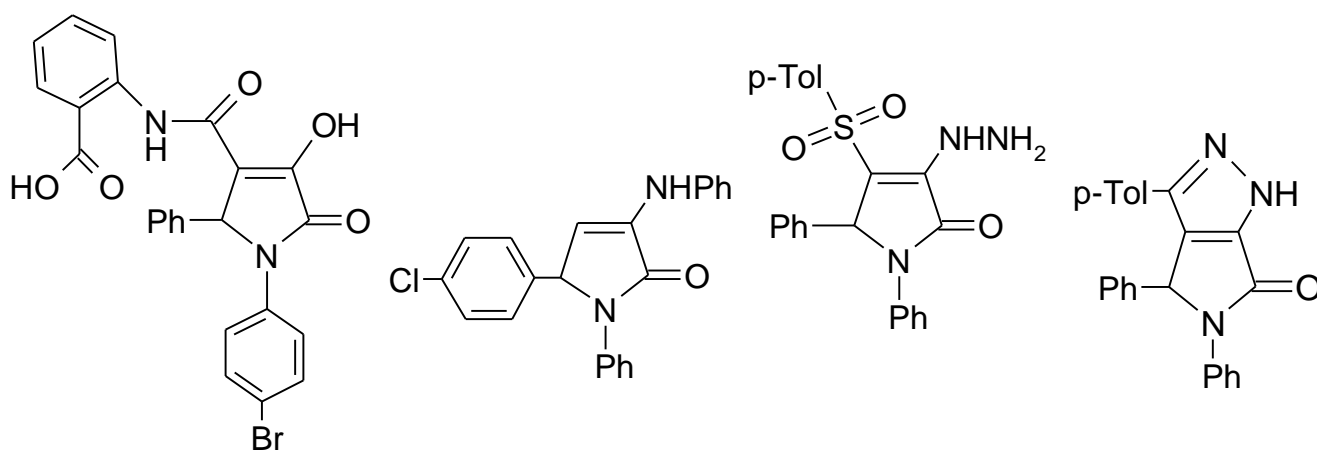
Исследована противовоспалительная активность замещенных 4-карбоксиметилтетрагидропиррол-2,3-дионов, среди которых выделяются малотоксичные 1-фенил-5-(4-бромфенил)-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он. В дозе 50 мг/кг первое вещество тормозит развитие воспалительного очага на 66,8%, второе - на 47,0% [137].

Выраженное антифлогистическое действие обнаружено у 4-бром-3-окси-1,5-диарил-2,5-дигидро-2-пирролонов [138], 1,5-дифенил-4-фенил(дифенилметокси)метилидентетрагидропиррол-2,3-диона [139], 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [23], 1-(2-диметиламино-этил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [140].



Наибольшая противовоспалительная активность отмечена у N-2-карбоксофенил-1-(4-бромфенил)-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролокарбоксамидов в дозе 50 мг/кг, превышающую активность ортофена (0,01 LD₅₀ и 0,135 LD₅₀ соответственно) [141]. Данное соединение имеет LD₅₀ более 5000 мг/кг и поэтому относится к классу безвредных веществ [127].

В ряду 4Н-, 4-арилсульфонил- и 4-ароилзамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружены вещества с противовоспалительной активностью, превышающей действие амидопирин. 1-Фенил-5-(4-хлорфенил)-4Н-3-фениламино-2,5-дигидропиррол-2-он [142]; 4,5-дифенил-4Н-3-*n*-толил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол [143]; 1,5-дифенил-4-*n*-толилсульфонил-3-гидразино-2,5-дигидропиррол-2-он [144,145]; 1,5-дифенил-4-(4-бромфенил)-3-дифенил-метокси-2,5-дигидропиррол-2-он [146] обладают одинаково высоким антифлогистическим действием и эффективны в дозах 50-10 мг/кг, что составляет 0,1-0,0125 от LD₅₀, тогда как амидопирин действует лишь в дозе 100 мг/кг равной 0,3 LD₅₀.



Данные соединения обладают и анальгетической активностью, что объясняется, по-видимому, наличием *n*-толил- и *n*-толилсульфонильной групп.

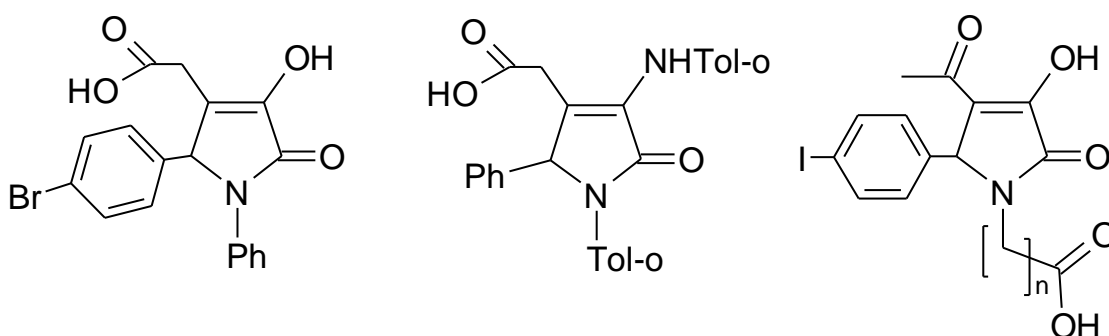
1.4.5 Анальгетическая активность.

4,5-дифенил-4Н-3-*n*-толил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол и 1,5-дифенил-4-*n*-толилсульфонил-3-гидразино-2,5-дигидропиррол-2-он обладают анальгетической активностью при отсутствии побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Данные соединения увеличивают порог болевой реакции на механическое сдавливание воспаленной лапы животных в 1,5 раза по сравнению с контролем [143,145].

1-фенил-5-(4-Бромфенил)-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он увеличивает латентное время оборонительного рефлекса на уровне анальгина, а

1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 1-(2-метилфенил)-5-фенил-4-карбоксиметил-3-(2-метилфениламино)-2,5-дигидропиррол-2-он понижают число «уксусных корчей» по сравнению с контролем в 4,2 и 2,4 раза, соответственно [137]. Снижает число «уксусных корчей» до 63,3% и 1,4,5-трифенил-2,6-диоксо-(4-бромфенилметил)-2,3,4,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол по сравнению с контролем в дозе 50 мг/кг или 0,05 LD₅₀ [137].

Повышает анальгетическую активность введение в 1 положение гетероцикла карбоксильной группы. Так, 1-карбоксиялкил-4-ацетил-5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионы в дозе 50 мг/кг или 0,02 LD₅₀ увеличивают время оборонительного рефлекса в 2-3 раза по сравнению с контролем [75], а 1-карбоксиялкил-4-ацетил-5-(4-йодфенил)-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он при выраженной анальгетической активности в дозе 50 мг/кг или 0,02 LD₅₀, обладает токсичностью в 6,6 раза меньше чем у ортофена [147].

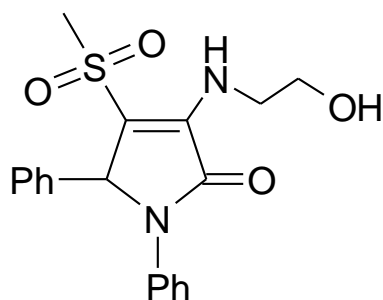


Слабая анальгетическая активность, сравнимая по силе с метамизолом натрия, обнаружена у соединений с 1-алкоксиарильным заместителем [148].

1.4.6 Антиагрегантная активность.

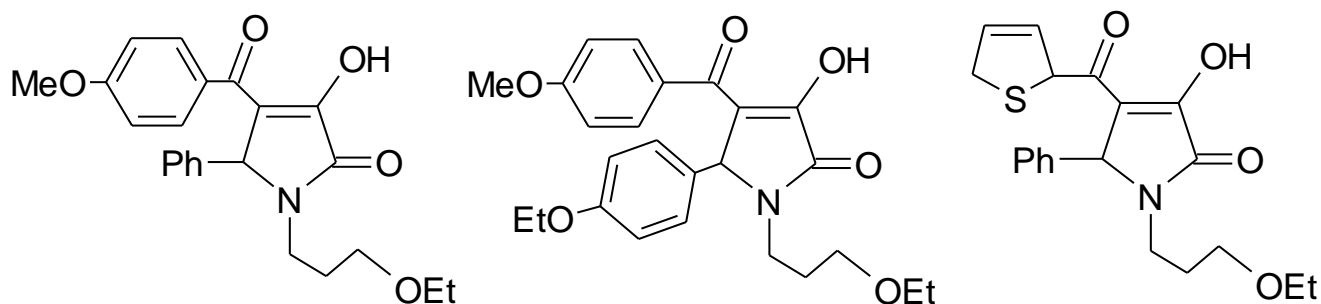
Среди производных тетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружены вещества, способные проявлять антиагрегантную активность по отношению к тромбоцитам плазмы крови [78].

Так, 3-гидроксиэтиламинопроизводные 1,5-дифенил-4-метилсульфонил тетрагидропиррол-2,3-диона в дозе 0,05 LD₅₀ более активны, чем папаверин в действующей дозе 0,1 LD₅₀ [149].



1.4.7 Антигипоксическая активность.

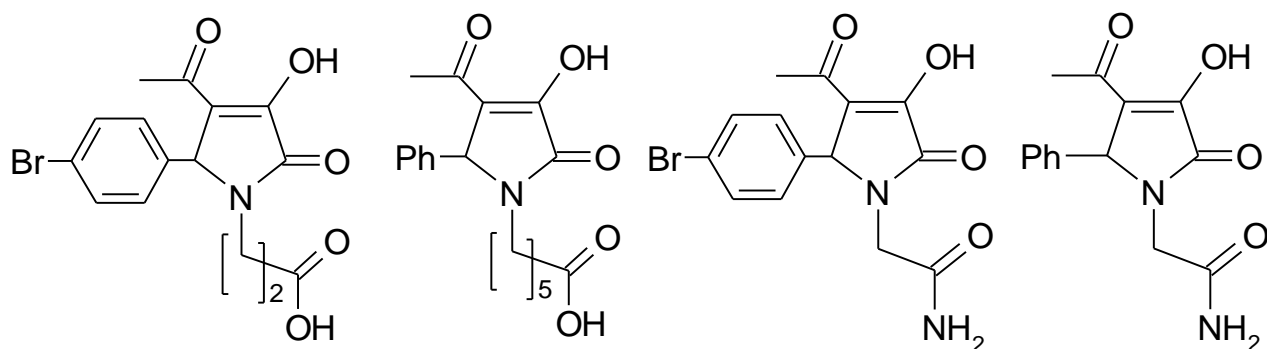
Антигипоксическая активность исследовалась у 1-(3-этоксипропил) тетрагидропиррол-2,3-дионов. Активность сравнивали с действием парацетама. Наибольшей активностью, сравнимой с парацетамом, обладали 2 соединения, а 5-(4-этоксифенил)-4-метоксибензоил-1-(3-этоксипропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он превзошёл эталон сравнения [22].



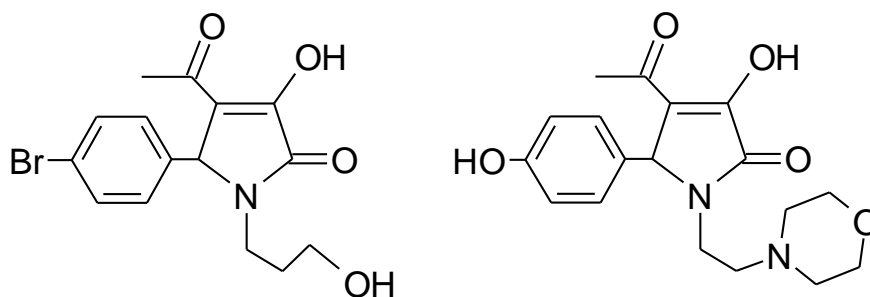
В настоящее время разработка новых антигипоксантов является часто востребованной для людей, находящимся в неблагоприятных метеорологических или климатических условиях (силы быстрого развертывания, космонавты, летчики, военнослужащие, подводники, служащие МЧС, спортсмены) [154].

1.4.8 Ноотропная активность.

Прежде всего ноотропная активность изучалась у 1-карбоксилалкилзамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов, и в особенности их производных, из-за структурного сходства с парацетамом [7]. Наибольшей ноотропной активностью в этом ряду обладают 1-(2-карбоксиэтил)-, 1-(5-карбоксипентил)-, 1-(2-аминокарбонилметил)-, 1-(2-этоксикарбонилметил)-5-фенил(4-бромфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он [75].

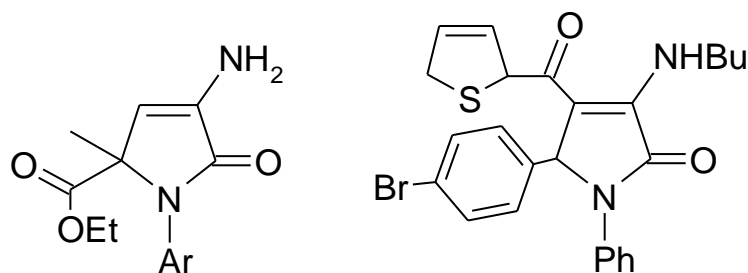


Однако антиамнестическое действие проявили и другие тетрагидропиррол-2,3-дионы. Так, 1-(3-гидроксипропил)-5-(4-бромфенил)- и 1-(2-морфолиноэтил)-5-(4-гидроксифенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны также способствовали восстановлению следа памяти у большинства подопытных животных [16, 63].



1.4.9 Противосудорожная активность.

Соединения ряда 1,5-диарил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов, 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонил-3-амино-3-пирролин-2-онов [140] и 1-фенил-5-(4-бромфенил)-4-(2-тиеноил)-3-бутиламино-3-пирролин-2-он [64] проявили противосудорожную активность, сравнимую с фенобарбиталом по каразоловому тесту.



1.4.10 Острая токсичность.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют весьма низкую токсичность и относятся к малотоксичным и нетоксичным соединениям, LD₅₀ которых при однократном внутрибрюшинном введении составляет 100-4000 мг/кг [127,150].

Так, для 1-карбоксиметил-5-(4-бромфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она LD₅₀ превышает значение 1000 мг/кг [75], для 1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-фениламино-3-пирролин-2-она значение LD₅₀ составляет 1120,0 мг/кг [31], а для 1-карбоксиметил-5-(4-йодфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она значение LD₅₀ превышает 2500 мг/кг [147].

Также, согласно литературным данным, производные тетрагидропиррол-2,3-дионов, кроме различных видов биологической активности, могут использоваться в качестве рН-индикаторов в химическом анализе [151,152], как реагенты для определения йода в растворе [153] и для идентификации α-аминокислот при установлении структуры белка и его и количественном анализе [17].

На основании приведенных данных можно заключить, что при низкой токсичности тетрагидропиррол-2,3-дионы и их производные являются соединениями для поиска и направленного синтеза веществ, обладающих антимикробной, противогрибковой, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, антиагрегантной, антигипоксической и ноотропной активностями, а также испытанию на наличие других видов биологической активности.

Глава 2. Синтез и свойства 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

2.1. Постановка задачи.

Проведенные исследования замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов показали, что при низкой токсичности данные соединения обладают различными видами биологической активности, в том числе антимикробной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, антигипоксической и ноотропной. Синтез таких соединений прост и доступен, а получаемые с высоким выходом соединения устойчивы и высокореакционноспособны.

За счет наличия функциональных групп в 3 и 4 положениях гетероцикла 3-пирролин-2-онов, последние вступают в реакции с различными моно- и бинуклеофильными реагентами, что позволяет получать конденсированные системы, обладающие в ряде случаев высокой биологической активностью.

С целью получения потенциально биологически активных соединений представляло интерес синтезировать 1-гидроксиалкилзамещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Для введения в 1 положения пирролдионового цикла, на основе трехкомпонентной реакции метилового эфира ацилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и аминок спирта, были выбраны гидроксиметильный, 2-гидроксиэтильный, 3-гидроксипропильный, 2-гидроксипропильный фрагменты, с последующей оценкой их влияния на химические свойства и биологическую активность синтезированных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, не изученных ранее.

2.2. Синтез 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

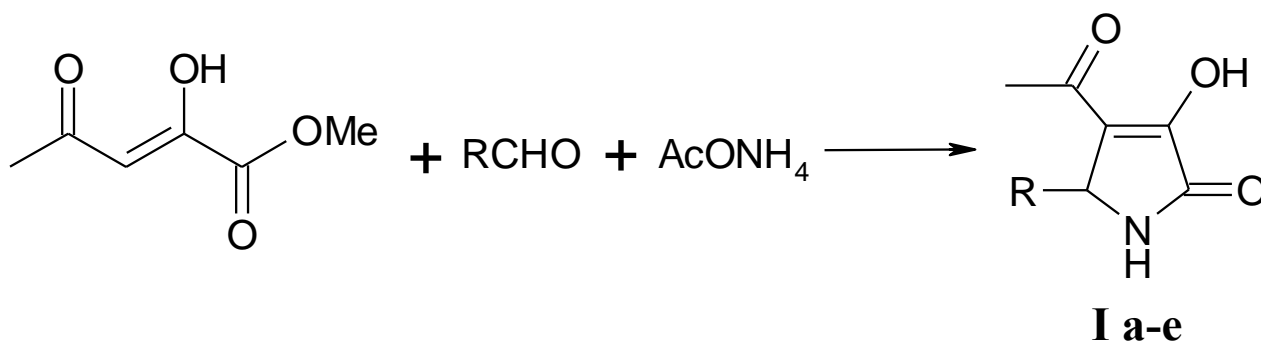
Первыми гомологами ряда 1-гидроксиалкилзамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов являются 1-гидроксиметильные производные, осуществление синтеза которых и составляло нашу задачу.

Из-за отсутствия в свободном виде метаноламина, необходимого для трехкомпонентной реакции метилового эфира пировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и аминспирта, получить 1-гидроксиметильные производные 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представлялось возможным только косвенным путем.

Нами был разработан и изучен двухэтапный способ получения 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Сначала трехкомпонентной реакцией метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, ароматического или гетероциклического альдегида и ацетата аммония были получены 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I а-е) (схема 1).

Схема 1



R = Ph (а), 4-EtC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д), 2-Py (е).

Реакция проводилась в этаноле при нагревании до полного растворения компонентов, после чего реакционная смесь выдерживалась при комнатной температуре не менее 4-х часов. Выпавшие осадки отфильтровали и перекристаллизовали.

Полученные соединения (I а-е) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании в этиловом спирте и диоксане и нерастворимые в воде (табл. 1).

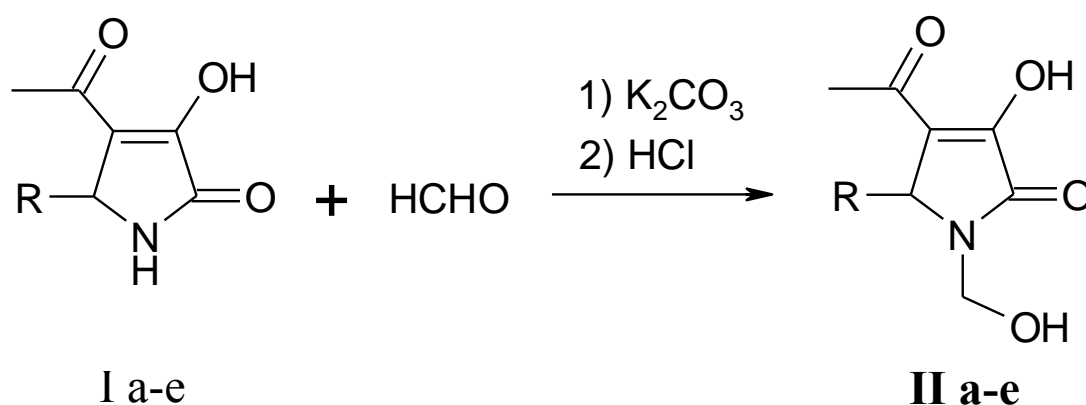
Структура полученных соединений (I а-е) подтверждена с помощью ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии (табл. 2).

В ИК спектрах соединений (I а, в-е) присутствуют полосы валентных колебаний кетонной карбонильной группы при 1600 – 1660, лактамной карбонильной группы при 1695 – 1710 см⁻¹, енольного гидроксила при 3095 – 3210 см⁻¹ и третичной аминогруппы при 3310 – 3390 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (I а-е) присутствует синглет протона третичной аминогруппы в области 9,10 – 9,28 м.д, сигналы ароматических протонов в области 6,97 - 8,30 м.д., синглет метинового протона в пятом положении гетероцикла в области 5,08 – 5,22 м.д. и синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,19 - 2,28 м.д.

Реакцией полученных 1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I а-е) с формальдегидом в присутствии эквимольного количества углекислого калия и соляной кислоты были синтезированы 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (II а-е) (схема 2).

Схема 2



R = Ph (а), 4-EtC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д), 2-Py (е).

Полученные соединения (II а-е) представляют собой кристаллические вещества, имеющие белую окраску, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании в этаноле и диоксане и нерастворимые в воде (табл. 3).

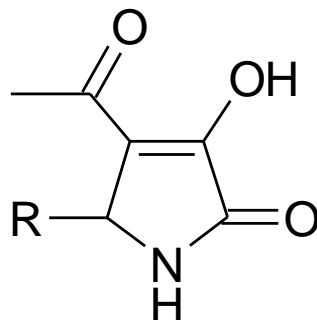
Структура полученных соединений (II а-е) подтверждена с помощью ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии (табл. 4).

В ИК спектрах соединений (II а,г-е) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной и лактамной карбонильных групп при 1640 – 1656 и 1677 – 1705 см⁻¹, соответственно. Наблюдается интенсивная полоса поглощения енольного гидроксила при 3150 – 3340 см⁻¹ и спиртового гидроксила алифатической цепи при атоме азота при 3370 – 3510 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (II а-е) присутствует мультиплет ароматических протонов в области 7,00 - 8,68 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,19 – 5,50 м.д., два дублета энантиотопных протонов метиленовой группы алифатической цепи у атома азота в области 3,78 - 4,05 м.д. (C^αH_AH_BO) и 4,85 - 4,99 м.д. (C^αH_AH_BO) с константой спин-спинового взаимодействия 18 Гц и синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,26 - 2,28 м.д. Широкий сигнал протона гидроксильной группы алифатической цепи наблюдается в области 5,92 - 5,98 м.д. В пользу образования продуктов N-алкилирования свидетельствует отсутствие характерного для исходных веществ (I а-е) синглета протона лактамной группы в области 9,10 – 9,28 м.д.

Все соединения (I а-е, II а-е) дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что вместе со спектральными данными свидетельствуют о существовании полученных веществ преимущественно в енольной форме.

Выходы и температуры плавления 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I а-е).

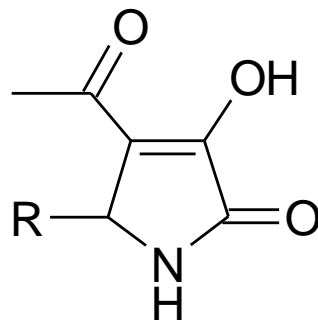


Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
I а	Ph	62	192-194	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃
I б	4-EtC ₆ H ₄	64	161-164	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃
I в	4-BrC ₆ H ₄	26	188-190	C ₁₂ H ₁₀ BrNO ₃
I г	4-FC ₆ H ₄	49	178-180	C ₁₂ H ₁₀ FNO ₃
I д	4-NO ₂ C ₆ H ₄	42	200-202	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅
I е	2-Py	40	231-233	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

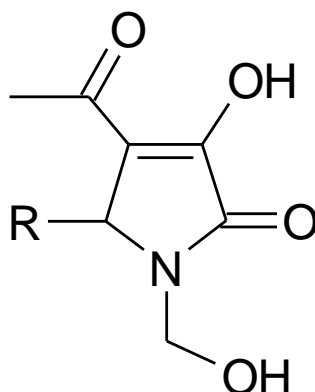
Таблица 2

Спектральные характеристики 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I а-е).



Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.			
	CON	COMe	CON	NH	CH ₃ CO (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH (с)
I а	1705	1640	3210	3365	2,25	5,15	7,10-7,25	9,10
I б					2,24	5,10	7,01-7,22	9,15
I в	1705	1660	3180	3330	2,24	5,09	7,07-7,38	9,15
I г	1710	1635	3095	3310	2,26	5,08	6,97-7,22	9,14
I д	1706	1655	3100	3390	2,28	5,22	7,45-8,01	9,28
I е	1695	1600	3200	3380	2,19	5,09	7,28-8,30	9,15

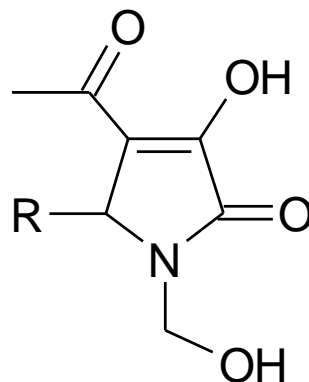
Выходы и температуры плавления 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II а-е).



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
II а	Ph	88	173-175	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄
II б	4-EtC ₆ H ₄	18	152-154	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄
II в	4-BrC ₆ H ₄	92	168-170	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₄
II г	4-FC ₆ H ₄	31	171-172	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₄
II д	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48	190-192	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆
II е	2-Py	57	>300	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II а-е).



Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.					
	CON	COMe	CON	CH ₂ OH	CH ₃ CO(c)	C ^α H _A H _B (д)	C ^α H _A H _B (д)	C ^α OH ₁ (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)
II а	1677	1656	3150	3490	2,27	3,78	4,97	5,92	5,21	7,06-7,18
II б					2,26	3,79	4,99	5,95	5,19	7,00-7,05
II в					2,26	3,79	4,97	5,98	5,22	7,04-7,21
II г	1695	1650	3340	3370	2,26	3,80	4,97	5,95	5,20	7,02-7,06
II д	1695	1640	3190	3510	2,28	3,85	4,97	-	5,31	7,38-8,00
II е	1705	1640	3180	3380	2,27	4,05	4,85	-	5,50	7,84-8,68

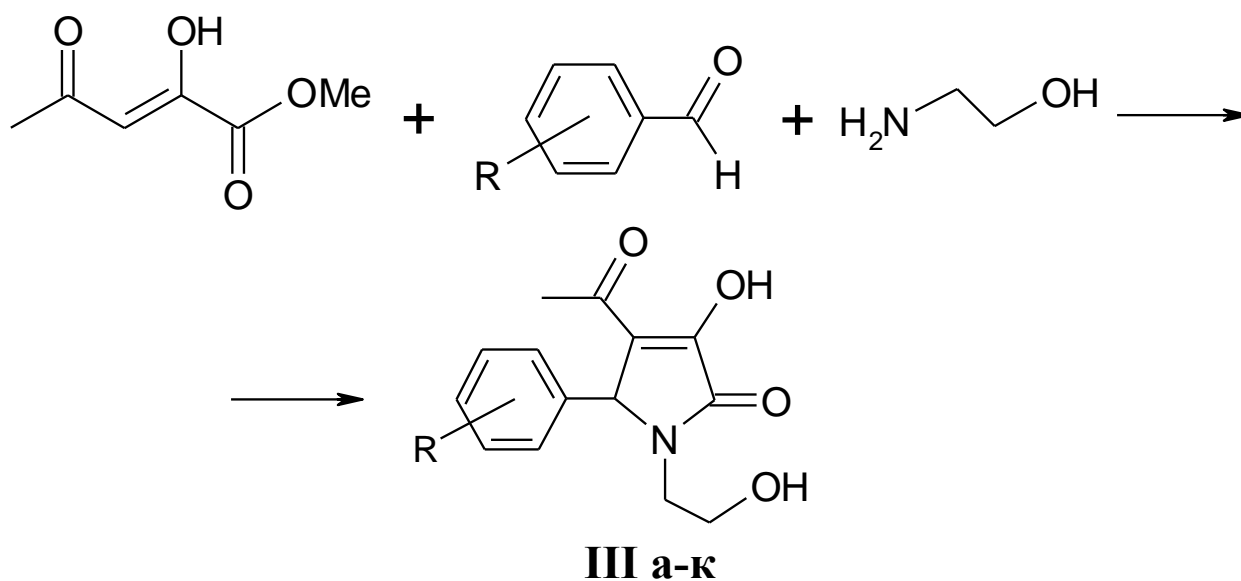
2.3. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Следующими в ряду 1-гидроксиалкилзамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов являются 1-гидроксиэтильные пирролидины. В связи с высокой доступностью этаноламина, определяющего гидроксиэтильный заместитель, эта группа соединений наиболее многочисленна и разнообразна.

2.3.1. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

С целью синтеза 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и этаноламина. В результате исследования установлено, что при взаимодействии эквимолярных соотношений исходных реагентов в среде диоксана при комнатной температуре, в качестве единственного продукта были выделены 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-к) (схема 3).

Схема 3



R = H (а), 4-MeO (б), 3,4-(MeO)₂ (в), 4-Br (г), 4-Cl (д), 4-F (е), 2-F (ж), 4-NO₂ (з), 3-NO₂ (и), 2-NO₂ (к).

Полученные соединения (III а-к) представляют собой кристаллические вещества, имеющие белую (в,ж), розовую (а,б,г-е,з,и) и коричневую (к) окраску, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании в этаноле и диоксане, нерастворимые в воде (табл. 5).

Строение полученных соединений подтверждено с помощью ИК-, ЯМР¹H спектров (табл. 6), а также с помощью масс-спектрометрии.

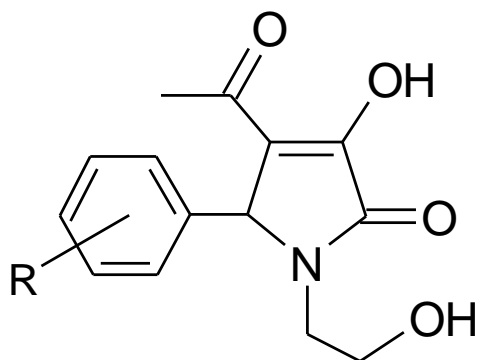
В ИК спектрах соединений (III а-к) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1632 – 1648 см⁻¹ и карбонильной группы ацетильного фрагмента при 1668 – 1670 см⁻¹. Наблюдается интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3110 – 3288 см⁻¹ и гидроксильной группы алифатической цепи у атома азота при 3400 – 3544 см⁻¹.

В ЯМР¹H-спектрах соединений (III а-к) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,86 - 8,13 м.д., метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,21 – 5,97 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α алифатической цепи у атома азота в области 2,57 - 2,70 м.д. (C ^{α} H_AH_BO) и 3,59 - 3,68 м.д. (C ^{α} H_AH_BO), два мультиплета протонов метиленовой группы в положении β алифатической цепи в области 3,36 - 3,40 и 3,42 – 3,47 м.д. Три протона ацетильного остатка дают сигнал в области 2,21 - 2,27 м.д. Широкие синглеты протонов гидроксильной группы алифатической цепи и енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла находятся в области 4,70 – 4,79 м.д. и 11,00 - 12,30 м.д., соответственно. Отсутствие в ряде спектров сигналов гидроксильных групп объясняется, по-видимому, их уширением за счет обменных процессов, что отмечалось ранее для других 4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [63].

В масс-спектре соединения (III е) присутствует пик молекулярного иона с m/z (%) 279 (32,93) [M⁺], а также пики фрагментарных ионов с m/z (%) 237 (18,32) [M⁺-CH₃CO], 44 (7,51) [CH₂CH₂OH], 43 (100) [CH₃CO].

Вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III) подтверждает существование полученных соединений (III а-к) в енольной форме.

Выходы и температуры плавления 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-к).

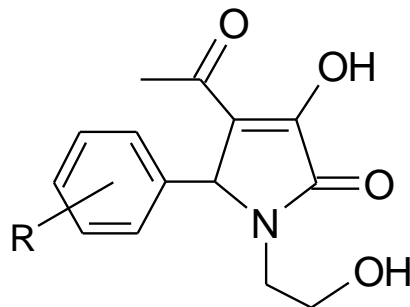


Соединения	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
III а	H	74	174-176	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄
III б	4-MeO	75	190-192	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅
III в	3,4-(MeO) ₂	28	212-214	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆
III г	4-Br	45	232-233	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄
III д	4-Cl	47	200-202	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄
III е	4-F	17	196-198	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄
III ж	2-F	42	200-204	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄
III з	4-NO ₂	42	232-236	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆
III и	3-NO ₂	44	195-197	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆
III к	2-NO ₂	46	170-172	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Таблица 6

Спектральные характеристики 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-к).

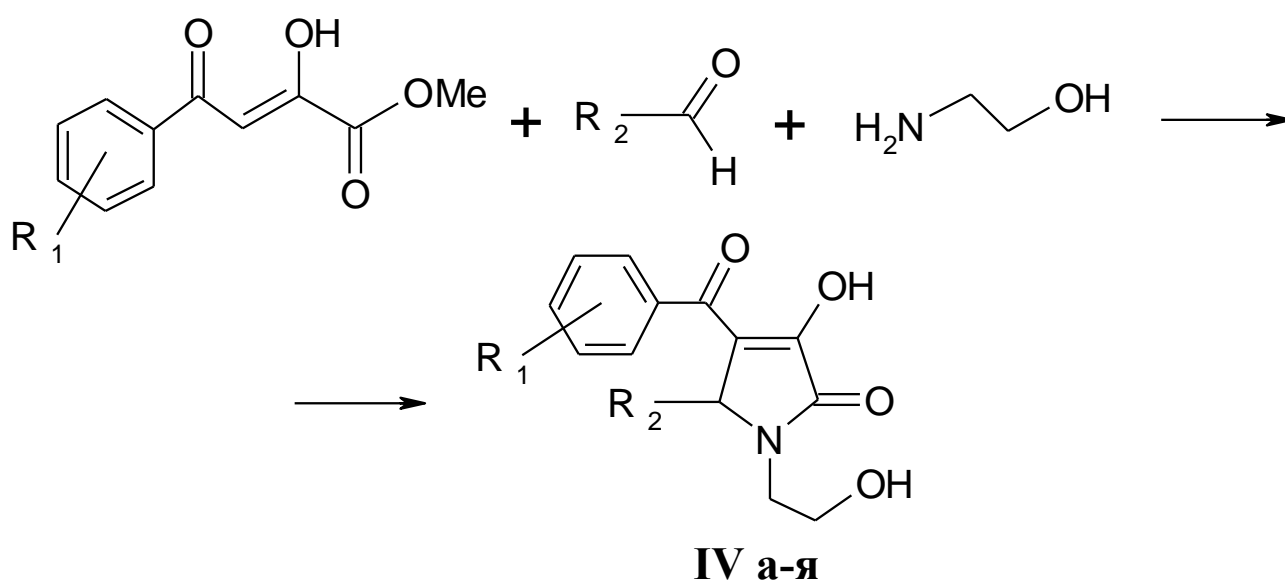


Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.							
	CON	COMe	COH	CH ₂ OH	CH ₃ CO (с)	C ^α H _A H _B (м)	C ^α H _Δ H _В (м)	C ^β H ₂ (м)	C ^β OH (с)	C ⁵ H (с)	Ar (м)	C ³ OH (с)
III а	1680	1636	3232	3400	2,25	2,63	3,63	3,39; 3,43	-	5,21	7,04-7,33	11,23
III б	1696	1632	3256	3408	2,27	2,58	3,59	3,38; 3,42	4,72	5,24	6,86-7,10	11,00
III в					2,27	2,60	3,65	3,40; 3,43	-	5,42	7,18-7,36	-
III г	1692	1632	3272	3400	2,28	2,57	3,61	3,38; 3,42	4,79	5,28	7,13-7,52	12,30
III д	1692	1632	3264	3416	2,26	2,63	3,63	3,37; 3,42	-	5,24	7,07-7,34	11,00
III е	1692	1632	3288	3440	2,28	2,57	3,60	3,38; 3,42	4,79	5,30	7,12-7,23	12,30
III ж	1668	1644	3216	3400	2,26	2,61	3,65	3,36; 3,42	-	5,45	7,06-7,23	-
III з	1688	1648	3110	3544	2,27	2,61	3,65	3,40; 3,43	4,70	5,39	7,36-8,13	-
III и	1696	1644	3128	3544	2,27	2,62	3,67	3,40; 3,45	4,75	5,41	7,49-8,03	-
III к	1700	1640	3288	3440	2,21	2,70	3,68	3,40; 3,47	-	5,97	6,96-7,86	-

2.3.2. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Для дальнейшего синтеза 1-(2-гидроксиэтил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов мы поставили задачу ввести в 4 положении гетероцикла ароильный заместитель. Для этого мы изучили трехкомпонентную реакцию метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина. Исследования показали, что при смешивании эквимольных количеств исходных реагентов в диоксане при нагревании единственным продуктом реакции являются 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IV а-я) (схема 4).

Схема 4.



$R_1 = \text{H}$ (а-е), 4-Ме (ж-к), 4-МеО (л), 3,4-(МеО)₂ (м,н), 4-EtO (о-с), 4-Br (т-х), 4-Cl (ц), 3,4-Cl₂ (ч-щ), 4-F (ы,э), 4-NO₂ (ю,я)

$R_2 = \text{Ph}$ (а,ж,о,т,ч), p-Tol (у), 4-НОС₆Н₄ (з,м,п), 3-МеО-4-НОС₆Н₃ (л), 4-МеОС₆Н₄ (б,и,н,р,ш), 3,4-(МеО)₂С₆Н₃ (в,ф,ю), 2,4-(МеО)₂С₆Н₃ (ц), 3,4-(ОСН₂О)₂С₆Н₃ (х), 4-BrС₆Н₄ (г), 4-ClС₆Н₄ (д,к,щ), 4-FC₆Н₄ (с,ы), 2-FC₆Н₄ (я), 3-NO₂С₆Н₄ (е), 2-Ру (э).

Полученные соединения (IV а-я) представляют собой кристаллические вещества преимущественно белого цвета. Несколько соединений имеют желтый оттенок (IV п,х,ш) и коричневый (IV щ) оттенки. Все соединений растворимы в ДМФА и ДМСО, этиловом спирте, диоксане и нерастворимые в воде (табл. 7).

Структура полученных веществ подтверждена данными ИК- и ЯМР¹H-спектров, а также с помощью масс-спектрометрии (табл. 8).

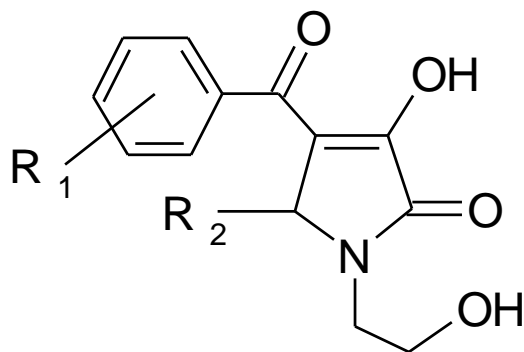
В ИК спектрах соединений (IV а-э) наблюдаются полосы поглощения лактамного карбонила при 1664 – 1696 см⁻¹ и интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3040 – 3200 см⁻¹. Полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи ароильного заместителя наблюдается при 1604 – 1632 см⁻¹, а гидроксильной группы гидроксиэтильного фрагмента при 3368 – 3590 см⁻¹.

В ЯМР¹H-спектрах соединений (IV а-я) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,32 - 8,52 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,40 – 5,71 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α гидроксиэтильного заместителя находятся в области 2,62 - 2,72 м.д (C^αH_AH_B) и 3,55 - 3,71 м.д (C^αH_AH_B), два мультиплета протонов метиленовой группы в положении β гидроксиэтильного заместителя находятся в области 3,39 - 3,44 м.д. и 3,45 - 3,49 м.д. Широкие сигналы протонов гидроксильной группы алифатической цепи и енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла находятся в области 4,51 - 4,87 м.д. и 10,50 - 12,30 м.д., соответственно.

В масс-спектре соединения (IV ж) присутствует пик молекулярного иона с m/z (%) 337 (31,03) [M⁺], а также пики фрагментарных ионов с m/z (%) 119 (100) [CH₃C₆H₄CO], 91 (32,93) [CH₃C₆H₄], 77 (6,11) [C₆H₅], 44 (5,81) [CH₂CH₂OH].

Спектральные данные полученных соединений (IV а-я) и реакция со спиртовым раствором хлорида железа (III), дающая вишневое окрашивание, свидетельствуют о существовании полученных соединений в енольной форме.

Выходы и температуры плавления 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)--3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV а-я).



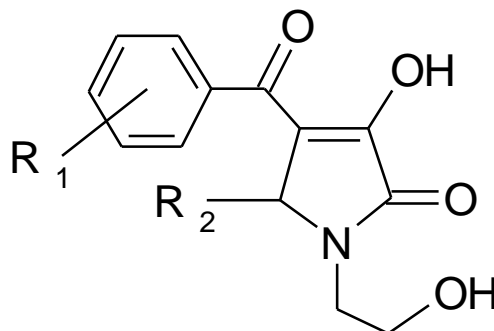
Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
1	2	3	4	5	6
IV а	H	Ph	87	228-231	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄
IV б	H	4-MeOC ₆ H ₄	84	231-234	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅
IV в	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	43	222-224	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆
IV г	H	4-BrC ₆ H ₄	61	228-230	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₄
IV д	H	4-ClC ₆ H ₄	87	235-238	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄
IV е	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	44	216-218	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₆
IV ж	4-Me	Ph	85	238-239	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄
IV з	4-Me	4-HOC ₆ H ₄	57	230-232	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅
IV и	4-Me	4-MeOC ₆ H ₄	73	206-208	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅
IV к	4-Me	4-ClC ₆ H ₄	70	236-238	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₄

1	2	3	4	5	6
IV л	4-MeO	3-MeO-4-HOC ₆ H ₃	41	212-214	C ₂₁ H ₂₁ NO ₇
IV м	3,4-(MeO) ₂	4-HOC ₆ H ₄	31	198-200	C ₂₁ H ₂₁ NO ₇
IV н	3,4-(MeO) ₂	4-MeOC ₆ H ₄	58	190-193	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇
IV о	4-EtO	Ph	82	218-220	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅
IV п	4-EtO	4-HOC ₆ H ₄	59	214-216	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆
IV р	4-EtO	4-MeOC ₆ H ₄	68	194-197	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆
IV с	4-EtO	4-FC ₆ H ₄	82	212-214	C ₂₁ H ₂₀ FNO ₅
IV т	4-Br	Ph	41	246-247	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₄
IV у	4-Br	p-Tol	61	220-222	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₄
IV ф	4-Br	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	21	222-224	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₆
IV х	4-Br	3,4-(OCH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	92	208-210	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₅
IV ц	4-Cl	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	36	203-206	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₆
IV ч	3,4-Cl ₂	Ph	25	200-202	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄
IV ш	3,4-Cl ₂	4-MeOC ₆ H ₄	18	137-140	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ NO ₅
IV щ	3,4-Cl ₂	4-ClC ₆ H ₄	10	114-116	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄
IV ы	4-F	4-FC ₆ H ₄	70	192-195	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ NO ₄
IV э	4-F	2-Py	79	196-198	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₄
IV ю	4-NO ₂	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	92	164-166	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₈
IV я	4-NO ₂	2-FC ₆ H ₄	87	174-176	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Таблица 8

Спектральные характеристики 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)--3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV а-я).



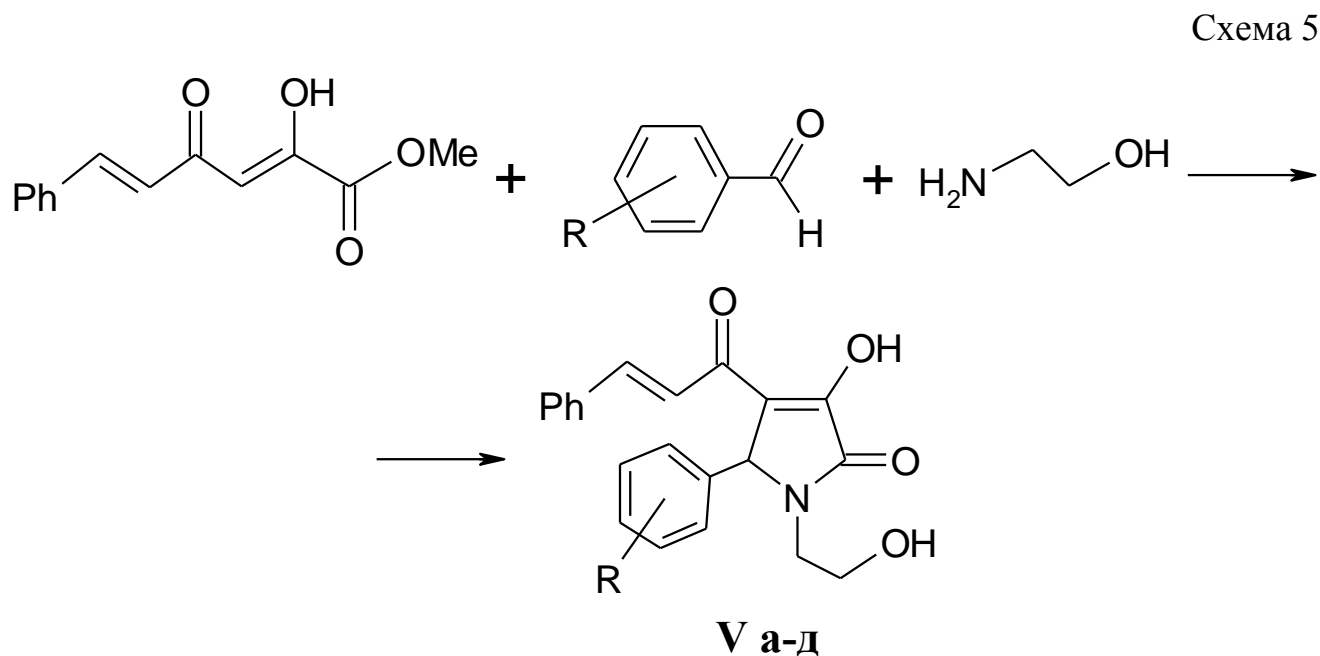
Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.							[M ⁺]
	CON	COAr	COH	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _{Δ} H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{β} OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	C ³ OH (с)	m/z (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IV а	1676	1624	3135	3570	2,67	3,71	3,41; 3,47	4,51	5,53	7,23-7,63	11,50	
IV б	1668	1624	3104	3584	2,65	3,65	3,40; 3,45	-	5,46	6,74-7,63	11,40	
IV в	1672	1628	3112	3580	2,65	3,64	3,41; 3,46	-	5,45	6,73-7,66	-	
IV г	1672	1624	3104	3472	2,64	3,69	3,44; 3,49	4,71	5,52	7,22-7,68	-	
IV д	1676	1624	3120	3584	2,66	3,70	3,41; 3,46	-	5,53	7,28-7,62	11,80	
IV е	1692	1624	3096	3544	2,67	3,64	3,44; 3,49	4,53	5,71	7,27-8,10	11,30	
IV ж	1676	1624	3120	3584	2,64	3,66	3,41; 3,47	4,83	5,57	7,23-7,61	11,57	337 (31,03)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IV з	1668	1624	3160	3580	2,67	3,62	3,39; 3.46	4,80	5,47	6,67-7,61	11,45	353 (7,51)
IV и	1668	1624	3120	3590	2,67	3,64	3,40; 3.47	4,81	5,52	6,85-7,61	11,50	367 (5,71)
IV к	1668	1624	3140	3580	2,66	3,67	3,41; 3.48	4,84	5,58	7,23-7,61	11,70	371 (24,32)
IV л	1668	1624	3104	3416	2,72	3,62	3,39; 3.46	4,84	5,47	6,67-7,90	11,35	
IV м	1688	1624	3112	3472	2,68	3,62	3,39; 3.46	4,81	5,47	6,66-7,44	11,30	399 (1,00)
IV н	1692	1624	3080	3512	2,67	3,64	3,40; 3.47	4,83	5,53	6,85-7,45	11,37	413 (2,60)
IV о	1676	1620	3128	3584	2,64	3,67	3,41; 3.48	4,84	5,58	6,93-7,71	11,48	367 (17,12)
IV п	1664	1624	3144	3590	2,67	3,62	3,39; 3.46	4,81	5,47	6,66-7,71	11,32	383 (3,00)
IV р	1668	1604	3170	3576	2,66	3,64	3,41; 3.47	4,82	5,53	6,85-7,71	11,40	397 (2,60)
IV с	1676	1612	3120	3590	2,65	3,66	3,42; 3.47	4,84	5,60	6,93-7,71	11,54	385 (18,72)
IV т	1664	1632	3144	3550	2,64	3,64	3,41; 3.46	-	5,51	7,23-7,54	-	
IV у	1664	1632	3200	3544	2,64	3,61	3,40; 3.45	4,51	5,45	6,98-7,72	-	
IV ф					2,64	3,68	3,41; 3.46	-	5,42	7,02-7,58	-	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IV х	1668	1624	3110	3570	2,68	3,63	3,41; 3.46	4,50	5,43	6,75-8,032	-	
IV ц	1664	1632	3136	3432	2,63	3,55	3,40; 3.44	-	5,70	6,32-7,65	10,50	
IV ч	1696	1616	3090	3420	2,62	3,63	3,41; 3.47	4,81	5,49	7,28-7,64	12,30	392 (7,81)
IV ш	1672	1632	3120	3410	2,64	3,60	3,40; 3.46	4,83	5,43	6,90-7,64	-	422 (11,81)
IV щ	1696	1620	3160	3400	2,64	3,65	3,42; 3.48	-	5,40	7,09-7,86	-	
IV ы	1668	1628	3120	3560	2,66	3,66	3,41; 3.48	4,84	5,59	7,13-7,80	11,90	359 (13,11)
IV э	1684	1628	3040	3368	2,62	3,68	3,41; 3.47	4,87	5,68	7,25-8,52	11,95	
IV ю					2,62	3,69	3,41; 3.47	-	5,42	6,91-8,25	-	
IV я					2,632	3,69	3,42; 3.48	-	5,47	7,14-8,25	-	

2.3.3. Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Для дальнейшего расширения ряда 1-(2-гидроксиэтил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов мы изучили трехкомпонентную реакцию метилового эфира циннамоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и этаноламина. Взаимодействие эквимольных количеств указанных реагентов при незначительном нагревании в диоксане привело к образованию 1-(2-гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V а-д) (схема 5).



R = 4-Me (а), 4-Cl (б), 3-F (в), 4-NO₂ (г), 3-NO₂ (д).

Полученные соединения (V а-д) представляют собой кристаллические вещества желтого (V а,б,г), кремового (V в) и коричневого (V д) цвета, растворимые в ДМФА и ДМСО, этиловом спирте и диоксане и нерастворимые в воде (табл. 9).

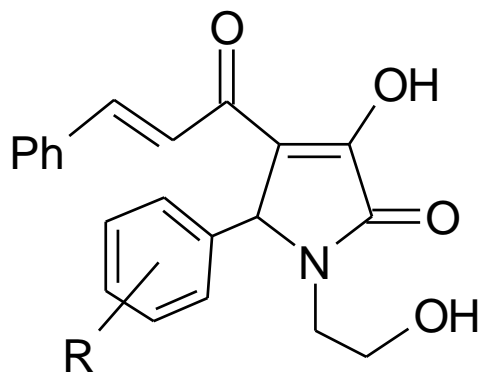
Структура полученных веществ подтверждена с помощью ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии (табл. 10).

ИК-спектры соединений (V а-д) содержат полосы поглощения лактамного карбонила при $1664 - 1676 \text{ см}^{-1}$ и кетонной группы циннамоильного заместителя при $1608 - 1616 \text{ см}^{-1}$. Интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы наблюдается при $3100 - 3160 \text{ см}^{-1}$, а гидроксильной группы алифатической цепи 2-гидроксиэтила при $3320 - 3580 \text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H-спектрах соединений (V а-д) присутствуют сигналы ароматических протонов и сигналы протонов винильного фрагмента циннамоильной группы в области 6,96 - 8,05 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,36 - 5,58 м.д. Два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α гидроксипропилового фрагмента находятся в области 2,62 - 2,66 м.д ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_A\text{H}_B$) и 3,64 - 3,68 м.д ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_A\text{H}_B$), два мультиплета протонов метиленовой группы в положении β в области 3,40 - 3,43 м.д. и 3,45 - 3,48 м.д.. Широкий сигнал протона гидроксильной группы алифатической цепи можно наблюдать в области 4,78 - 4,85 м.д.

Полученные соединения (V а-д) существуют преимущественно в енольной форме, что подтверждается спектральными данными полученных соединений (V а-д) и реакцией со спиртовым раствором хлорида железа (III), дающей вишневое окрашивание.

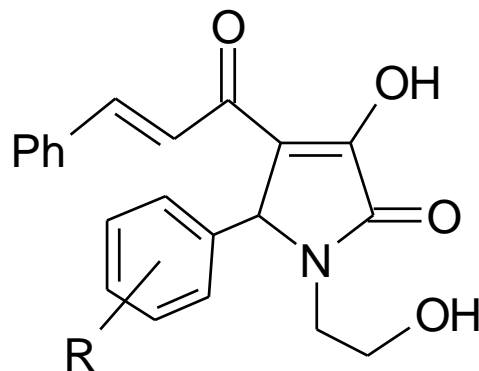
Выходы и температуры плавления 1-(2-гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V а-д).



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
V а	4-Me	74	158-160	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄
V б	4-Cl	82	166-168	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄
V в	3-F	81	178-180	C ₂₁ H ₁₉ FNO ₄
V г	4-NO ₂	28	156-158	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆
V д	3-NO ₂	86	150-152	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-(2-гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V а-д).

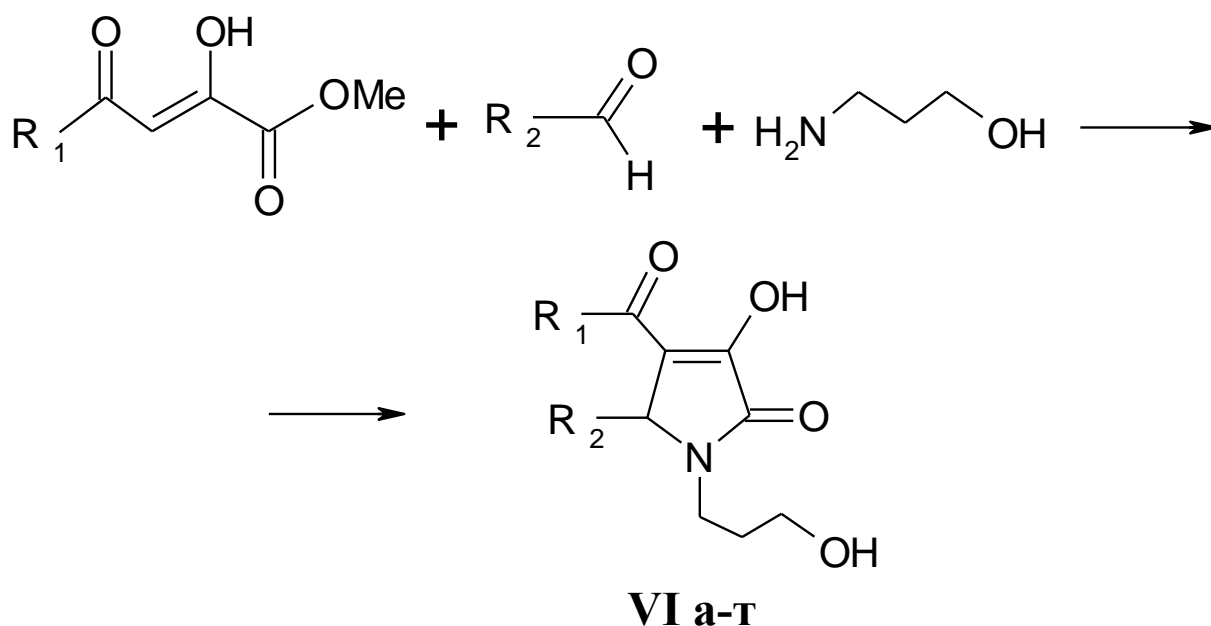


Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.					
	CON	COAr	COH	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{β} OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)
V а	1664	1612	3160	3320	2,66	3,64	3,40; 3.45	4,85	5,36	7,04-7,64
V б	1664	1616	3110	3580	2,62	3,66	3,41; 3.46	4,85	5,41	7,14-7,66
V в	1664	1608	3120	3360	2,63	3,66	3,41; 3.46	4,78	5,42	6,96-7,66
V г					2,64	3,68	3,42; 3.47	-	5,44	7,18-8,04
V д	1676	1612	3100	3360	2,63	3,68	3,43; 3.48	-	5,58	7,36-8,05

2.4. Синтез 1-(3-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Дальнейший синтез 1-гидроксиалкилпроизводных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов предполагал введение в 1 положение гетероцикла следующего гидроксипропильного фрагмента. С этой целью нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и 3-аминопропанола. Проведенные исследования позволили установить, что реакция при взаимодействии эквимольных количеств указанных реагентов в диоксане при кратковременном нагревании образуются 1-(3-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VI а-т) (схема 6).

Схема 6



$R_1 = \text{Me}$ (р-т), Ph (а,б), *p*-Tol (в), 4-MeOC₆H₄ (г-ж), 3-MeOC₆H₄ (з), 2,4-Cl₂C₆H₃ (и), 4-FC₆H₄ (к,л), 4-NO₂C₆H₄ (м,н), 2-тиенил (о,п);

$R_2 = \text{Ph}$ (р), 3-MeO-4-HOC₆H₃ (о), 4-MeOC₆H₄ (а,г,з), 4-MeOOC₆H₄ (д,м), 4-ClC₆H₄ (с), 2-ClC₆H₄ (п), 3-NO₂C₆H₄ (б,е,т), 2-Пу (ж,и,к,л), 2-Fu (л), 2-тиенил (в)

Полученные соединения (VI а-г) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях (ДМФА, ДМСО, этанол, ацетон) и нерастворимые в воде (табл. 11).

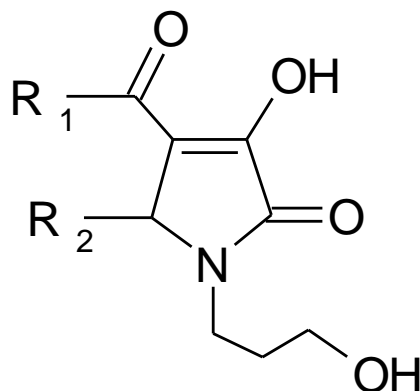
Строение синтезированных веществ установлено на основании данных ИК- и ЯМР¹H-спектров (табл. 12).

В ИК спектрах соединений (VI а-п) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной и лактамной карбонильных групп при 1596 – 1644 и 1680 – 1700 см⁻¹, соответственно. Наблюдается интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3020 – 3120 см⁻¹ и спиртового гидроксила алифатической цепи при атоме азота при 3376 – 3544 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VI а-г) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,40 - 8,54 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,30 - 5,89 м.д. Мультиплеты протонов метиленовых групп гидроксипропильного фрагмента в положении α находятся в области 2,63 - 2,97 м.д (C^αH_AH_B) и 3,42 - 3,62 м.д. (C^αH_AH_B), положении β в области 1,45 - 1,56 м.д. и 1,58 - 1,62 м.д., в положении γ в области 3,26 - 3,35 м.д. Широкие сигналы протонов гидроксильной группы алифатической цепи и енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла находятся в области 4,32 - 4,49 м.д. и 11,25 - 12,15 м.д., соответственно. В ряде спектров отсутствуют сигналы енольной и алифатической гидроксильных групп, что связано, по-видимому, уширением данных сигналов за счет обменных процессов [63].

Все соединения (VI а-г) дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствуют о существовании полученных веществ преимущественно в енольной форме.

Выходы и температуры плавления 1-(3-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (V а-п).

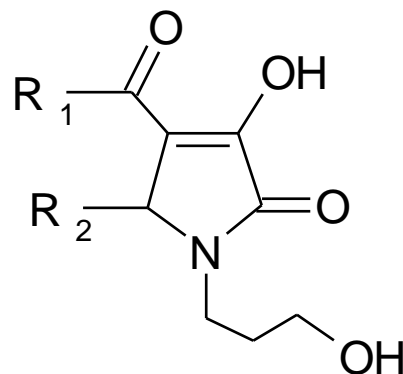


Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
1	2	3	4	5	6
VI а	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	63	229-231	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅
VI б	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	93	238-240	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆
VI в	<i>p</i> -Tol	2-тиенил	66	224-226	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ S
VI г	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	58	209-212	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆
VI д	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOCOC ₆ H ₄	98	208-209	C ₂₃ H ₂₃ NO ₇
VI е	4-MeOC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	72	217-219	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₇
VI ж	4-MeOC ₆ H ₄	2-Py	25	203-206	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅
VI з	3-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	53	197-200	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆
VI и	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	2-Py	44	145-147	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄
VI к	4-FC ₆ H ₄	2-Py	10	195-199	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₄

1	2	3	4	5	6
VI л	4-FC ₆ H ₄	2-Fu	17	198-200	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₅
VI м	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeOCOC ₆ H ₄	11	244-246	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₈
VI н	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Py	58	213-215	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₆
VI о	2-тиенил	3-MeO-4-HOC ₆ H ₃	18	230-233	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆
VI п	2-тиенил	2-ClC ₆ H ₄	50	168-170	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄ S
VI р	Me	Ph	85	178-180	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄
VI с	Me	4-ClC ₆ H ₄	75	203-205	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄
VI т	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	72	219-221	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-(3-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VI а-г).



Соединение	ИК-спектры, ν , см^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.							
	CON	COAr	CON	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{γ} H ₂ (м)	C ^{γ} OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	C ³ OH (с)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
VI а	1688	1624	3120	3440	2,75	3,54	1,55; 1,59	3,31	-	5,40	6,75-7,64	-
VI б	1680	1612	3120	3390	2,76	3,58	1,56; 1,61	3,31	-	5,65	6,84-8,13	-
VI в					2,73	3,56	1,54; 1,60	3,31	-	5,52	6,78-8,06	-
VI г	1692	1620	3112	3480	2,73	3,46	1,52; 1,59	3,31	4,38	5,39	6,73-7,68	11,25
VI д	1680	1644	3060	3392	2,71	3,55	1,56; 1,60	3,31	4,46	5,48	6,77-7,83	11,65
VI е					2,79	3,57	1,56; 1,62	3,31	-	5,53	6,87-7,59	-
VI ж	1700	1596	3020	3488	2,72	3,62	1,49; 1,61	3,33	4,46	5,48	6,96-8,51	-

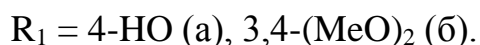
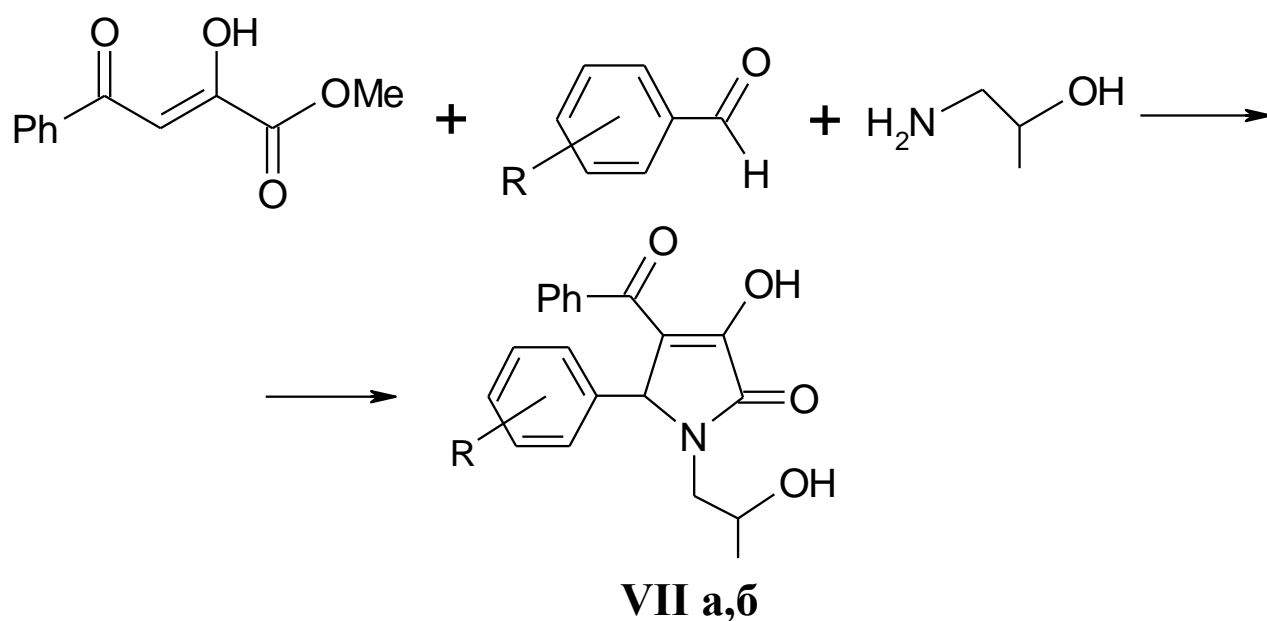
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
VI з	1692	1628	3080	3376	2,71	3,50	1,55; 1,59	3,30	4,44	5,38	6,74-7,36	-
VI и	1680	1600	3056	3392	2,69	3,58	1,47; 1,60	3,31	4,46	5,51	7,26-8,54	12,15
VI к	1692	1620	3088	3424	2,72	3,61	1,49; 1,61	3,33	4,47	5,60	7,25-8,52	11,98
VI л	1688	1616	3090	3544	2,97	3,56	1,45; 1,61	3,35	4,49	5,66	6,40-7,82	12,00
VI м	1688	1632	3112	3432	2,75	3,42	1,56; 1,62	3,31	-	5,54	7,43-8,21	-
VI н	1684	1632	3080	3416	2,73	3,43	1,55; 1,62	3,29	-	5,53	7,24-8,45	-
VI о	1692	1624	3088	3440	2,79	3,53	1,50; 1,62	3,32	-	5,30	6,60-7,64	-
VI п	1688	1612	3088	3424	2,69	3,59	1,56; 1,62	3,33	-	5,89	7,07-8,11	-
VI р*					2,63	3,54	1,51; 1,60	3,26	4,32	5,14	7,03-7,24	-
VI с*					2,63	3,54	1,52; 1,58	3,29	-	5,12	7,06-7,28	-
VI т*					2,69	3,54	1,50; 1,58	3,29	-	5,32	7,49-8,01	-

* У соединений VI р-т присутствует сигнал трёх протонов ацетильной группы (CH₃) в области 2,24 - 2,27 м.д.

2.5. Синтез 1-(2-гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

С целью получения следующей группы 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была произведена замена 3-аминопропанола на 1-амино-2-пропанол. Изучено влияние последнего на трехкомпонентную реакцию. Было установлено, что при взаимодействии эквимольных количеств метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 1-амино-2-пропанола в среде диоксана при незначительном нагревании единственным продуктом реакции является 1-(2-гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VII а,б) (схема 7).

Схема 7



Полученные соединения (VII а,б) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этаноле и диоксане и нерастворимые в воде (табл. 13).

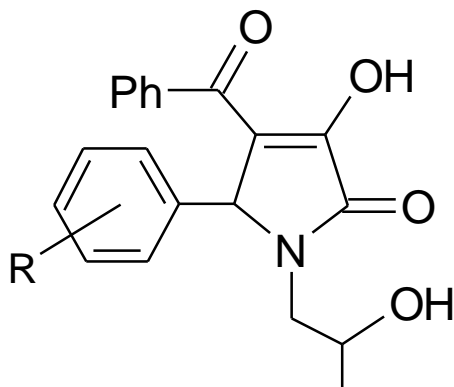
Структура обоих соединений подтверждена с помощью ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии (табл. 14).

В ИК-спектрах соединений (VII а,б) присутствуют полосы поглощения лактамной и кетонной карбонильных групп при 1624 см⁻¹ и 1668 - 1688 см⁻¹ соответственно, и полосы поглощения енольной и спиртовой алифатической гидроксильных групп при 3152 см⁻¹ и 3350 - 3456 см⁻¹ соответственно.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VII а,б) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,53 - 7,67 м.д., синглеты метиновых протонов при C⁵ гетероцикла и C^β алифатической цепи в наблюдаются при 5,49 - 5,51 м.д.; 5,45 - 5,48 м.д. соответственно. Два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α гидроксипропильного фрагмента находятся в области 2,55 - 2,60 м.д (C^αH_AH_B) и 3,43-3,56 м.д (C^αH_AH_B), дублет трех протонов метильной группы в положении γ алифатической цепи наблюдается при 0,99 м.д. Широкие сигналы протона гидроксильной группы алифатической цепи можно наблюдать в области 4,80 - 4,82 м.д., а енольной гидроксильной группы при 9,35 м.д.

Оба соединения (VII а,б) дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствуют о существовании полученных веществ преимущественно в енольной форме.

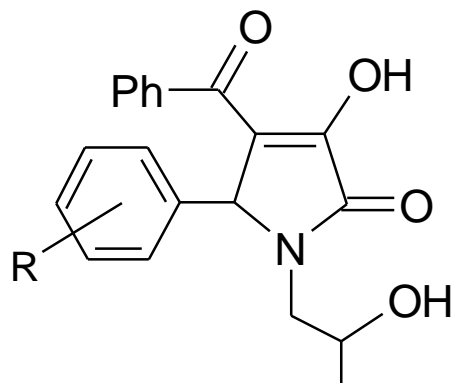
Выходы и температуры плавления 1-(2-гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VII а,б).



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
VII а	4-НО	11	181-184	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅
VII б	3,4-(MeO) ₂	45	220-222	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

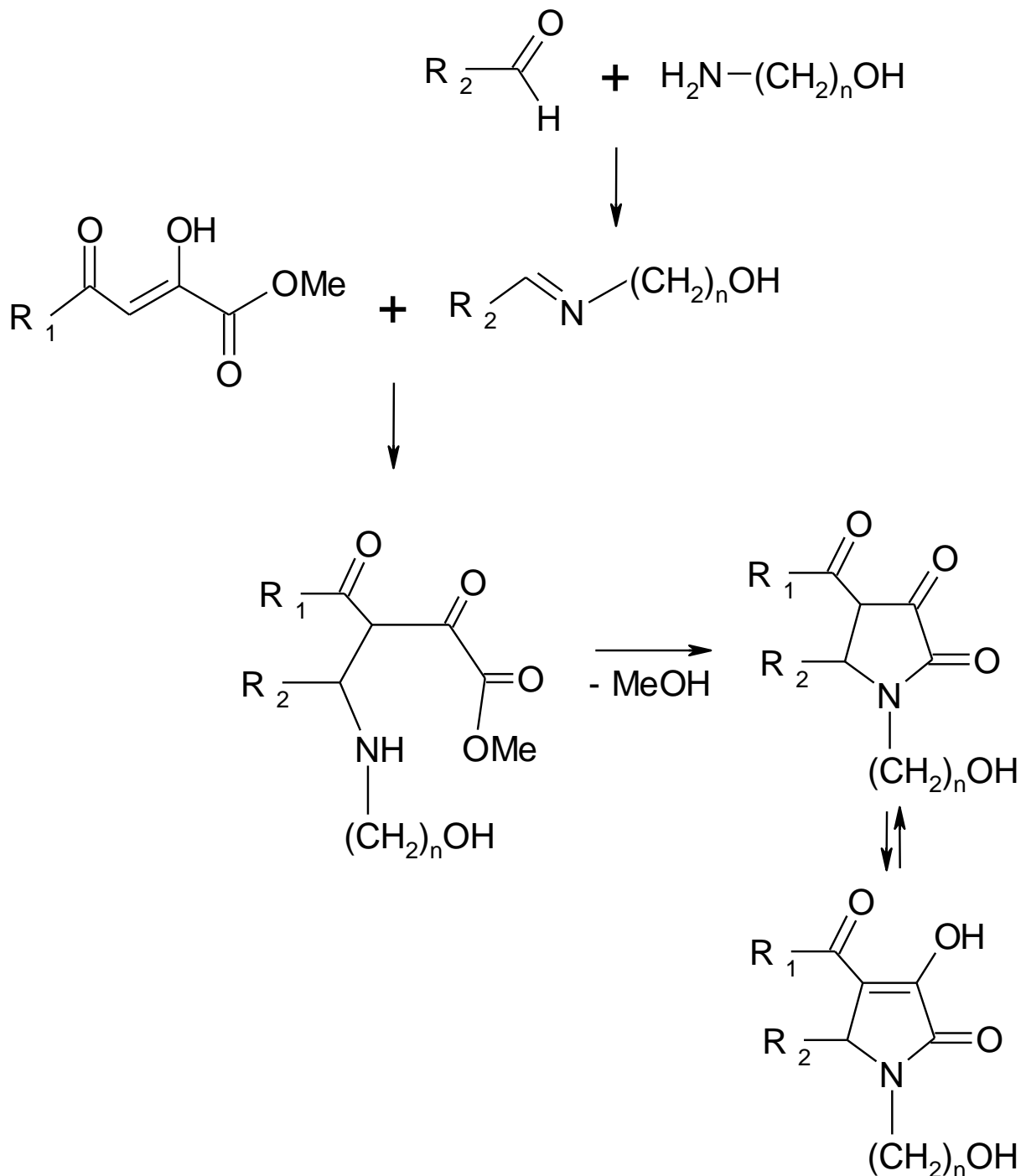
Спектральные характеристики 1-(2-гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VII а,б).



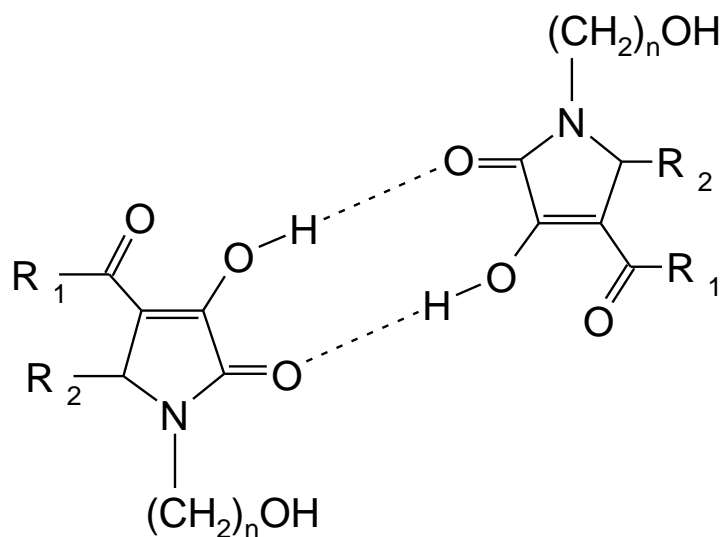
Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м .д .						
	CON	COAr	COH	CH ₂ OH	C ^{γ} H ₃ (д)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} OH (с)	C ^{β} H (с); C ⁵ H (с)	ArH (м)	C ³ OH (с)
VII а	1688	1624	3152	3350	0,99	2,55	3,53	4,80	5,45; 5,49	6,53-7,62	9,35
VII б	1668	1624	3152	3456	0,99	2,60	3,43	4,82	5,48; 5,52	6,72-7,67	-

На основании данных предыдущих исследований можно предположить, что механизм реакции синтеза соединений II-VII включает стадию образования основания Шиффа, по двойной азометиновой связи которого присоединяется эфир ацилпировиноградной кислоты, с образованием промежуточного эфира 3-ацил-4-арил(2-гетероил)-4-гидроксиалкиламино-2-оксобутановой кислоты и дальнейшей циклизацией последнего в 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (схема 8).

Схема 8

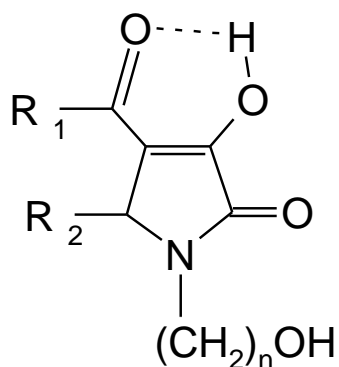


У синтезированных соединений по литературным данным [12,40] можно предположить существование межмолекулярных водородных связей (структура А) в кристаллах и концентрированных растворах.



А

В разбавленных растворах полученных веществ возможна внутримолекулярная водородная связь (структура Б), которая реализуется за счет взаимодействия между протоном енольной гидроксильной группы и кислородом ацильного фрагмента.

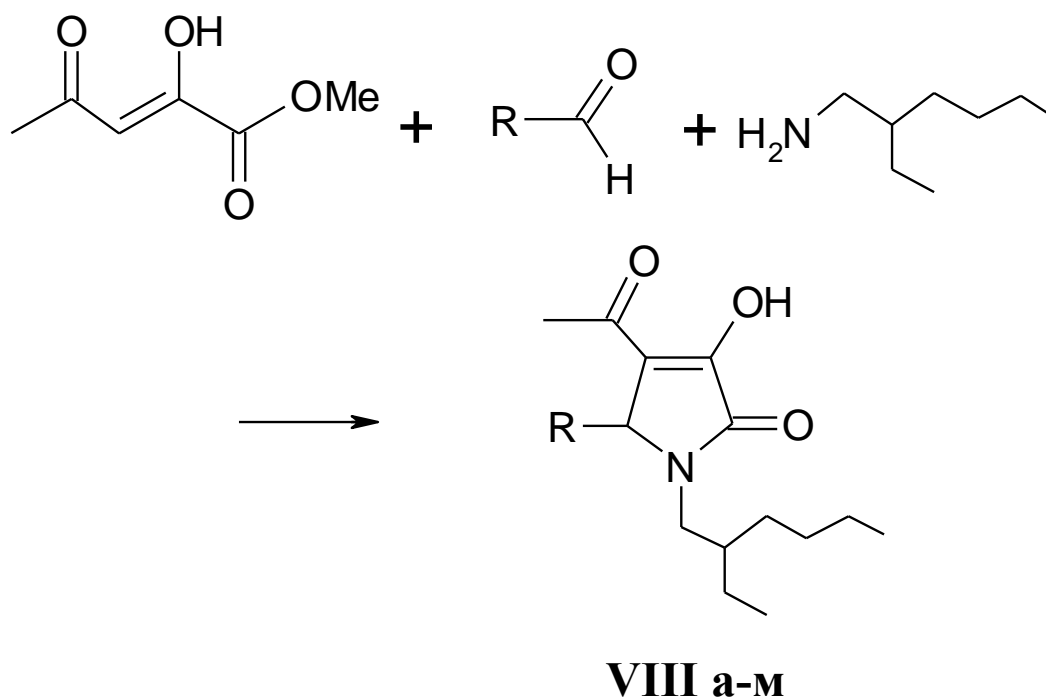


Б

2.6. Синтез 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

С целью сравнения характера влияния заместителя в 1 положении пиррольного гетероцикла на физические и химические свойства, а также биологическую активность 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представляло интерес ввести вместо гидроксильного фрагмента алкилгексильный. Для этого было изучено взаимодействие метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-этилгексиламина. Проведённые исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в диоксане при кратковременном нагревании образуются 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VIII а-м) (схема 9).

Схема 9



$R_2 = \text{Ph}$ (а), $p\text{-Tol}$ (б), $4\text{-HO}\text{C}_6\text{H}_4$ (в), $3\text{-HO}\text{C}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (д), $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (е), $4\text{-Br}\text{C}_6\text{H}_4$ (ж), $4\text{-Cl}\text{C}_6\text{H}_4$ (з), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (и), $2\text{-FC}_6\text{H}_4$ (к), $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (л), 3-Py (м).

Механизм данной реакции протекает аналогично синтезу 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (схема 8).

Полученные соединения (VIII а-м) представляют собой белые или слабоокрашенные кристаллические вещества, растворимые в обычных органических растворителях (ДМФА, ДМСО, этанол, диоксан) и нерастворимые в воде (табл. 15).

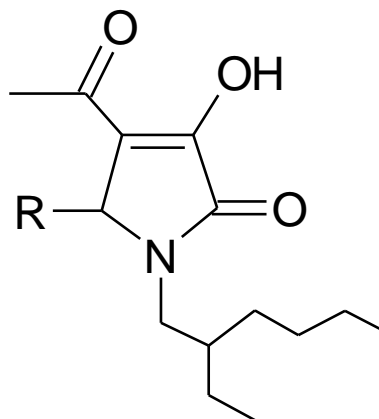
Структура полученных соединений доказана на основании данных ЯМР¹H и ИК-спектров (табл. 16).

В ИК-спектрах соединений (VIII а-г) присутствует полоса поглощения, обусловленная валентными колебаниями кетонной карбонильной группы, сопряжённой с двойной углерод-углеродной связью при 1640-1656 см⁻¹, полоса поглощения лактамного карбонила при 1676-1710 см⁻¹. Также наблюдается полоса поглощения енольного гидроксила при 3152-3160 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VIII а-м) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.54-7.90 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 4.95-5.90 м.д., два мультиплета этантиотопных протонов в положении α боковой цепи при 3.30-3.52 м.д. (C ^{α} H_AH_B) и 2.40-2.90 м.д. (C ^{α} H_AH_B). мультиплет метанового протона в положении β боковой цепи при 1.40-1.55 м.д., мультиплет четырёх метиленовых групп боковой цепи с центром при 1.2 м.д. Кроме того, присутствуют 2 мультиплета двух метальных групп при 0.70 и 0.80 м.д.; сигнал метильной группы ацетильного остатка при 2.25-2.32 м.д.

Все полученные соединения (VIII а-м) дают характерное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что наряду с данными спектров свидетельствует о существовании их преимущественно в енольной форме.

Выходы и температуры плавления 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VIII а-м).

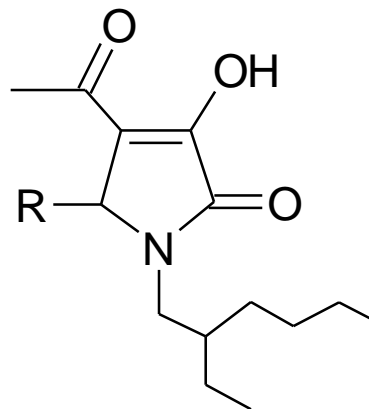


Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
1	2	3	4	5
VII а	Ph	76	145-146	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃
VII б	p-Tol	68	141-143	C ₂₁ H ₂₆ NO ₃
VII в	4-HOC ₆ H ₄	50	231-233	C ₂₀ H ₂₆ NO ₄
VII г	3-HOC ₆ H ₄	54	184-185	C ₂₀ H ₂₆ NO ₄
VII д	4-MeOC ₆ H ₄	57	156-158	C ₂₁ H ₂₉ NO ₄
VII е	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	50	172-174	C ₂₂ H ₃₁ NO ₅
VII ж	4-BrC ₆ H ₄	60	170-172	C ₂₀ H ₂₆ BrNO ₃
VII з	4-ClC ₆ H ₄	63	175-177	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₃
VII и	4-FC ₆ H ₄	62	180-182	C ₂₀ H ₂₆ FNO ₃
VII к	2-FC ₆ H ₄	60.1	169-171	C ₂₀ H ₂₆ FNO ₃

1	2	3	4	5
VII л	2-NO ₂ C ₆ H ₄	56	143-145	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₅
VII м	3-Py	43	195-197	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VIII а-м).



Соединение	ИК-спектры, ν , см^{-1} .			ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.							
	CON	CH ₃ CO	COH	CH ₃ , CH ₃ (м)	(CH ₂) ₄ (м)	C ^{β} H (м)	CH ₃ CO (с)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ⁵ H (с)	ArH (м)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VII а	1696	1644	3160	0,65; 0,80	1,15	1,50	2,30	2,40	3,35	5,15	7,16-7,31
VII б	1676	1640	3152	0,65; 0,80	1,18	1,50	2,25	2,40	3,34	5,10	7,05-7,15
VII в	1710	1644	3156	0,76; 0,82	1,20	1,50	2,30	2,40	3,40	4,95	6,65-6,90
VII г	1710	1656	3160	0,76; 0,82	1,20	1,50	2,30	2,48	3,45	4,95	6,60-7,07
VII д				0,75; 0,85	1,20	1,50	2,30	2,45	3,45	5,00	6,80-7,05
VII е				0,70; 0,80	1,20	1,50	2,28	2,45	3,35	5,25	6,54-6,80

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VII ж				0,70; 0,80	1,15	1,50	2,25	2,42	3,36	5,15	7,15-7,50
VII з				0,75; 0,80	1,20	1,50	2,30	2,42	3,50	5,05	7,15-7,30
VII и				0,67; 0,80	1,15	1,48	2,27	2,40	3,34	5,20	7,15-7,25
VII к				0,65; 0,80	1,15	1,40	2,30	2,45	3,30	5,40	7,16-7,35
VII л				0,65; 0,80	1,15	1,55	2,25	2,65	3,52	5,90	7,05-7,65
VII м				0,75; 0,82	1,20	1,50	2,32	2,45	3,50	5,12	7,28-7,45

2.7. Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с нуклеофильными реагентами.

Согласно проведенным исследованиям в молекулах 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов содержатся две реакционные группы, которые подвергаются нуклеофильной атаке. Это гидроксильная группа в 3 положении гетероцикла, которая является наиболее активным электрофильным центром, и карбонильная группа ацильного фрагмента в положении 4 [63].

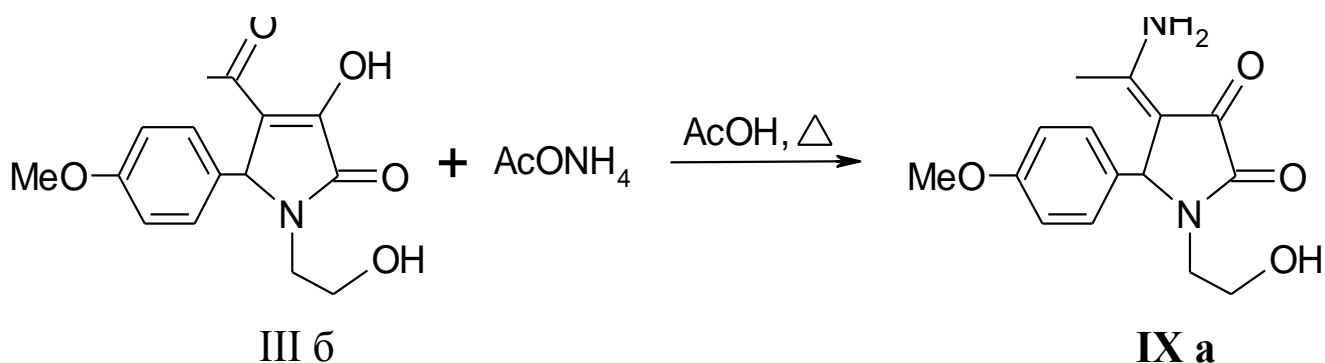
На основании этих данных и в продолжении поиска новых биологически активных веществ, нами было изучено взаимодействие синтезированных 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с моно- и бинуклеофильными реагентами, а т.ж. оценена реакционная способность исходных соединений и структурные свойства продуктов реакции.

2.7.1 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с мононуклеофильными реагентами.

Нами было изучено взаимодействие полученных 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с такими мононуклеофильными реагентами как ацетат аммония, пропиламин, анилин, *n*-толуидин и др.

2.7.1.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ацетатом аммония.

Установлено, что при кипячении 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (Шб) с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте в течении 3 часов образуется 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-аминоэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (IX а) (схема 10).



Данное аминопроизводное (IX а) представляет собой кристаллическое вещество коричневого цвета, растворимое в ДМФА, ДМСО, этаноле, уксусной кислоте, ацетонитриле и нерастворимое в воде.

Структура синтезированного соединения (IX а) доказана при помощи данных ЯМР¹H-спектра, в котором наблюдается мультиплет трёх протонов метильной группы и синглет двух протонов первичной аминогруппы в областях 2,24 м.д. и 9,71 м.д. соответственно. Также в спектре присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,70-7,10 м.д., синглет метинового протона в 5 положении гетероцикла при 5,16 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α боковой цепи при 3,95 м.д. ($C^{\alpha}H_AH_B$) и 2,80 м.д. ($C^{\alpha}H_{\underline{A}}H_{\underline{B}}$), мультиплет протонов метиленовой группы и синглет протона гидроксильной группы в положении β боковой цепи при 3,42 м.д. и 4,75 м.д. соответственно, и мультиплет протонов метоксигруппы в области 3,71 м.д.

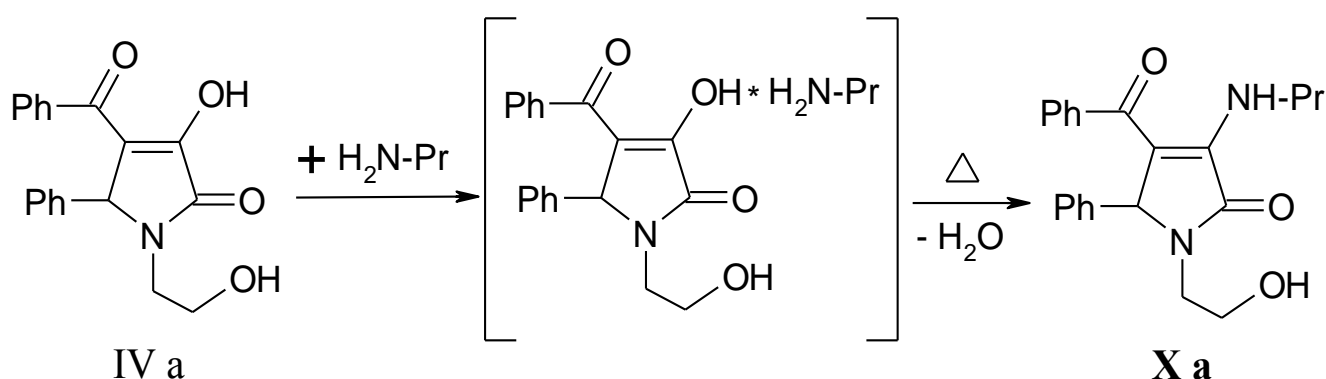
Наряду со спектральными данными строение соединения (IX а) подтверждает отсутствие характерного вишневого окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа(III).

Направление нуклеофильной атаки на карбонильную группу боковой цепи пиррольного гетероцикла обусловлено отсутствием сопряжения между метильной группой и карбонилем в ацетильном фрагменте, и существование последней в кетонной форме.

2.7.1.2 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с 1-пропиламином.

Было обнаружено, что при кипячении и последующем термолизе 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (IV а) с 1-пропиламином в среде диоксана в течении 2 часов образуется 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-этиламино-3-пирролин-2-он (X а) (схема 11).

Схема 11



По-видимому, на первой стадии реакции образуется промежуточная соль, которая при последующем термолизе дает конечный продукт (X а).

Полученное вещество (X а) имеет кристаллическую структуру, окрашено в коричневый цвет и хорошо растворимо в этаноле, диоксане, ДМФА, ДМСО и нерастворимо в воде.

Структура соединения (X а) подтверждена данными ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии (табл. 15).

В ИК-спектре полученного соединения (X а) присутствуют полосы поглощения лактамной и кетонной карбонильных групп при 1612 см⁻¹ и 1680 см⁻¹ соответственно, полосу поглощения ОН-группы алифатической цепи при 3560 см⁻¹ и NH-группы при 3296 см⁻¹.

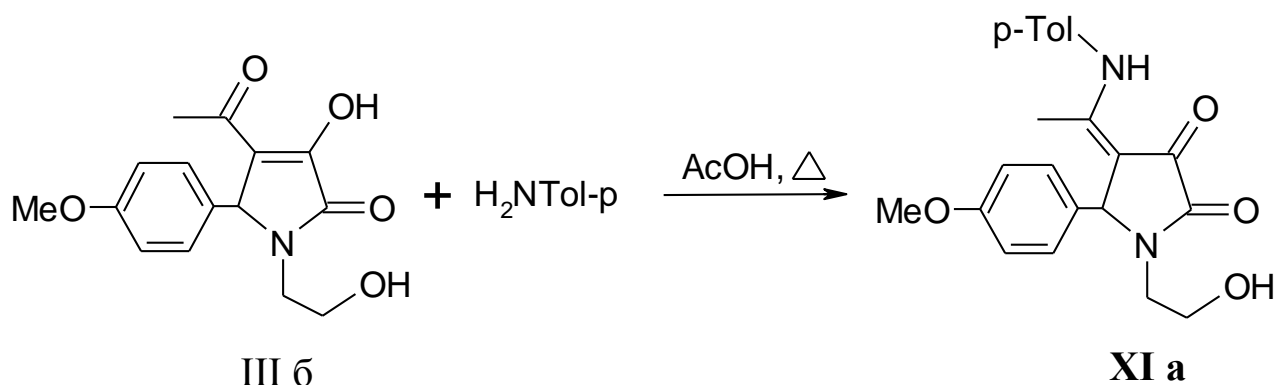
В ЯМР¹H спектре соединения (X а) присутствует синглет протона NH-группы в области 11,03 м.д., мультиплеты трёх протонов метильной группы и четырёх протонов двух метиленовых групп пропильного фрагмента в областях 0,78 м.д. и 1,43 м.д. соответственно. Также в спектре присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,50 - 8,17 м.д., синглет протона при C⁵ в области 5,13 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α гидроксиэтильного фрагмента находятся в области 2,46 м.д (C ^{α} H_AH_B) и 3,53 м.д (C ^{α} H_AH_B), два мультиплета протонов метиленовой группы в положении β в области 3,21 м.д. и 3,30 м.д. и синглет протона гидроксильной группы алифатической цепи в области 4,73 м.д.

Отсутствие характерного окрашивания в реакции со спиртовым раствором хлорида железа (III) подтверждает строение соединения (X а) наряду со спектральными данными.

2.7.1.3 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ароматическими аминами.

2.7.1.3.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с *n*-толуидином.

При дальнейшем изучении свойств полученных 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов было установлено что при кипячении 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с *n*-толуидином в ледяной уксусной кислоте в течении 2 часов нуклеофильной атаке подвергается карбонильная группа ацетильного фрагмента с образованием 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (XI а) (схема 12).



Полученное вещество (XI a) представляет собой коричневое кристаллическое соединение, растворимое в ДМФА, ДМСО, этаноле, уксусной кислоте, хлороформе, ацетонитриле и нерастворимое в воде.

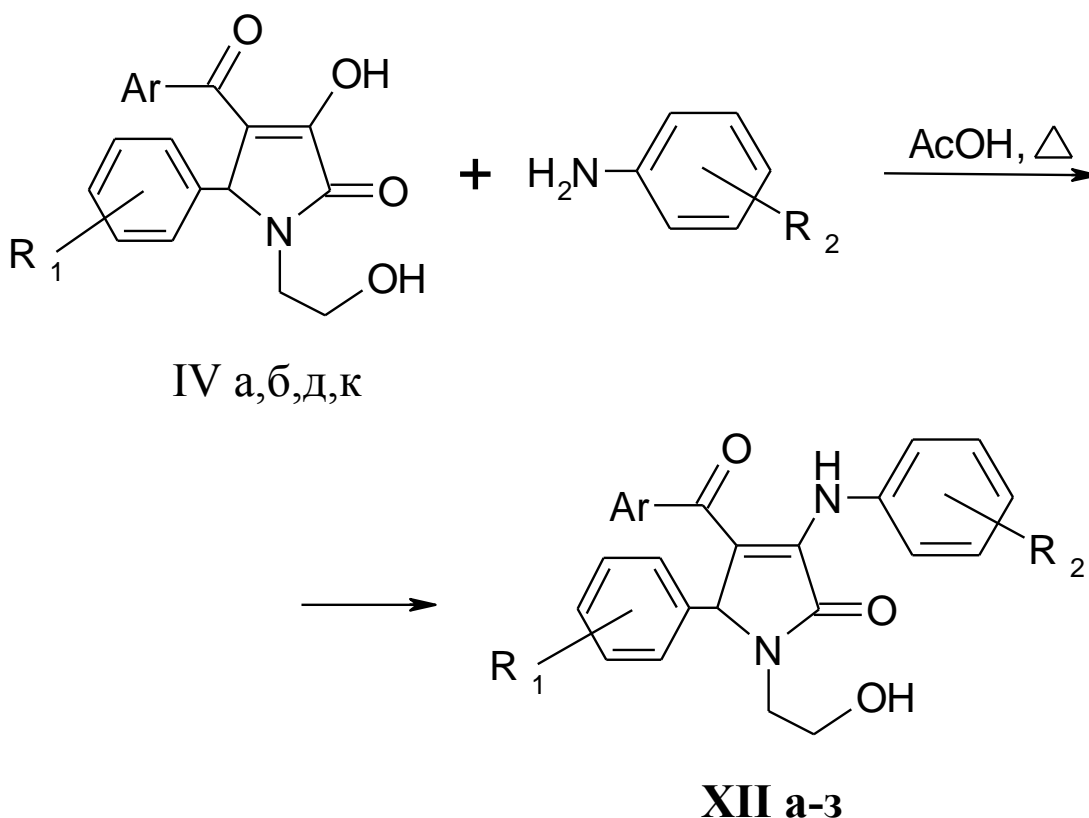
Структура синтезированного соединения (XI a) подтверждена данными ЯМР¹H спектра, в котором присутствует синглет протона вторичной аминогруппы при 9,68 м.д., сигналы ароматических протонов в области 6,82 - 7,39 м.д., синглет метинового протона в 5 положении гетероцикла при 5,34 м.д., Сигналы протонов гидроксильного радикала наблюдаются в виде двух мультиплетов протонов метиленовой группы в положении α в области 2,73 м.д. ($C^{\alpha}H_AH_B$) и 3,57 м.д. ($C^{\beta}H_AH_B$), двух мультиплетов протонов метиленовой группы в положении β в области 3,37 м.д. и 3,42 м.д. и синглета протона гидроксильной группы в области 4,81 м.д. Мультиплеты протонов метильных групп этилиденового фрагмента наблюдаются при 2,20 м.д., пара-толуидина при 1,77 м.д., метоксигруппы при 3,70 м.д.

2.7.1.3.2 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ариламинами.

При использовании в реакции с ариламинами в качестве исходных соединений 4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны атака нуклеофильного реагента переносится на енольный гидроксил в 3 положении гетероцикла.

Так при кипячении в уксусной кислоте в течении 2 часов 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с анилином, либо его производным, замещенным по бензольному кольцу, единственным продуктом реакции являются 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-оны (XII а-з) (схема 13).

Схема 13



Ar = Ph (а-ж), p-Tol (з); R₁ = H (а,з), 4-MeO (б-г), 4-Cl (д-ж);

R₂ = H (а), 3-Br (б), 4-Cl (д), 3-Cl (е), 2,6-Cl₂ (ж), 4-F (в), 3-NO₂ (з), 2-NO₂ (г).

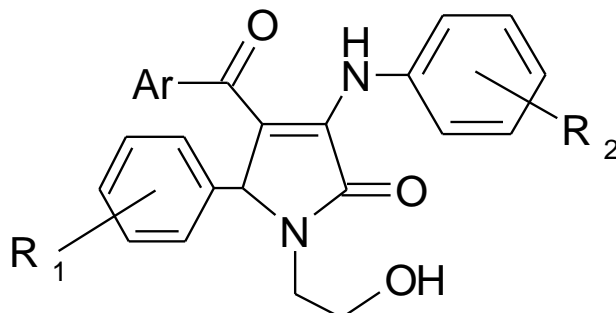
Продукты реакции (XII а-з) представляют собой кристаллические вещества, окрашенные в белый (ж) и желтый (а-е,з) цвета, растворимые в этиловом спирте, уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, хлороформе, ацетонитриле и нерастворимое в воде (табл. 17).

Структура полученных соединений (XII а-з) подтверждена с помощью данных ЯМР¹H и ИК-спектров (табл. 18).

В ИК спектрах соединений (XII а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной и лактамной карбонильных групп при 1624-1632 и 1688 – 1692 см^{-1} соответственно, полосы поглощения вторичной аминогруппы при 3120-3256 см^{-1} и гидроксильной группы боковой цепи при 3530 – 3592 см^{-1} .

В ЯМР¹H спектрах соединений (XII а-з) присутствует синглет протона NH-группы при 8,91-9,14 м.д., сигналы ароматических протонов в области 6,74 - 7,70 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,50 – 5,70 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α боковой цепи при атоме азота наблюдаются в области 2,66 - 3,00 м.д (C ^{α} H_AH_B) и 3,65 - 3,83 м.д (C ^{α} H_AH_B), два мультиплета протонов β -метиленовой группы боковой цепи в области 3,41 - 3,45 м.д. и 3,48 - 3,59 м.д. и широкий сигнал алифатического протона гидроксильной группы при 4,83-4,87 м.д.

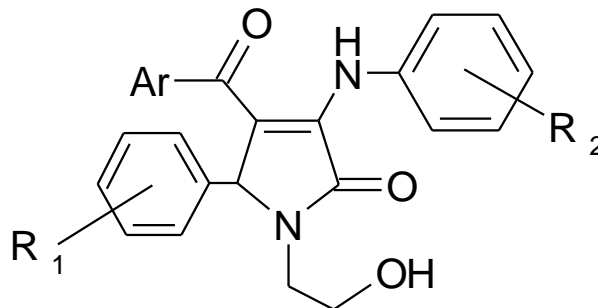
Выходы и температуры плавления 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов (XII а-з).



Соединение	Ar	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
XII а	Ph	H	H	58	155-158	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃
XII б	Ph	4-MeO	3-Br	60	178-180	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₂ O ₄
XII в	Ph	4-MeO	4-F	38	192-194	C ₂₆ H ₂₃ FN ₂ O ₄
XII г	Ph	4-MeO	2-NO ₂	22	146-147	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₆
XII д	Ph	4-Cl	4-Cl	43	120-124	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃
XII е	Ph	4-Cl	3-Cl	31	114-117	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃
XII ж	Ph	4-Cl	2,6-Cl ₂	31	208-211	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₃
XII з	p-Tol	H	3-NO ₂	11	176-180	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₅

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

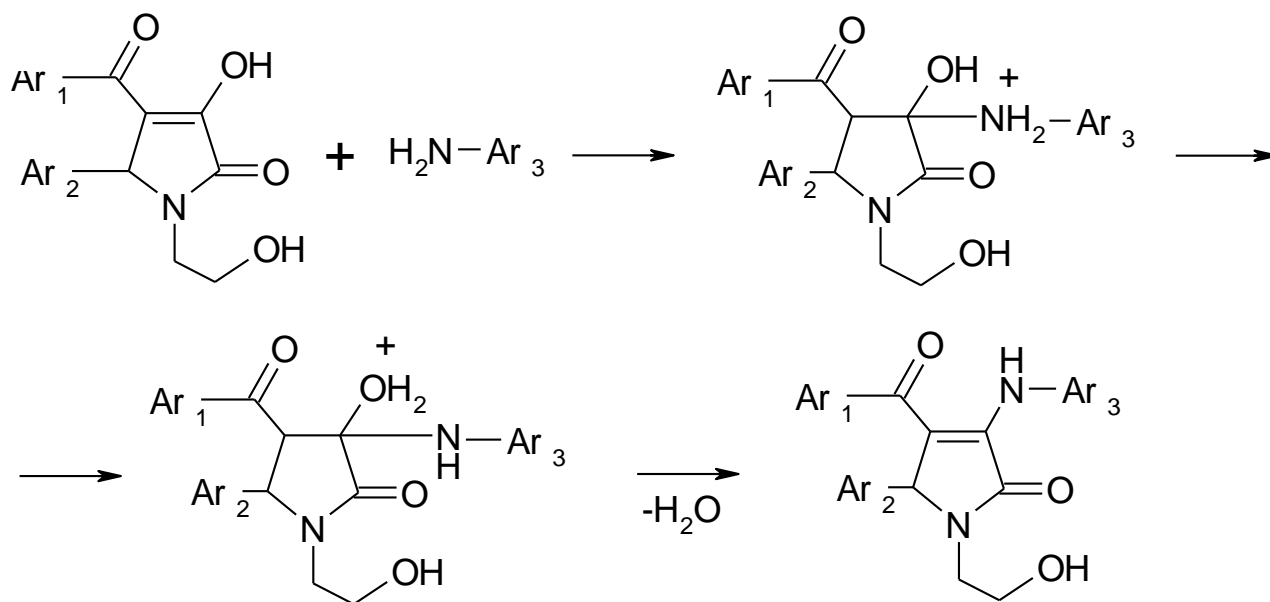
Спектральные характеристики 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов (XII а-з).



Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .				ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.						
	COAr	CON	NH	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{β} OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH (с)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
XII а	1632	1692	3256	3590	2,67	3,70	3,43; 3,53	4,87	5,69	6,74-7,36	8,96
XII б	1628	1692	3248	3592	2,97	3,83	3,44; 3,52	4,85	5,65	6,80-7,40	8,95
XII в	1624	1688	3120	3540	2,67	3,65	3,41; 3,48	4,83	5,50	6,86-7,70	8,95
XII г	1628	1696	3248	3530	2,95	3,81	3,42; 3,51	4,84	5,62	6,77-7,35	8,91
XII д	1632	1696	3248	3530	2,69	3,70	3,44; 3,52	4,86	5,69	6,85-7,60	9,09
XII е	1624	1692	3240	3536	2,70	3,72	3,45; 3,52	4,87	5,70	6,74-7,42	9,05
XII ж	1624	1688	3128	3585	2,66	3,67	3,42; 3,48	4,85	5,60	7,34-7,68	9,14
XII з					3,00	3,78	3,42; 3,49	-	5,66	6,85-7,42	9,12

На основании анализа литературных данных можно предположить следующий механизм реакции образования 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-оны (схема 14).

Схема 14



Полученные соединения (XI а, XII а-з) не дают качественной реакции со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании синтезированных веществ (XI а, XII а-з) в енаминной форме.

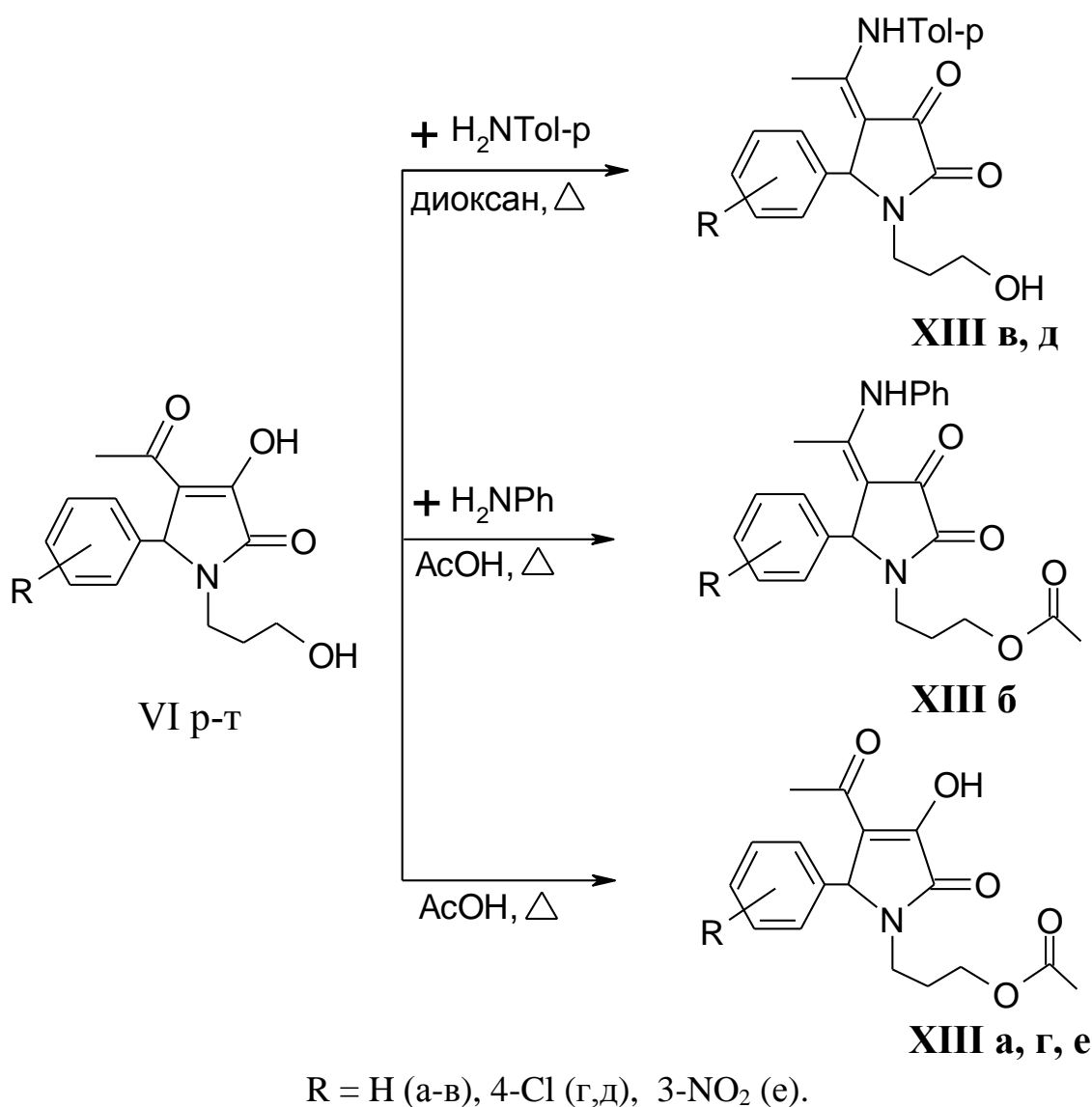
2.7.1.3.3 Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ариламинами.

При кипячении 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VI р,с) с *n*-толиламином в диоксане в течении 3 часов нуклеофильной атаке подвергается карбонильная группа ацетильного фрагмента с образованием 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII в,д).

При использовании в качестве растворителя ледяной уксусной кислоты при тех же условиях, в реакции 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (VIp) с анилином помимо вышеуказанной нуклеофильной атаки, идет ацилирование гидроксипропильной группы с образованием 1-(3-ацетоксипропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (XIII б).

В подтверждении направления данной реакции мы обработали исходный 3-гидрокси-3-пирролин-2-он (VI p-т) ледяной уксусной кислотой, при температуре кипения последней, без добавления ароматического амина и получили ацилированный по гидроксипропильному остатку 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (XIII а,г,е) (схема 15).

Схема 15



Возможность реакции ацилирования гидроксипропильного фрагмента связано, по-видимому, с увеличением нуклеофильности и основности атома азота, что объясняется удлинением алифатической цепи.

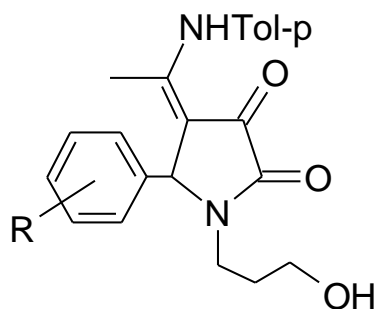
Полученные соединения (XIII а-е) представляют собой белые или слабоокрашенные кристаллические вещества, нерастворимые в воде и растворимые в обычных органических растворителях (табл. 19).

Структура соединения (XIII а-е) подтверждена данными ЯМР¹H спектров (табл. 20).

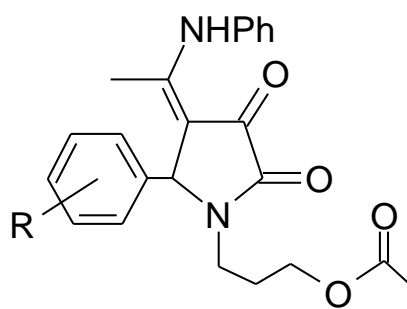
В ЯМР¹H спектрах всех соединений (XIII а-е) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,04 - 8,02 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,12 – 5,41 м.д., мультиплеты протонов метиленовых групп алифатической цепи в положении α в области 2,61 - 2,68 м.д. (C ^{α} H_AH_B) и 3,40 - 3,60 м.д. (C ^{α} H_AH_B), в положении β в области 1,56-1,68 м.д. и 1,64-1,75 м.д. , в положении γ в области 3,30 – 3,89 м.д. Синглет трех протонов метильной группы в ацетильном или этилиденовом фрагменте при C⁴ присутствует в области 1,95 – 2,28 м.д. Синглет трех протонов метильной группы ацилированной цепи (XIII а,б,г,е) наблюдается при 1,83-1,92 м.д., а *n*-толильного заместителя (XIII в,д) при 1,78-1,79 м.д. Синглет протона гидроксильной группы алифатической цепи (XIII в,д) наблюдается в области 4,28 - 4,36 м.д. Кроме того в спектрах соединений XIII б,в,д присутствует синглет протона вторичной аминогруппы в области 12,37 – 12,42 м.д.

Качественная реакция со спиртовым раствором хлорида железа (III) дает вишневое окрашивание только в случае 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (XIII а,г,е), что наряду со спектральными данными свидетельствует о существовании данных веществ в енольной форме. Остальные производные характерного окрашивания с вышеуказанным реагентом не дают, что вместе со спектральными данными подтверждает енаминное строение соединений (XIII б,в,д).

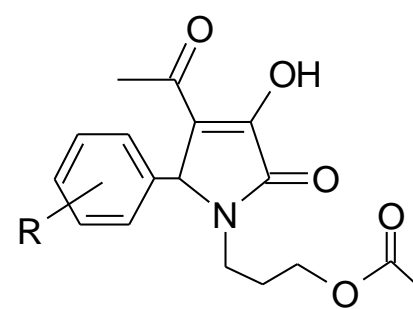
Выходы и температуры плавления 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толил-аминоэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII в,д), 1-(3-ацетокси-пропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (XIII б) и 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а,г,е).



XIII в, д



XIII б

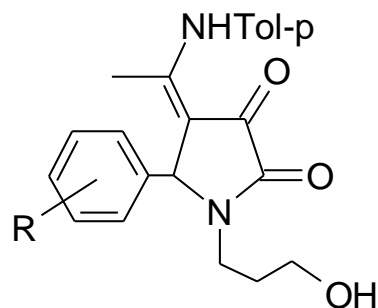


XIII а, г, е

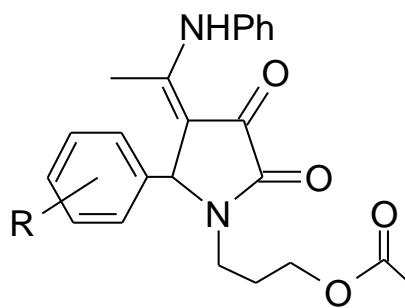
Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
XIII а	H	60	140-141	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅
XIII б	H	69	170-172	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄
XIII в	H	70	189-191	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃
XIII г	4-Cl	62	152-154	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₅
XIII д	4-Cl	65	113-115	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₃
XIII е	3-NO ₂	60	169-171	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

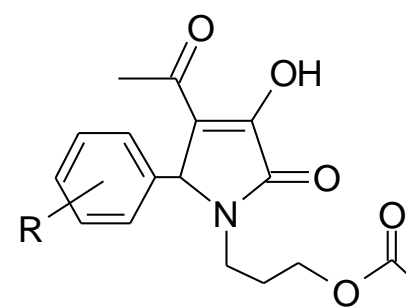
Спектральные характеристики 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII в,д), 1-(3-ацетоксипропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (XIII б) и 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а,г,е).



XIII в, д



XIII б



XIII а, г, е

Соединение	ЯМР ¹ H-спектры, δ, м .д .										
	CH ₃ C ₆ H ₄ (с)	CH ₃ C (с)	CH ₃ CO (с)	C ^α H _A H _B (м)	C ^α H _A H _B (м)	C ^β H ₂ (м)	C ^γ H ₂ (м)	C ^γ OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH (с)
XIII а		1,91	2,25	2,62	3,55	1,68; 1,74	3,84		5,12	7,10-7,19	
XIII б		1,83	1,95	2,65	3,60	1,67; 1,73	3,89		5,35	7,09-7,26	12,42
XIII в	1,78		2,28	2,64	3,57	1,56; 1,64	3,34	4,28	5,33	7,04-7,26	12,37
XIII г		1,92	2,26	2,65	3,57	1,64; 1,74	3,85		5,14	7,07-7,29	
XIII д	1,79		2,26	2,61	3,40	1,56; 1,65	3,30	4,36	5,41	7,09-7,42	12,37
XIII е		1,90	2,27	2,68	3,59	1,56; 1,75	3,85		5,35	7,49-8,02	

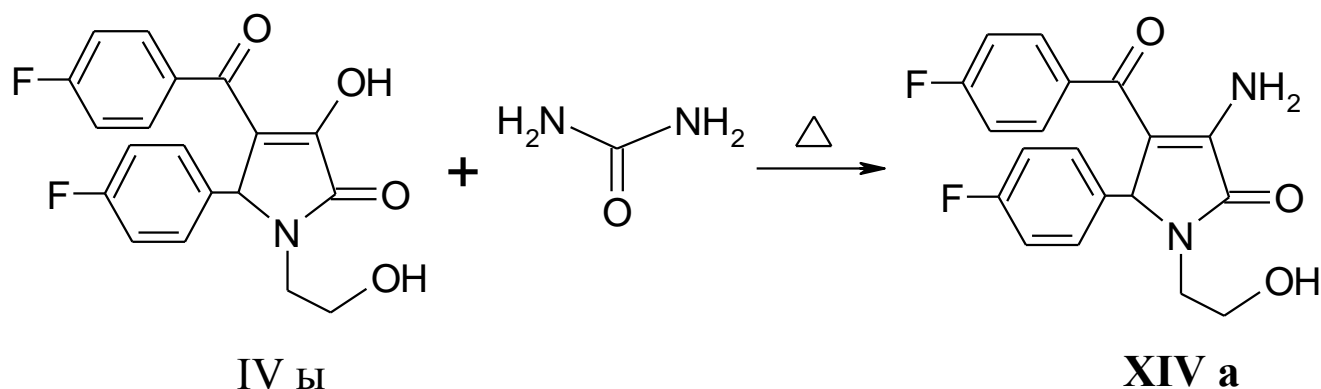
2.7.2 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами.

В продолжение исследования химических свойств 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов мы изучили их взаимодействие с такими бинуклеофильными реагентами как мочевины, гидразингидрат и гидразид карбоновой кислоты.

2.7.2.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с мочевиной.

Было установлено, что при сплавлении эквивалентных количеств 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с мочевиной при температуре 180-190 °С образуется 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-он (XIV а) (схема 16).

Схема 16



Механизм данной реакции объясняется, по-видимому, разложением при нагревании мочевины до аммиака и реактивованием последнего с 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оном.

Полученное соединение (XIV а) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в этаноле, диоксане, уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО и нерастворимое в воде.

Структура соединения (XIV а) подтверждена с помощью данных ИК- и ЯМР¹H спектроскопии.

ИК спектр соединения (XIV а) содержит полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной и лактамной карбонильных групп при 1616 и 1668 см⁻¹ соответственно, полосу поглощения вторичной аминогруппы при 3136 см⁻¹ и гидроксильной группы боковой цепи при 3424 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектре соединения (XIV а) присутствует синглет двух протонов NH₂-группы при 11,12 м.д., сигналы ароматических протонов в области 7,12 - 7,83 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,34 м.д., а также мультиплеты протонов метиленовых групп алифатической цепи в положении α в области 2,65 м.д (C^αH_AH_B) и 3,68 м.д (C^αH_AH_B) и в положении β в области 3,43 м.д.

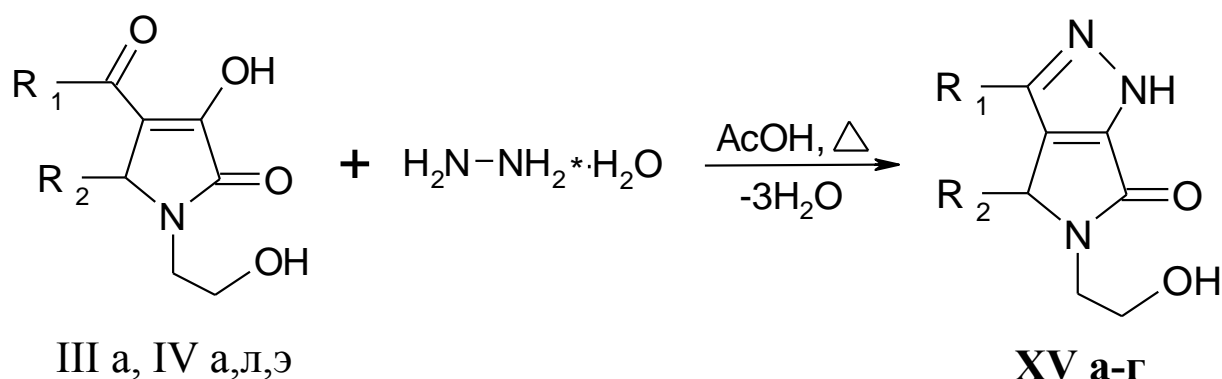
Отрицательная качественная реакция со спиртовым раствором хлорида железа (III) также подтверждает енаминное строение соединения (XIV а).

2.7.2.2 Взаимодействие 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом.

1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны имеют в своей структуре два реакционных центра в положениях 3 и 4 пиррольного гетероцикла, что позволяет при взаимодействии данных соединений с таким бинуклеофильными реагентом как гидразингидрат получать разнообразные конденсированные системы.

2.7.2.2.1 Взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом.

Было установлено, что при кипячении эквимолярных количеств 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и гидразингидрата в ледяной уксусной кислоте в течении 2 часов происходит образование 3-арил(метил)-4-арил(2-пиридил)-5-(2-гидроксиэтил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пирозол-6-онов (XV а-г) (схема 17).



$R_1 = \text{Me (a), Ph (б), 4-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (в), 4-FC}_6\text{H}_4 \text{ (г)}$;

$R_2 = \text{Ph (a,б), 3-MeO-4-HOC}_6\text{H}_3 \text{ (в), 2-Py (г)}$.

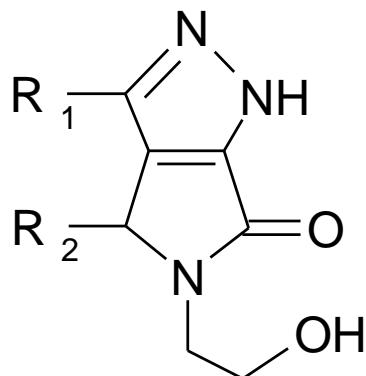
Продукты реакции (XV а-г) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в этиловом спирте, уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО и нерастворимые в воде (табл. 21).

Структура полученных соединений (XV а-г) подтверждена с помощью данных ЯМР¹H и ИК-спектров (табл. 22).

В ИК спектрах соединений (XIV а-в) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной карбонильной группы при 1676 - 1680 см⁻¹, вторичной аминогруппы при 3140 - 3170 см⁻¹ и гидроксильной группы алифатической цепи при 3310 - 3420 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (XV а-г) присутствует синглет NH-протона при 12,90 - 13,99 м.д., сигналы ароматических протонов в области 7,04 - 8,35 м.д. и синглет метинового протона при C⁴ в области 5,65 - 5,97 м.д. Два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α алифатической цепи находятся в области 2,67 - 2,70 м.д. (C^αH_AH_B) и 3,74 - 3,77 м.д. (C^αH_AH_B), мультиплет протонов β-метиленовой группы в области 3,51 - 3,54 м.д., широкий сигнал алифатического гидроксила при 4,74 - 4,81 м.д.

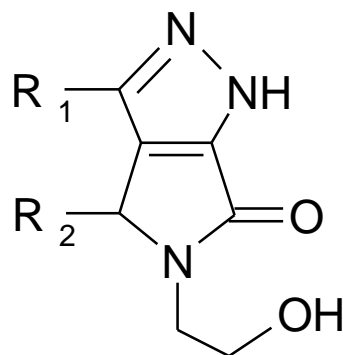
Выходы и температуры плавления 3-арил(метил)-4-арил(2-пиридил)-5-(2-гидроксиэтил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов (XV а-г).



Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
XIV а	Me	Ph	20	204-206	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂
XIV б	Ph	Ph	55	163-165	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂
XIV в	4-MeOC ₆ H ₄	3-MeO-4-HOC ₆ H ₃	50	166-168	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₅
XIV г	4-FC ₆ H ₄	2-Py	17	115-118	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₂

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 3-арил(метил)-4-арил(2-пиридил)-5-(2-гидроксиэтил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-
пирозол-6-онов (XV а-г).

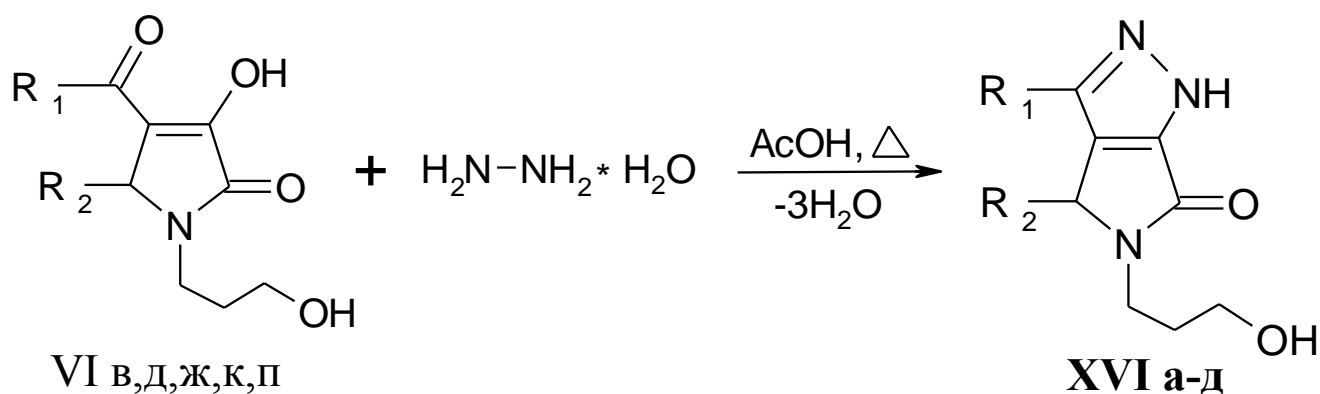


Соединение	ИК-спектры, ν , cm^{-1} .			ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.						
	CON	NH	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{β} OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH (с)
XIV а	1680	3160	3310	2,69	3,74	3,51	4,74	5,58	7,07-7,40	12,98
XIV б	1678	3170	3420	2,67	3,75	3,49	4,81	5,97	7,26-7,50	13,99
XIV в	1676	3140	3376	2,70	3,75	3,53	-	5,65	7,04-7,93	12,90
XIV г				2,67	3,77	3,54	-	5,83	7,13-8,35	13,47

2.7.2.2.2 Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом.

Продолжая изучать реакционную способность 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом, мы исследовали взаимодействие последнего с 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами (VI в,д,ж,к,п). Было установлено что при кипячении указанных реагентов в эквимольных количествах в 1,4-диоксане в течении 2 часов образуются 3-арил(2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-(3-гидроксипропил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-оны (XVI а-д) (схема 18).

Схема 18



R₁ = *p*-Tol (а), 4-MeOC₆H₄ (б,в), 4-FC₆H₄ (г), 2-тиенил (д);

R₂ = 2-тиенил (а), 4-MeOCOC₆H₄ (б), 2-Пу (в,г), 2-ClC₆H₄ (д).

Полученные соединения (XVI а-д) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО и нерастворимые в воде (табл. 23).

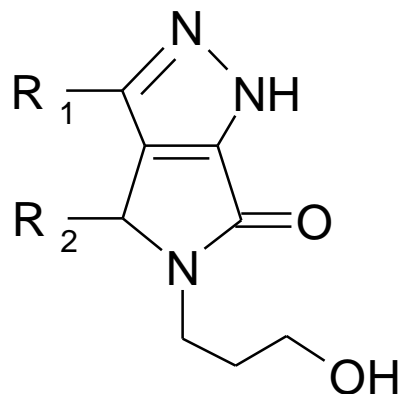
Структура соединений (XVI а-д) установлена на основании данных ИК- и ЯМР¹H-спектров (табл. 24).

В ИК спектрах соединений (XVI а-д) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной карбонильной группы при $1656-1704\text{ см}^{-1}$, вторичной аминогруппы при $3224-3260\text{ см}^{-1}$ и гидроксильной группы алифатической цепи при $3400 - 3490\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H спектрах соединений (XVI а-д) присутствует синглет протона NH-группы при 12,90-13,47 м.д., сигналы ароматических протонов в области 6,74 – 7,86 м.д., синглет метинового протона при C⁴ в области 5,49 – 5,83 м.д. Мультиплеты протонов метиленовых групп боковой цепи находятся в положении α при 2,70 – 2,84 м.д. (C ^{α} H_AH_B) и 3,63 - 3,83 м.д. (C ^{α} H_AH_B), в положении β при 1,62-1,69 м.д. и в положении γ при 3,34-3,37 м.д.

Отсутствие в ЯМР¹H спектрах ряда соединений (XV в,г; XVI а-д) сигнала енольной гидроксильной группы объясняется, по-видимому, его уширением за счет обменных процессов, что отмечалось и для других 4-ацилпирролинонов [63].

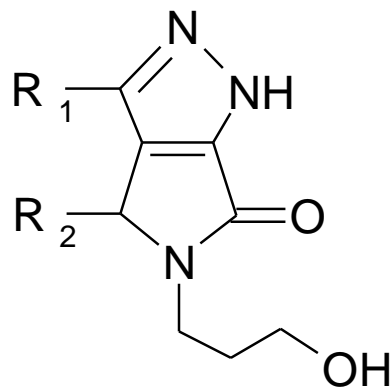
Выходы и температуры плавления 3-арил(2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-(3-гидроксипропил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов (XVI а-д).



Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
XVI а	<i>p</i> -Tol	2-тиенил	13	117-110	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S
XVI б	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOCOC ₆ H ₄	16	178-180	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅
XVI в	4-MeOC ₆ H ₄	2-Py	32	131-134	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
XVI г	4-FC ₆ H ₄	2-Py	55	113-117	C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂
XVI д	2-тиенил	2-ClC ₆ H ₄	11	90-92	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 3-арил(2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-(3-гидроксипропил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов (XVI а-д).

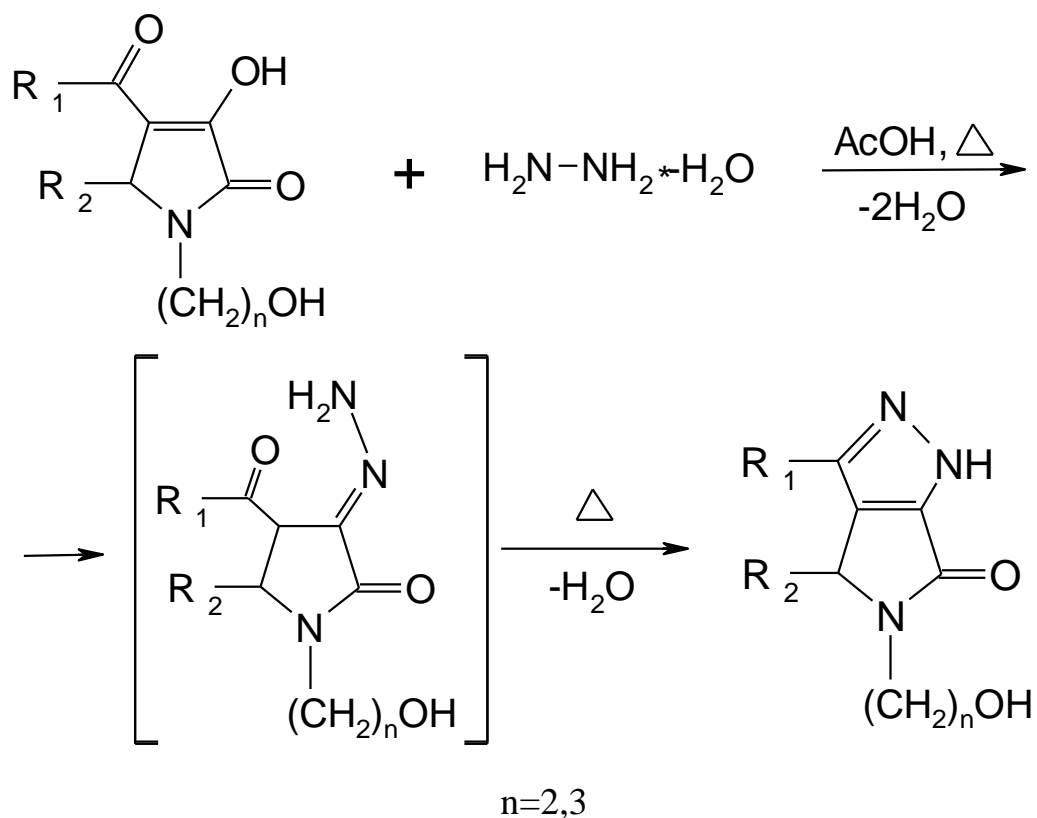


Соединение	ИК-спектры, ν , см^{-1} .			ЯМР ¹ H-спектры, δ , м.д.						
	CON	NH	CH ₂ OH	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{α} H _A H _B (м)	C ^{β} H ₂ (м)	C ^{γ} H ₂ (м)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH (с)
XVI а	1704	3260	3400	2,83	3,81	1,62	3,34	5,83	7,09-7,46	13,47
XVI б	1676	3224	3450	2,74	3,63	1,69	3,37	5,64	6,95-7,64	12,90
XVI в	1656	3224	3480	2,70	3,81	1,68	3,35	5,61	6,81-7,40	13,35
XVI г	1672	3232	3490	2,79	3,83	1,69	3,34	5,52	6,74-7,46	13,07
XVI д	1690	3224	3490	2,84	3,70	1,63	3,37	5,49	6,83-7,86	13,01

Полученные 4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-оны (XV а-г, XVI а-д) не дают качественной реакции со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными подтверждает енаминное строение соединений.

Механизм реакций синтеза 4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов (XV а-г, XVI а-д), по-видимому, включает предварительное образование соответствующего гидразона, который затем циклизуется в конденсированную гетероциклическую систему (схема 19).

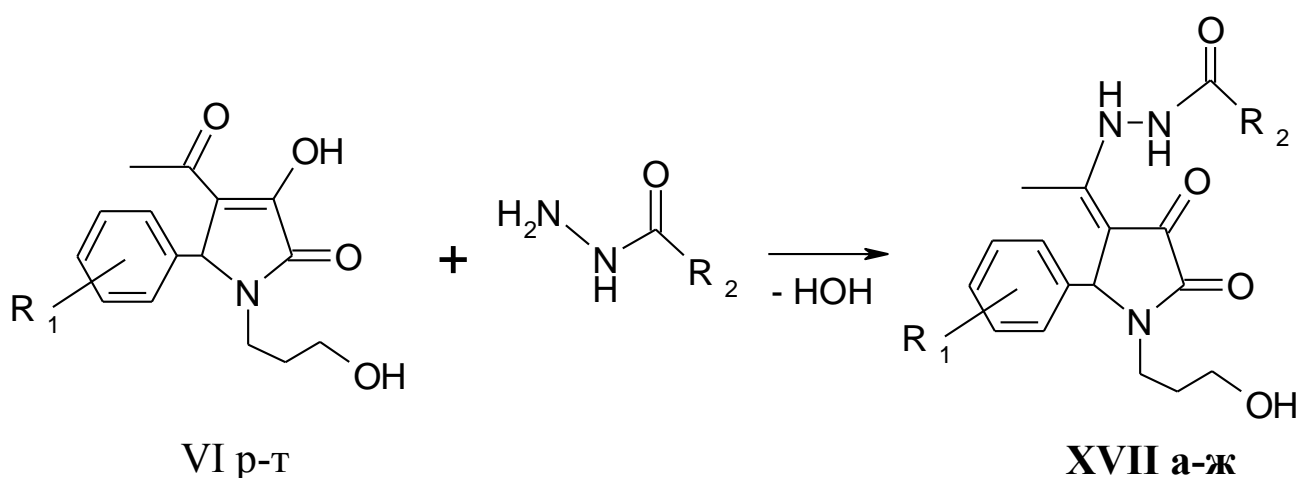
Схема 19



2.7.2.3 Взаимодействие 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидами арил(гетероарил)карбоновых кислот.

При взаимодействии 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидами анисовой, никотиновой и изоникотиновой кислот реакция идет по карбонильной группе ацетильного фрагмента с образованием 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонилгидрозид)этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XVII а-ж) (схема 20).

Схема 20



$R_1 = \text{H (a-b), 4-Cl (г-e), 3-NO}_2 \text{ (ж)}$;

$R_2 = \text{3-Py (a,г,ж), 4-Py (б,д), 4-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (в,e)}$.

Полученные соединения (XVII а-ж) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в обычных органических растворителях и нерастворимые в воде (табл. 25).

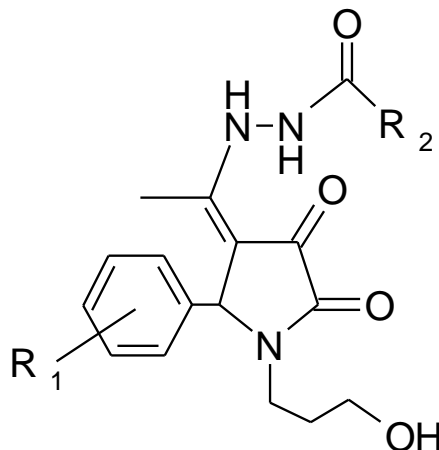
Структура соединения (XVII а-ж) подтверждена данными ЯМР¹H спектров (табл. 26).

В ЯМР¹H спектрах соединений (XVII а-ж) присутствуют два уширенных синглета протонов гидразидной группы при 10,61-10,99 м.д. и 11,08-11,69 м.д., сигналы ароматических протонов в области 7,28 - 8,59 м.д., синглет метинового протона при C⁵ в области 5,31 – 5,63 м.д., синглет протона гидроксильной группы

алифатической цепи при 4,29 - 4,84 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении α боковой цепи при 2,63 - 2,67 м.д ($C^{\alpha}H_AH_B$) и 3,55 - 3,64 м.д. ($C^{\alpha}H_AH_B$), два мультиплета протонов метиленовых групп в положении β алифатической цепи в областях 1,51 - 1,57 м.д. и 1,61 - 1,66 м.д., мультиплет протонов метиленовой группы в положении γ при 3,30 - 3,36 м.д. Синглет трех протонов метильной группы в этилиденеом фрагменте присутствует при C^4 в области 1,78 – 1,91 м.д.

Спектральные данные вместе с отсутствием характерного окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа (III) свидетельствуют об енаминном строении веществ (XVII а-ж).

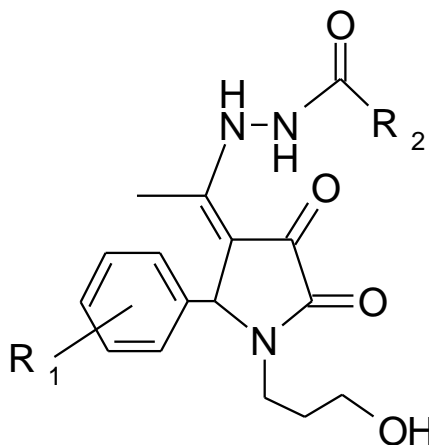
Выходы и температуры плавления 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонилгидрозид)этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XVII а-ж).



Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула *
XVII а	H	3-Py	72	160-162	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄
XVII б	H	4-Py	71	235-237	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄
XVII в	H	4-MeOC ₆ H ₄	75	204-206	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅
XVII г	4-Cl	3-Py	71	200-202	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₄
XVII д	4-Cl	4-Py	75	240-242	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₄
XVII е	4-Cl	4-MeOC ₆ H ₄	60	136-138	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₅
XVII ж	3-NO ₂	3-Py	60	169-171	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Спектральные характеристики 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонилгидрозид) этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XVII а-ж).



Соединение	ЯМР ¹ H-спектры, δ, м.д.								
	CH ₃ C (с)	C ^α H _A H _B (м)	C ^α H _Δ H _В (м)	C ^β H ₂ (м)	C ^γ H ₂ (м)	C ^γ OH (с)	C ⁵ H (с)	ArH (м)	NH; NH (2с)
XVII а	1,87	2,63	3,57	1,51; 1,62	3,34	4,73	5,42	7,29-8,21	10,77; 11,08
XVII б	1,86	2,64	3,58	1,53; 1,62	3,34	4,41	5,40	7,29-8,60	10,85; 11,12
XVII в	1,78	2,69	3,55	1,53; 1,62	3,30	4,29	5,31	6,85-7,76	10,61; 11,69
XVII г	1,88	2,64	3,57	1,52; 1,61	3,32	4,31	5,36	7,28-8,12	10,94; 11,54
XVII д	1,91	2,65	3,57	1,53; 1,63	3,35	4,84	5,43	7,35-8,59	10,84; 11,11
XVII е	1,83	2,65	3,56	1,54; 1,65	3,32	4,32	5,36	6,88-7,77	10,62; 11,05
XVII ж	1,91	2,67	3,64	1,57; 1,66	3,35	4,39	5,63	7,64-8,19	10,99; 11,68

Глава 3. Экспериментальная химическая часть.

ИК спектры синтезированных соединений (I-XV) записаны в вазелиновом масле и бромиде калия записаны на спектрофотометрах SPECORD M-80 и UR-20.

Спектры ЯМР¹H регистрировали на спектрометрах Bruker DRX-500 с рабочей частотой 500,13 МГц, Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц, Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц. Растворитель ДМСО-d₆, внутренний эталон тетраметилсилан.

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

Температуры плавления полученных соединений определены на приборе Melting Point M-565.

Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400.

Контроль за ходом реакций и чистота полученных соединений доказывалась на основании данных спектров и с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе толуол : ацетон : этанол : раствор аммиака 25% (45 : 45 : 7,5 : 2,5).

1-Гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (II a-e). Общая методика.

В 20 мл этанола при нагревании растворяют 0,033 моль ацетата аммония. К раствору добавляют смесь 0,03 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и 0,03 моль ароматического или гетероциклического альдегида. Смесь перемешивают и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок (I a-e) отфильтровывают, и перекристаллизовывают из этилового спирта. 0,003 моль полученного соединения (I a-e) растворяют в 20 мл диоксана. К раствору добавляют 0,0033 моль формальдегида и 0,003 моль поташа, перемешивают на механической мешалке при нагревании в течении 1 часа. Затем

смесь охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток подкисляют 2М HCl до кислой реакции среды. Выпавший осадок (II а-е) отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилацетата.

**1-(2-Гидроксиэтил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны
(III а-к) . *Общая методика.***

К 0,01 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, растворенного в 20 мл диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и этаноламина. Смесь нагревают до растворения всех компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-(2-Гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)--3-гидрокси-3-
пирролин-2-оны (IV а-я). *Общая методика.***

К 0,01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл 1,4-диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида или 2-пиридинальдегида и этаноламина. Смесь нагревают до растворения всех компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-(2-Гидроксиэтил)-4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов
(V а-д). *Общая методика.***

К 0,01 моль метилового эфира циннамоилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл 1,4-диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и этаноламина. Смесь нагревают до растворения всех

компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(3-Гидроксипропил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VI а-г). Общая методика.

К 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл 1,4-диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического или гетероциклического альдегида и 3-аминопропанола. Смесь нагревают до растворения всех компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(2-Гидроксипропил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VII а, б). Общая методика.

К 0,01 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл 1,4-диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и 1-амино-2-пропанола. Смесь нагревают до растворения всех компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(2-Этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (VIII а-м). Общая методика.

К 0,01 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл 1,4-диоксана добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и 2-этилгексиламина. Смесь нагревают до растворения

всех компонентов и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(2-Гидроксиэтил)-4-(1-аминоэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (IX а).

Смесь 0,002 моль (0,58 г) 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (III б) и 0,0024 моль (0,19 г) 10%-ного избытка ацетата аммония в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 3 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

$C_{15}H_{18}N_2O_4$. Выход 37 % (0,22 г), Т. пл. 104-107⁰С.

Спектр ЯМР¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,24 (3Н, м, CH₃C), 2,80 (1Н, м, C^αH_AH_B), 3,42 (2Н, м, C^βH₂), 3,71 (3Н, м, CH₃O), 3,95 (1Н, м, C^αH_AH_B), 4,75 (1Н, с, C^βОН), 5,16 (1Н, с, C⁵H), 6,70-7,10 (4Н, м, C₆H₄), 9,71 (2Н, с, NH₂).

1-(2-Гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-этиламино-3-пирролин-2-он (X а).

Смесь 0,002 моль (0,65 г) 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (IV а) и 0,004 моль (0,33 мл) 1-пропиламина в 10 мл 1,4-диоксана кипятят с обратным холодильником 2 часа. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре до полного испарения растворителя. Образовавшийся осадок (смола) подвергают термолизу. Полученное соединение перекристаллизовывают из этанола.

$C_{22}H_{24}N_2O_3$. Выход 43 % (0,33 г), Т. пл. 106-108⁰С.

Спектр ЯМР¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,78 (3Н, м, CH₃CH₂CH₂), 1,43 (4Н, м, CH₃CH₂CH₂), 2,46 (1Н, м, C^αH_AH_B), 3,21 (1Н, м, C^βH_AH_B), 3,30 (1Н, м, C^βH_AH_B), 3,53 (1Н, м, C^αH_AH_B), 4,73 (1Н, с, C^βОН), 5,13 (1Н, с, C₅H), 6,50 - 8,17 (4Н, м, C₆H₄), 11,03 (1Н, с, NH).

**1-(2-Гидроксиэтил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-
гидрокси-3-пирролин-2-он (XI а).**

Смесь 0,002 моль (0,58 г) 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (III б) и 0,004 моль (0,43 г) *n*-толуидин в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

$C_{22}H_{24}N_2O_4$. Выход 54 % (0,41 г), Т. пл. 80-82⁰С.

Спектр ЯМР¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1,77 (3H, м, CH₃C₆H₄), 2,20 (3H, м, CH₃C), 2,73 (1H, м, C^αH_AH_B), 3,37 (1H, м, C^βH_AH_B), 3,42 (1H, м, C^βH_AH_B), 3,57 (1H, м, C^αH_AH_B), 3,70 (3H, м, CH₃O), 4,81 (1H, с, C^βOH), 5,34 (1H, с, C⁵H), 6,82 - 7,39 (8H, м, C₆H₄; C₆H₄), 9,68 (1H, с, NH).

**1-(2-Гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-он
(XII а-з). *Общая методика.***

Смесь 0,002 моль 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она и 0,004 моль ариламина в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

**1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-
3-пирролин-2-он (XIII в, д). *Общая методика.***

Смесь 0,002 моль 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она и 0,004 моль *n*-толиламина в 10 мл 1,4-диоксана кипятят с обратным холодильником 3 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(3-ацетоксипропил)-4-(1-фениламиноэтилиден)-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (XIII б).

Смесь 0,002 моль 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (VI p) и 0,004 моль анилина в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 3 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (XIII а,г,е) . Общая методика.

0,002 моль 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 3 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

(2-Гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-он (XIV а).

Смесь 0,002 моль (0,72 г) 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (IV ы) и 0,0027 моль (0,16 г) мочевины сплавляют на металлической бане при температуре плавления (196-198 °С) до окончания газовой выделения. Сплав охлаждают при комнатной температуре, добавляют 10 мл этанола и оставляют на 1 сутки. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

$C_{19}H_{16}F_2N_2O_3$, $C_{22}H_{24}N_2O_4$. 52 % (0,27 г), Т. пл. 230-232⁰С.

Спектр ЯМР¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,65 (1Н, м, C^αH_AH_B), 3,43 (2Н, м, C^βH₂), 3,68 (1Н, м, C^αH_AH_B), 5,34 (1Н, с, C⁵H), 7,12 - 7,83 (8Н, м, C₆H₄; C₆H₄), 11,12 (2Н, с, NH₂).

3-Арил(метил)-4-арил(2-пиридил)-5-(2-гидроксиэтил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-он (XV а-г). Общая методика.

Смесь 0,003 моль 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она и 0,004 моль (0,19 мл) гидразингидрата в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(3-Гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (XVI а-д). Общая методика.

Смесь 0,003 моль 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она и 0,004 моль (0,19 мл) гидразингидрата в 10 мл 1,4-диоксана кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)карбонил-гидрозид)этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XVII а-ж).

Общая методика.

Смесь 0,002 моль 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (VI р) и 0,004 моль гидразида арил(гетероарил)карбоновой кислоты в 10 мл 1,4-диоксана кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Глава 4. Экспериментальная биологическая часть.

Предыдущие исследования показали, что в ряду 1,4,5-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов найдены соединения, обладающие широким спектром биологического действия при низкой токсичности [63]. На основании этого полученные соединения (I-XVI), были подвергнуты испытаниям на антимикробную, противогрибковую, противовоспалительную, анальгетическую, антигипоксическую и ноотропную активности.

Испытания на антимикробную активность осуществлялись на кафедре микробиологии ПГФА старшим преподавателем, к.ф.н Бобылевой А. А. под руководством профессора, д.ф.н., Одеговой Т. Ф.

Испытания на противогрибковую активность осуществлялись на кафедре микробиологии ПГФА доцентом, к.ф.н., Новиковой В. В.

Изучение противовоспалительной и анальгетической активности проводилось на кафедре фармакологии ПГФА старшим преподавателем, к.ф.н Гольдштейном А. Г. под руководством профессора, д.ф.н., Яковлева И. Б.

Исследование антигипоксической, ноотропной активности, а также острой токсичности проводилось самостоятельно на кафедре фармакологии ПГФА под руководством ассистента, к.б.н. Аликиной Н. А.

4.1. Антимикробная активность

Антимикробная активность полученных соединений определяли в отношении фармакопейных штаммов: Гр.+ *E.Coli* и Гр.- *St.aureus* методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне (МПБ) [161].

Данный раствор готовят по следующей методике: 50 мг исследуемого вещества растворяют в 5 мл диметилсульфоксида. К 1 мл полученного раствора (1:100) добавляют 4 мл МПБ (рН=7,0) и готовят ряд серийных разведений с двукратно уменьшающейся концентрацией.

Бактериальную культуру выращивают в пробирках на мясопептонном агаре. Через 18-20 часов производят смыв культуры изотоническим раствором хлорида натрия и готовят разведение с концентрацией 500 млн. микробных клеток в 1 мл смыва по бактериальному стандарту.

Рабочий раствор готовят разведением полученной взвеси в 100 раз стерильным МПБ. 0,1 мл этого раствора (концентрация 5 млн. микробных клеток на 1 мл) вносят в серии разведений исследуемого вещества. В результате бактериальная нагрузка составила 250 тыс. микробных единиц на 1 мл. раствора.

Результаты фиксируются после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36-37⁰С. Регистрируется наличие или торможение роста бактериальных культур под воздействием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК, мкг/мл) вещества, которая тормозит рост бактериальных культур. Последний образец с задержкой роста (прозрачный МПБ) соответствует МПК вещества для данного штамма.

В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин.

Антимикробная активность исследована у 67-ми соединений (табл. 27-32)

По результатам испытаний можно заключить, что некоторые соединения из ряда 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов проявляют антибактериальную активность на уровне диоксидина - препарата сравнения (МПК 500 мкг/мл к *St. aureus* и 31 мкг/мл к *E. Coli*), а из ряда 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов превосходят по активности диоксидин. Можно заключить, что замена гидроксиалкильного фрагмента в 1 положении гетероцикла на этилгексильный увеличивают силу антимикробной активности.

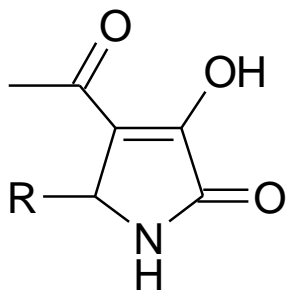
Также установлено, что по отношению к золотистому стафилококку подавляющая активность соединений выше, чем по отношению к кишечной палочке.

Зависимость силы антимикробной активности от заместителя в 4 и 5 положении гетероцикла выявить не удалось. Наименьшую активность показали 3-гидроксипропил производные. Образование на их основе пирроло[3,4-с]-пиазол-6-онового цикла также не изменила эти показатели.

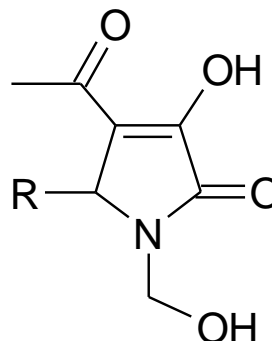
Относительно высокую активность по сравнению с другими соединениями проявляют вещества, содержащие в 5 положении радикалы фенила, 4-гидроксифенила, 4-метоксифенила, 4-хлорфенила, 4-нитрофенила и 2-пиридила.

Также увеличенную активность, по сравнению с исходными 3-гидрокси-3-пирролин-2-онами, показали их аминопроизводные.

Антимикробная активность 1Н- и 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I а, г-е; II а, в-е).



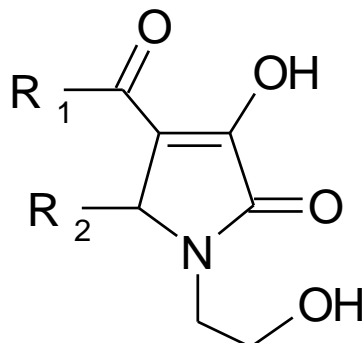
I а, г-е



II а, в-е

№ соединения	R	МПК, мкг/мл	
		<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
I а	Ph	500	500
I г	4-FC ₆ H ₄	1000	1000
I д	4-NO ₂ C ₆ H ₄	500	500
I е	2-Py	1000	1000
II а	Ph	1000	1000
II в	4-BrC ₆ H ₄	>1000	>1000
II г	4-FC ₆ H ₄	1000	1000
II д	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
II е	2-Py	500	500
Диоксидин		63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)		500	31

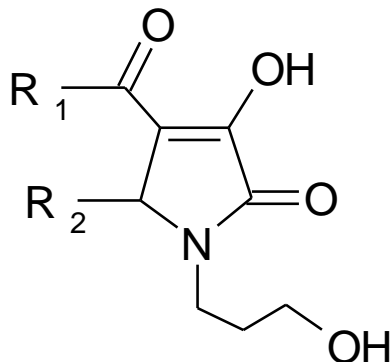
Антимикробная активность 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-и, IV а-я, V а-д)



№ соединения	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
1	2	3	4	5
III а	Me	Ph	1000	1000
III б	Me	4-MeOC ₆ H ₄	1000	1000
III в	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1000	1000
III д	Me	4-ClC ₆ H ₄	1000	1000
III ж	Me	2-FC ₆ H ₄	1000	1000
III з	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	500	1000
III и	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
IV а	Ph	Ph	1000	1000
IV б	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	1000	1000
IV в	Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1000	1000
IV г	Ph	4-BrC ₆ H ₄	1000	1000
IV д	Ph	4-ClC ₆ H ₄	1000	1000

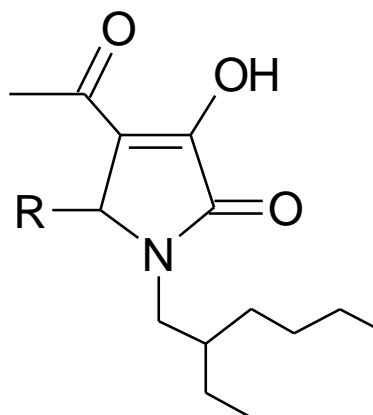
1	2	3	4	5
IV е	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
IV ж	p-Tol	Ph	500	1000
IV з	p-Tol	4-HOC ₆ H ₄	1000	1000
IV и	p-Tol	4-MeOC ₆ H ₄	500	1000
IV к	p-Tol	4-ClC ₆ H ₄	500	1000
IV т	4-BrC ₆ H ₄	Ph	1000	1000
IV у	4-BrC ₆ H ₄	p-Tol	1000	1000
IV ф	4-BrC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1000	1000
IV х	4-BrC ₆ H ₄	3,4-(OCH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	1000	1000
IV ч	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Ph	1000	1000
IV ш	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeOC ₆ H ₄	500	1000
IV щ	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-ClC ₆ H ₄	1000	н. а.
V а	PhCHCH	p-Tol	1000	н. а.
V б	PhCHCH	4-ClC ₆ H ₄	1000	1000
V в	PhCHCH	3-FC ₆ H ₄	1000	1000
V г	PhCHCH	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
V д	PhCHCH	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
Диоксидин			63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)			500	31

Антимикробная активность 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VI д-к).



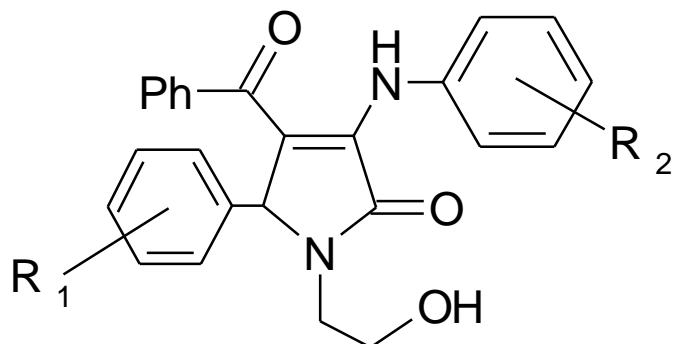
№ соединения	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
VI д	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOCOC ₆ H ₄	н. а.	1000
VI е	4-MeOC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	н. а.	1000
VI ж	4-MeOC ₆ H ₄	2-Py	н. а.	1000
VI и	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	2-Py	1000	1000
VI к	4-FC ₆ H ₄	2-Py	1000	1000
Диоксидин			63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)			500	31

Антимикробная активность 1-(2-этилгексил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (VIII а-м).



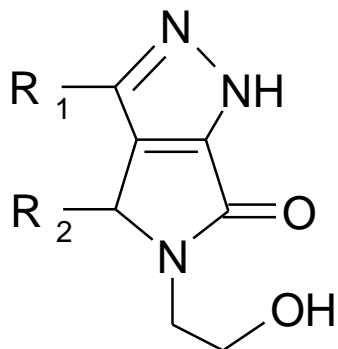
№ соединения	R	МПК, мкг/мл	
		<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
VIII а	Ph	н. а.	1000
VIII б	p-Tol	н. а.	н. а.
VIII в	4-НОС ₆ Н ₄	250	250
VIII г	3-НОС ₆ Н ₄	500	250
VIII д	4-MeOC ₆ Н ₄	500	250
VIII е	3,4-(MeO) ₂ C ₆ Н ₃	1000	1000
VIII ж	4-BrC ₆ Н ₄	1000	1000
VIII з	4-ClC ₆ Н ₄	1000	1000
VIII и	4-FC ₆ Н ₄	1000	1000
VIII к	2-FC ₆ Н ₄	н. а.	н. а.
VIII л	2-NO ₂ C ₆ Н ₄	н. а.	н. а.
VIII м	3-Py	250	250
Диоксидин		63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)		500	31

Антимикробная активность 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-арил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов (XII а-ж).

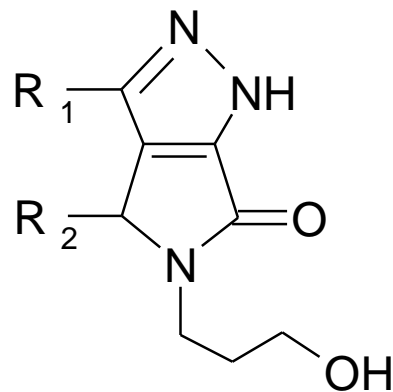


Соединение	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
XII а	H	H	н. а.	н. а.
XII б	4-MeO	3-Br	1000	н. а.
XII в	4-MeO	4-F	500	1000
XII г	4-MeO	2-NO ₂	н. а.	1000
XII д	4-Cl	4-Cl	500	1000
XII е	4-Cl	3-Cl	1000	500
XII ж	4-Cl	2,6-Cl ₂	500	1000
Диоксидин			63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)			500	31

Антимикробная активность 4-арил(2-гетероил)-5-гидроксиалкил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов (XV а, б; XVI г, д).



XV а, б



XVI г, д

Соединение	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. Coli</i>
XV а	Me	Ph	1000	1000
XV б	Ph	Ph	1000	1000
XVI г	4-FC ₆ H ₄	2-Py	1000	1000
XVI д	2-тиенил	2-ClC ₆ H ₄	н. а.	н. а.
Диоксидин			63-1000	4-63
Диоксидин (опыт)			500	31

4.2. Противогрибковая активность

Противогрибковая активность выбранных соединений определяли в отношении фармакопейных штаммов: *C.albicans* методом двукратных серийных разведений раствора исследуемых веществ в жидкой среде Сабуро [161].

Методика приготовления данного раствора: 50 мг изучаемого соединения растворяют в 5 мл диметилсульфоксида. К 1 мл полученного раствора (1:100) добавляют 4 мл жидкой среды Сабуро и готовят ряд серийных разведений с двукратно уменьшающейся концентрацией.

Культуру грибка выращивают в пробирках на плотной среде Сабуро. Через 18-20 часов производят смыв культуры изотоническим раствором хлорида натрия и готовят разведение с концентрацией 500 млн. грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту.

Рабочий раствор приготавливают разведением полученной взвеси грибка в 100 раз стерильной жидкой средой Сабуро. 0,1 мл этого раствора (концентрация 5 млн. грибковых тел на 1 мл) вносят в серии разведений исследуемого вещества. Таким образом нагрузка составила 250 тыс. грибковых тел на 1 мл. раствора.

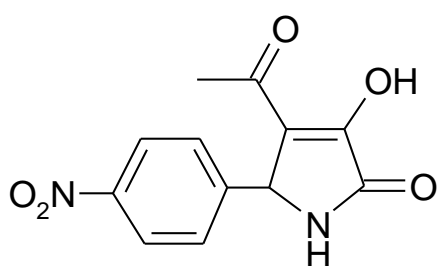
Результаты фиксируются спустя 18-20 часов выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 25⁰С. Регистрируется наличие или отсутствие роста грибковой культуры под воздействием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК, мкг/мл) вещества, которая тормозит рост тест-гриба. Последний образец с задержкой роста (прозрачный раствор жидкой среды Сабуро) соответствует МПК вещества для данного штамма.

В качестве препаратов сравнения использовали флуконазол [168].

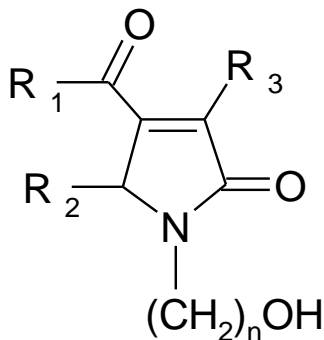
Антимикробная активность исследована у 10-и представителей различных рядов синтезированных соединений, обладающих при этом наибольшей антимикробной активностью (табл. 33).

Проведенные испытания показали, что выбранные вещества обладают низкой противогрибковой активностью.

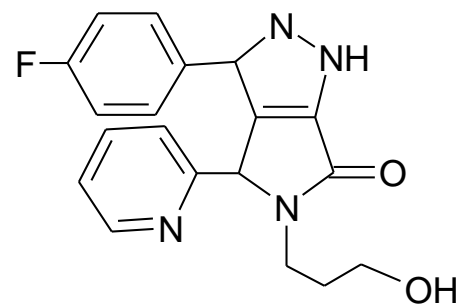
Противогрибковая активность 1Н- и 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I д, II а, III з, IV к, ш, V б, VI н), 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-амино-3-пирролин-2-онов (XII д, XIV а), 3-(4-фторфенил)-4-(2-пиридил)-5-(3-гидроксипропил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-она (XVI г).



I д



II а, III з, IV к, ш, V б, VI н, XII д, XIV а



XVI г

№ соединения	n	R ₁	R ₂	R ₃	МПК, мкг/мл <i>C.albicans</i>
I д	-	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OH	500
II а	1	Me	Ph	OH	500
III з	2	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OH	250
IV к	2	p-Tol	4-ClC ₆ H ₄	OH	500
IV ш	2	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeOC ₆ H ₄	OH	250
V б	2	PhCHCH	4-ClC ₆ H ₄	OH	500
VI н	3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Py	OH	500
XII д	2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl-4	250
XIV а	2	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	NH ₂	250
XVI г	3	4-FC ₆ H ₄	2-Py	-	500
Флуконазол					8-32

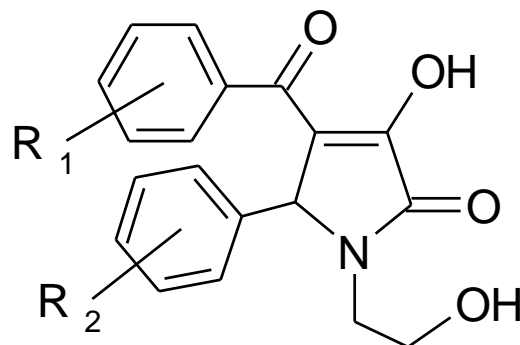
4.3. Противовоспалительная активность

Противовоспалительную активность изучали по модели каррагенинового отека на белых нелинейных крысах массой 200 – 250 гр [155]. Изучаемые соединения в дозе 50 мг/кг вводили внутривентрально в виде водной суспензии, стабилизированной твином-80 за 1 час до моделирования отека. В контрольной серии крысам вводили эквивалентное количество растворителя. Острую воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением 0,1 мл 1% раствора каррагенина. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг [7,63]. Объем конечности у крыс измеряли онкометрически до и через 1, 3 и 5 часов после инъекции флогогена. Противовоспалительный эффект оценивали по увеличению торможения отека конечности, выражаемого в процентном отношении к контролю [156]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием доверительного коэффициента Стьюдента (t) [157].

Были исследованы 6 соединений из ряда 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV м-с). Все соединения проявили влияние на уменьшение объема воспалённой конечности через 3 и 5 часов. Через 1 час противовоспалительное действие оказывали 3 соединения. Наибольший антифлогистический эффект на протяжении всего эксперимента проявило соединение IV р, при этом противовоспалительное действие вещества через 1 час после инъекции каррагенина превзошло действие диклофенака. Результаты исследования представлены в таблице 34.

Анализ результатов исследования соединений (IV м-с) в зависимости от их структуры показал, что на проявление противовоспалительной активности оказывают влияние заместители арильным и ароильным фрагментах. Выраженное действие проявили соединения, содержащие в своей структуре метокси- и этоксигруппы преимущественно в пара-положении в 5-арильном и 4-ароильном заместителе 3-гидрокси-3-пирролин-2-она (IV р, IV н). На основании полученных результатов можно сделать вывод о перспективности поиска новых противовоспалительных средств среди соединений данного ряда.

Противовоспалительная активность 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV м-с).



Соединение	R ₁	R ₂	Доза мг/кг, в/б	% Прироста объема стопы			% Торможения каррагенинового отека		
				1 ч.	3 ч.	5 ч.	1 ч.	3 ч.	5 ч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль				35,7 ± 4,4	76,1 ± 6,9	119,6 ± 11,8			
IV м	3,4-(MeO) ₂	4-НО	50	40,6 ± 5,9	70,3 ± 4,6	96,1 ± 5,7	-13,9	7,7	19,6
IV н	3,4-(MeO) ₂	4-MeO	50	31,9 ± 5,3	63,0 ± 3,8	88,5 ± 2,6	10,7	17,3	26,0 *
IV о	4-EtO	H	50	30,6 ± 4,3	67,2 ± 6,3	97,4 ± 9,9	14,2	11,7	18,6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IV п	4-EtO	4-НО	50	37,9 ± 5,6	73,9 ± 5,9	103,9 ± 5,7	-6,2	2,9	13,1
IV р	4-EtO	4-MeO	50	24,2 ± 2,4	59,0 ± 4,0	87,7 ± 6,4	32,2 *	22,4 *	26,7 *
IV с	4-EtO	4-F	50	34,3 ± 8,6	63,6 ± 11,4	88,4 ± 14,9	3,8	16,4	26,1
Диклофенак натрия			10				22,3	29,0	38,7

* достоверность отличий по сравнению с контролем $p < 0,05$

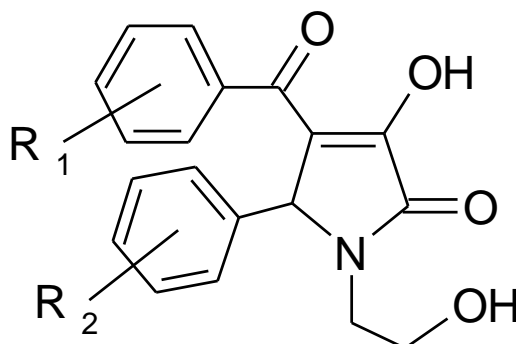
4.4. Анальгетическая активность

Анальгетическая активность полученных веществ исследовалась при помощи теста корчей, вызванных уксусной кислотой (метод «уксусных корчей») [161]. Эксперимент проводился на нелинейных белых мышах массой 20-30 грамм. Изучаемое соединение вводилось внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг в виде 2% крахмальной слизи. Через 30 минут тем же мышам внутрибрюшинно вводили 0,75% уксусную кислоту из расчета 0,1 мл. на 10 гр. массы животного. Уксусная кислота раздражает серозные оболочки, вызывая у мышей сокращение абдоминальной мускулатуры [161]. Число корчей регистрировалось в течении 10 минут с момента введения уксусной кислоты для каждого животного и служило показателем болевой чувствительности. Анальгетический эффект оценивался по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Результаты сравнивали с действием диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг [169]. Статистическая обработка данных проводили с использованием доверительного коэффициента Стьюдента (t) [157].

Были исследованы 6 соединений из ряда 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV м-с). Все соединения превзошли анальгетическое действие диклофенака. Соединения IV п, IV н, IV с показали торможение корчей на уровне 38,5 - 44,2 %. Наибольшую активность проявило соединение IV с, содержащее в своей структуре этоксигруппу в пара-положении в 4-бензоильном заместителе и пара-фтор в 4-фенильном заместителе 3-гидрокси-3-пирролин-2-она. Результаты исследования представлены в таблице 35.

Данные, полученные в ходе эксперимента, показали, что изучаемые вещества обладают анальгетической активностью, превосходящим действие диклофенака натрия.

Анальгетическая активность 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV м-с).



Соединение	R ₁	R ₂	Доза мг/кг, в/б	Количество корчей	Торможение корчей %*
Контроль				10,4 ± 1,2	
IV м	3,4-(MeO) ₂	4-НО	25	7,2 ± 0,6	30,8
IV н	3,4-(MeO) ₂	4-MeO	25	6,2 ± 1,0	40,4
IV о	4-EtO	H	25	7,2 ± 0,8	30,8
IV п	4-EtO	4-НО	25	6,4 ± 1,8	38,5
IV р	4-EtO	4-MeO	25	7,6 ± 1,2	26,9
IV с	4-EtO	4-F	25	5,8 ± 0,8	44,2
Диклофенак натрия			10		20,8

* достоверность отличий по сравнению с контролем p<0,05

4.5. Антигипоксическая активность

Изучение и создание наиболее эффективных средств энергетической коррекции в ситуациях острого дефицита кислорода являются одной из важнейших задач современной фармакологии. Структурное сходство с пирацетамом, наличие пиррольных фрагментов в структуре цитохрома С [158], а также возрастающая потребность в разработке новых антигипоксантах [154] позволили предположить наличие у 1-гидроксиалкил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Нами был проведен предварительный скрининг синтезированных соединений (I-XVII) по онлайн системе PASS (Prediction of Activity Spectra) на сайте <http://pharmaexpert.ru/passonline/>, прогнозирующей спектр фармакологической активности у исследуемого вещества. Анализу были подвергнуты 76 соединений, представляющие все классы синтезированных веществ (I-XVII). У 66 соединений была предсказана антигипоксическая активность (при оценке вероятности наличия $P_a > 0,4$), причем у 23 соединений из них антигипоксический эффект был указан как основной (оценка вероятности наличия $P_a > 0,7$). Данная группа соединений являлась наибольшей по численности и силе фармакологического эффекта. На основании предыдущих исследований антигипоксической активности, а также наличия алкоксигрупп у триметазина, убихинона и идебенона [22, 32, 159, 160], из этой группы нами были выбраны 6 соединений, представляющие исходные классы 1-гидроксиалкил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Данные вещества подвергнуты испытаниям на антигипоксическую активность.

Исследование проводилось на мышах массой 20-35 грамм с использованием двух моделей гипоксии разного генеза [161].

При изучении антигипоксической активности по методу нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночной» гипоксии) [161] мышам одинакового веса (разница не более 2-х грамм на одну серию) внутрибрюшинно однократно вводили изучаемое соединение с 2% крахмальной смесью в дозе 200 мг на 1 кг.

Через 40 минут животных помещали поодиночке в герметически закрываемые банки объемом 200 см³. Регистрировали время выживания (резервное время) мышей. Контрольное испытание проводилась при введении 0,25 мл 2% крахмальной смеси при тех же условиях. Действие веществ сравнивали с пирацетамом (производства ОАО «Биосинтез», Россия, г. Пенза) в дозе 200 и 500 мг на 1 кг.

По методике гемической гипоксии [161] мышам одинакового веса подкожно однократно вводили изучаемое соединение с 2% крахмальной смесью в дозе 200 мг на 1 кг. Через 50 минут животным однократно подкожно вводили нитрит натрия в дозе 300 мг/кг. Регистрировали время выживания (резервное время) мышей, а также количество выживших и погибших животных (%). Контрольное испытание проводилась при введении 0,25 мл 2% крахмальной смеси при тех же условиях. Действие веществ сравнивали с пирацетамом в дозе 500 мг на 1 кг.

Полученные данные статистически обработали с использованием доверительного коэффициента Стьюдента (t) [157]. Результаты представлены в таблице 36.

По методике нормобарической гипоксии выраженную антигипоксическую активность показали 5 соединений, причем у соединений VI о, VII б она сопоставима по своей силе с действием пирацетама в дозе 200 мг/кг, а у 3-х соединений VI а, VI г, VI д - с действием пирацетама в дозе 500 мг/кг.

По методике гемической гипоксии у последних 3-х соединений антигипоксические свойства подтвердились. У соединения VI а антигипоксическая активность проявилась на уровне действия пирацетама в дозе 500 мг/кг, а у веществ VI г и VI д превзошли действие пирацетама в дозе 500 мг/кг. Соединение VI д единственное, при котором выжили животные (смертность 80 %, в остальных случаях 100%).

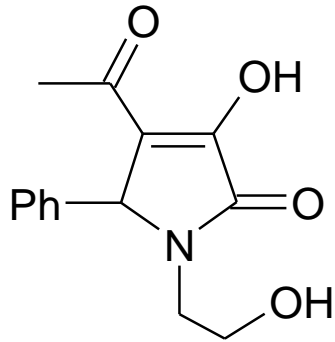
Наиболее сильный антигипоксикант – соединение VI г сохраняет высокий уровень антигипоксического эффекта и в дозе 100 мг/кг, что является его оптимальным значением дозы-эффекта. При дозировке 50 мг на 1 кг

антигипоксическое действие соединения снижается. По методу «скользящей средней» Прозоровского В. Б. определено значение ED_{50} , составившее 83 мг/кг [162].

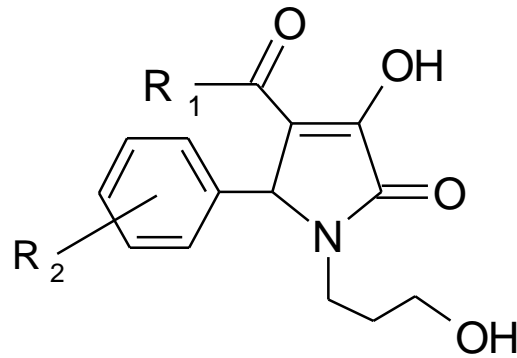
Проведенный эксперимент подтвердил предположения, полученные на основе предыдущих исследований антигипоксической активности и прогноза онлайн системы PASS. Также были выявлены некоторые закономерности структуры-действия у изученных соединений. В структуре трех наиболее активных веществ в параположении 5-ароильного и 4-арильного заместителя имеется метоксигруппа, причем все соединения принадлежат к ряду 1-(3-гидроксипропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Введение в 1-е положение 2-гидроксипропильного заместителя заметно снижает антигипоксическое действие, а при наличии 1-(2-гидроксиэтильного) фрагмента при атоме азота антигипоксическая активность снижается до уровня контроля.

Таким образом результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о хорошей перспективе дальнейшего изучения антигипоксической активности у 1-(3-гидроксипропил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Соединение VI г рекомендовано для дальнейшего изучения в данном аспекте.

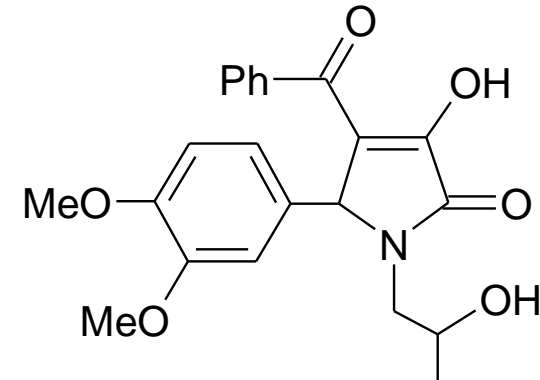
Антигипоксическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IIIa, VIa, г, д, о, VIIб).



IIIa



VI a, г, д, о



VII б

Соединение	R ₁	R ₂	Доза мг/кг, в/б	Нормобарическая гипоксия	Гемическая гипоксия (с NaNO ₃)	
				Время выживания, мин	Время выживания, мин	% Смертности
1	2	3	4	5	6	7
Контроль (2 % крахмальная смесь)				21,2 ± 0,7	20,8 ± 2,3	100
III a	Me	H	200	22,2 ± 2,2		
VI a	Ph	4-MeO	200	34,2 ± 0,4 ****	30,8 ± 7,6	100

1	2	3	4	5	6	7
VI г	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeO	200	37,2 ± 4,4 ***	37,8 ± 9,6	100
			100	36,0 ± 2,2 ****		
			50	26,4 ± 2,7 *		
VI д	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOCO	200	35,4 ± 3,6 ***	34,5 ± 11,1 *	80
VI о	2-тиенил	3-MeO-4-НО	200	29,0 ± 1,5 ****		
VII б	Ph	3,4-(MeO) ₂	200	27,8 ± 4,4		
Пирацетам			200	24,2 ± 1,9		
			500	38,3 ± 1,8 ****	31,8 ± 2,8 **	100

* достоверность отличий по сравнению с контролем *p<0,05, **p<0,02, ***p<0,002, ****p<0,001

4.5. Ноотропная активность

Способность улучшать процессы обучения и памяти, когнитивные, интеллектуальные функции характерно для препаратов 2-пирролидоновой группы (пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, фонтурацетам и др.). Структурное сходство этих соединений с синтезированными 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онами, позволило предположить наличие ноотропной активности и у полученных веществ.

Испытаниям были подвергнуты 4 соединения. 3 соединения ряда 1-(3-гидроксипропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (VI а, д, г), показавшие наибольший антигипоксический эффект и близкое к ним по структуре соединение III б ряда 1-(2-гидроксиэтил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она.

Влияние на высшие интегральные функции мозга изучалось на модели УРПИ (условного рефлекса пассивного избегания). Выработка УРПИ основана на врожденном стремлении мышей и крыс к ограниченному замкнутому пространству («норковый» рефлекс) [161].

Выработка и воспроизведение УРПИ осуществлялось в экспериментальной установке, состоящей из большой, светлой камеры с белыми стенками (светлый отсек) размером 37 x 29 x 30 см, освещенной лампой мощность 60 Вт, и маленькой, темной камеры с черными стенками (темный отсек, «опасное» отделение) размером 22 x 13 x 14 см с электродным полом. Электродный пол был выполнен в виде печатной платы (пластины из диэлектрика), на которой сформирован электропроводящий рисунок из чередующихся фаз. Контакты платы подсоединены к амперметру. Темный отсек сообщен со светлым отверстием в перегородке размером 7 x 7 см.

Испытания проводились на крысах массой 150-250 гр., предварительно протестированных на наличие норкового рефлекса. В первый день крыса помещалась в центр светлой камеры хвостом к перегородке с отверстием и в течении 3-х минут переходила в темный отсек. Переходом считалось перемещение всех 4-х лап животного. Фиксировалось латентное время пребывания животного в светлом отсеке.

Сразу после этого отверстие в перегородке закрывалось и через электродный пол наносилось электроболевое раздражение в виде 3-х ударов тока силой 0,5 мА и по 0,5 сек каждое («обучение»). На 3-й раз отверстие открывалось, крыса выбегала в светлый отсек и извлекалась из установки.

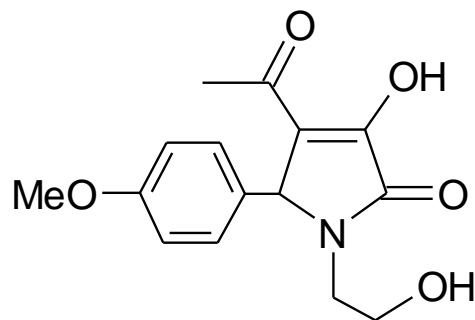
На следующий день (через 23 часа 20 минут) крысе внутрибрюшинно однократно вводилось вещество с 2 % крахмальной смесью в дозе 200 мг на 1 кг. Через 40 минут животных повторно помещали в светлый отсек установки для воспроизведения приобретенного навыка избегания. Данная схема введения вещества позволяет оценить влияние соединения на определенный этап формирования памятного следа - процесс извлечения информации [166]. Фиксировался % крыс повторно зашедших в темный отсек, латентное время пребывания в светлой камере и разница во времени пребывания в светлом отсеке между первым и вторым днем. Контрольное испытание проводилась при введении 0,5 – 1,5 мл 2% крахмальной смеси при тех же условиях. В качестве эталона сравнения использовали пирацетам (производства ОАО «Биосинтез», Россия, г. Пенза) в дозе 500 мг на 1 кг. Полученные данные статистически обработали с использованием доверительного коэффициента Стьюдента (t) [157].

Согласно полученным данным в ходе эксперимента выраженную антимнемостическую активность, значительно превосходящую действие эталона, показали все 4 определяемых соединения. Результаты представлены в таблице 37.

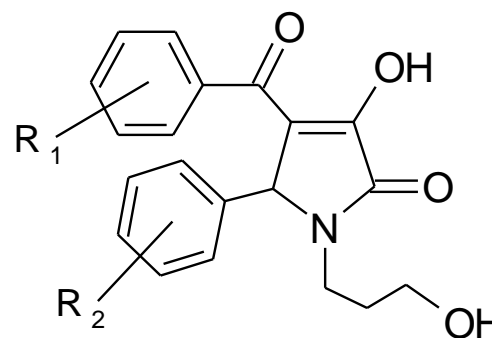
Сила ноотропной активности увеличивается при наличии метоксигруппы в 5-арильном или 4-ацильном заместителе 3-гидрокси-3-пирролин-2-она. Так 3 наиболее активных соединения (VI г, VI а, III б) содержат метоксигруппу в пара-положении 5-арильного заместителя, а в ряду 4-ацильных заместителей активность снижается от 4-метоксибензоильного (VI г) к ацетильному (III б) фрагменту. Наиболее сильную активность проявили соединения VI г и VI а, содержащие 3-гидроксипропильный остаток в 1 положении гетероцикла (0 % крыс повторно зашедших в темный отсек). Таким образом поиск новых ноотропных соединений среди 1-(3-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов является перспективным.

Таблица 37

Ноотропная активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III б, VI а, г, д).



III б



VI а, г, д

Соединение	R ₁	R ₂	Доза мг/кг, в/б	День 1		День 2		Разница во времени, Δt, сек
				Время пребывания в светлом отсеке (латентный период), сек.	% крыс зашедших в темный отсек	Время пребывания в светлом отсеке (латентный период), сек.	% крыс повторно зашедших в темный отсек	
Контроль (2 % крахмальная смесь)				61,0	100	94,5	75	41,7 ± 15,9
III б	-	4-MeO	200	42,8	100	174,0	25	131,3 ± 23,9 **
VI а	H	4-MeO	200	44,8	100	180,0	0	135,3 ± 16,7 ***
VI г	4-MeO	4-MeO	200	9,0	100	180,0	0	171,0 ± 5,1 ***
VI д	4-MeO	4-MeOCO	200	71,5	100	180,0	25	108,5 ± 33,6 *
Пирацетам			500	47,3	100	145,0	50	97,8 ± 34,1

достоверность отличий по сравнению с контролем *p<0,05, **p<0,002, ***p<0,001

4.7. Острая токсичность

Острую токсичность определяли на нелинейных белых мышах массой 20-25 гр. по экспресс-методу Прозоровского В. Б. [162]. Каждое соединения вводили внутривенно в 0,5 мл 2% крахмальной смеси в трех дозах: 2000, 1500 и 1000 мг/кг. На каждую дозу брали по 3 мыши. Количество погибших мышей отслеживали в течении трех суток с момента инъекции. Определяли величину ЛД₅₀.

Проведенные исследования показали, что изучаемые соединения относятся к 5-му классу токсичности и являются по классификации Сидорова К. К. практически нетоксичными соединениями [163].

Таблица 38

Острая токсичность соединений VI а, г, д

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг, в/б	Степень токсичности по Сидорову К. К.
VI а	1500	практически нетоксично
VI г	>2000	практически нетоксично
VI д	>2000	практически нетоксично
Диклофенак натрия [169]	74	умеренно токсично
Пирацетам [168]	>8000	относительно безвредно

Выводы

1. Разработаны общие методики синтеза 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и аминспирта.

2. Разработана препаративная методика синтеза ранее неизвестных 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе реакции формальдегида и 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов. Последние были получены трехкомпонентной реакцией метилового эфира ацилпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и ацетата аммония.

3. Установлено, что при взаимодействии 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с моноклеофильными реагентами направление нуклеофильной атаки зависит от характера заместителя в 4-м положении гетероцикла. Так при взаимодействии 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с ацетатом аммония реакция идет по карбонильной группе ацетильного фрагмента с образованием 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-аминоэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она, тогда как реакция 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с 1-пропиламином протекает по 3-му положению гетероцикла с образованием 1-(2-гидроксиэтил)-4-бензоил-5-фенил-3-этиламино-3-пирролин-2-она.

4. При кипячении 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с анилилином или его производным образуются соответствующие 3-ариламинозамещенные 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-пирролин-2-оны.

5. При использовании в качестве исходного соединения 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она в реакции с *n*-толуидином атака ароматического амина переносится на карбонильную группу боковой цепи с образованием 1-(2-гидроксиэтил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она.

6. При взаимодействии 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами в ледяной уксусной кислоте обнаружена возможность ацилирования гидроксипропильного фрагмента. Так 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он в реакции с анилином в ледяной уксусной кислоте образует 1-(3-ацетоксипропил)-4-фениламиноэтилиден-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он. Без добавления ароматического амина при тех же условиях были получены 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. В среде диоксана 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны с *n*-толиламином образуют неацилированные 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-*n*-толиламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны.

7. Сплавление эквивалентных количеств 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с мочевиной при температуре 180-190⁰С протекает как аминирование по 3-му положению с образованием 1-(2-гидроксиэтил)-4-фторбензоил-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-она.

8. При кипячении 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в ледяной уксусной кислоте были выделены конденсированные системы 3-ацил-4-арил(2-гетероил)-5-(3-гидроксиалкил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]-пиразол-6-оны.

9. При взаимодействии 1-(3-гидроксипропил)-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидами анисовой, никотиновой и изоникотиновой кислот реакция идет по карбонильной группе ацетильного фрагмента с образованием 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-(4-метоксифенил(3-,4-пиридил)-карбонилгидрозид)-этилиден))-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

10. Исследована биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, их аминокпроизводных и дигидропирроло[3,4-с]-пиазол-6-онов. У 67-ти соединений определена антимикробная активность, у 10-ти соединений – противогрибковая активность, 6 соединений исследованы на противовоспалительную и анальгетическую активность, 6 соединений на антигипоксическую активность, 4 соединения на ноотропную активность. У трех веществ определена острая токсичность.

11. Выявлены соединения с выраженной фармакологической активностью: 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-этоксибензоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (IV р) обладает противовоспалительным и анальгетическим действием превосходящим препарат сравнения – диклофенак натрия; 1-(3-гидроксипропил)-4-(4-метоксибензоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (VI г), 1-(3-гидроксипропил)-4-(4-метоксибензоил)-5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (VI д) и 1-(3-гидроксипропил)-4-бензоил-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (VI а) проявили выраженную антигипоксическую и ноотропную активность значительно превосходящую действие пиацетама. Определение у этих трех соединений острой токсичности показало, что они относятся к классу практически нетоксичных веществ.

12. Выявлены закономерности фармакологической активности синтезированных соединений от их структуры. Наличие алкоксигрупп, особенно метоксигруппы в пара-положении, в бензоильном и фенильном фрагменте ведут к увеличению как противовоспалительной и анальгетической, так и антигипоксической и ноотропной активности. Наибольшую антигипоксическую и ноотропную активность показали 1-(3-гидроксипропильные) производные, введение 1-(2-гидроксиэтильного) или 1-(2-гидроксипропильного) заместителя 3-гидрокси-3-пирролин-2-она ведет к снижению данных эффектов.

Рекомендации

1. 1-(2-Гидроксиэтил)-4-(4-этоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (IV p), обладающий противовоспалительным и анальгетическим действием, превосходящим препарат сравнения – диклофенак натрия, рекомендован для дальнейшего углубленного исследования в данном направлении.

2. 1-(3-Гидроксипропил)-4-(4-метоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (VI г), проявляющий выраженную антигипоксическую и ноотропную активность, значительно превышающую эталон сравнения - пирацетам, и обладающий низкой токсичностью, рекомендован для дальнейшего углубленного изучения в данном аспекте.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2010. - С. 116, 214, 556, 616, 788.
2. Кольман Я. К., Рем. Г. Наглядная биохимия: справочное пособие. - М.: Мир, 2000. - С. 409.
3. Shiff, R. / R. Shiff, C. Bertini // Ber. 1897. - Bd. 30 - S. 601 - 604
4. Shan, R. J. Studies in the reactions of ketoacids / R. J. Shan, J. R. Merchant // Current science. - 1958. - Vol. 27, № 11. - P. 441 - 442.
5. Misani, F. Further experiments in the quinoline group / F. Misani, M. T. Bogert // Journ. Org. Chem. - 1945. - Vol. 10. - P. 458 - 463.
6. Minchilli, M. Derivatives of 8-chloroquinolin // Atti link. - 1948. - Vol. 6. - P. 511-526.
7. Гейн, Л. Ф. Синтез, химические свойства и биологическая активность 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Л. Ф. Гейн. - Пермь, 2009. - 51 с.
8. Merchant, J. R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / J. R. Merchant, R. J. Shan, R. M. Bhandarkar // Rec. Trav. Chim. - 1962. - Vol. 81, № 2. - P. 131-143.
9. Андрейчиков, Ю. С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Синтез 4-арил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-диононов и их взаимодействие с аминами и гидразингидратом / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 8. - С. 1749 - 1756.
10. Андрейчиков, Ю. С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 4-арилсульфонил-1-арил-5-фенилтетрагидропиррол-2,3-диононов 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.

11. Андрейчиков, Ю. С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1,4-дизамещенных 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионов на основе взаимодействия диэтоксалилацетона с азометинами / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина [и др.] // Журн. органич. химии. - 1989. - Т. 25, вып. 12. - С. 2494-2500.

12. Андрейчиков, Ю. С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и 1,3-сигматропная перегруппировка 1,5-диарил-3-фенилметокси-4-этоксикарбонил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских // Химия гетероцикл. соединений. - 1990. - № 6. - С. 753-757.

13. Merchant, J. R. Synthesis and reactions of some pyrrolidine-2,3-diones and pyrrolidine-2,3,5-triones / J. R. Merchant, R. M. Bhandarkar // Journ Indian. Chem. Soc. - 1963. - Vol. 40, № 5. - P. 353-358.

14. 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 [и др.] // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 4. - С. 697 - 698.

15. Merchant, J. R. Synthesis and reactions of 2,3-pyrrolidinedione derivates / J. R. Merchant, V. Srinivasan // Rec. Trav. Chim. - 1962. - Vol. 81, № 2. - P. 144 - 155.

16. Гейн, В. Л. Синтез и фармакологическая активность 1-замещенных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1998. - Т. 32, №9. - С. 23 - 25.

17. Гейн, В. Л. Новый способ связывания и идентификации аминокислот в биологических жидкостях / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева // Тез. докл. науч. сессии ПГМА - Пермь, 1996. - С. 60.

18. Гейн В. Л., Гейн Л. Ф., Порсева Н. Ю. [и др.]. 80 Лет фармацевтическому образованию и науке на Урале: Итоги и перспективы. / Материалы конф. - Пермь, 1998. - С. 77 - 79.

19. Гейн, В. Л. Синтез, геометрическое и электронное строение 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов и их взаимодействие с ариламинами / В.

Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Э. Н. Безматерных [и др.] // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70, вып. 10. - С. 1737 - 1742.

20. Гейн, В. Л. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов / В. Л. Гейн, В. В. Юшков, Н. Н. Касимова [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2005. - Т. 39, № 9. - С. 33 - 36.

21. Гейн В. Л., Юшков В. В., Касимова Н. Н. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2007. - Т. 41, № 7. - С. 25 - 29.

22. 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: дис. ... канд. фармац. наук / А. А. Бобылева. - Пермь, 2012. - 177 с.

23. Михалев, В. А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ацил-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фармац. наук / В. А. Михалев. - Пермь, 2007. - 164 с.

24. Гейн В. Л., Бобылева А. А., Левандовская Е. Б. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2007. - Т. 41, № 7. - С. 25 - 29.

25. Гейн В. Л., Михалев В. А., Касимова Н. Н. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2007. - Т. 41, № 4. - С. 30

26. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 1,5-диарил-2-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-диононов с 2-аминопиридином / В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских, Э. В. Воронина // Химия гетероцикл. соединений. - 1992. - № 1. - С. 32 - 36.

27. Baldwin, G.E. Lactamanalogs of penicillanic and carbopenicillanic acids / G.E. Baldwin, M. F. Chan, C. Callacher [et al.] // Tetrahedron. - 1984. - Vol. 10, № 21. - P. 4513 - 4523.

28. Гейн, В. Л. Взаимодействие α -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.

29. Гейн, В. Л. Образование 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-онов в реакции 2-кетоглутаровой кислоты с основаниями Шиффа / В. Л. Гейн, А. В. Попов, Ю. С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. - 1992. - Т. 62, вып. 7. - С. 1675 - 1677.

30. Gein, V. L. Synthesen und biologische Aktivität von 1,5-Diaryl-3-alkylamino-4-carboxymethyl-2,5-dihydropyrrol-2-onen und 1,5-Diaryl-4-carboxymethyl-tetrahydropyrrol-2,3-dionen / V. L. Gein, A. V. Popov, W. E. Kolla und N. A. Popova // Pharmazie. - 1993. - Bd. 48, H. 2.-S. 107 - 109.

31. Гейн, В. Л. Синтез и биологическая активность 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-онов и 1,5-диарил-4-карбоксиметил-тетрагидропиррол-2,3-дионов / В. Л. Гейн, А. В. Попов, В. Е. Колла [и др.] // Хим.- фармац. журн. - 1993. - № 5. - С. 42 - 45.

32. Марьясов, М. А. Тетрагидропиррол-2,3-дионы: монография / М. А. Марьясов, В. Л. Гейн. - Пермь: Перм. гос. фармац. акад., 2013. - С. 29

33. Bender, D. R. Rearrangement of pyruvates to malonates. Synthesis of β -lactams / D. R. Bender, L. F. Bjeldanes, D. R. Knapp [et al.] // J. Org. Chem. - 1975. - Vol. 40, №9. - P. 1264 - 1269.

34. Southwick, P. L. A study of some 2,3-dioxopyrrolidines and derived pyrrolidines / P. L. Southwick, E. P. Previc, L. Casanova [et al.] // Journ. Org. Chem. - 1956. - Vol. 21, № 9, - P. 1087 - 1095

35. Madhav, R. 2-Amino-4-aryl-6-(N-carboxyalkyl)-5H-pyrrolo[3,4-b]-pyrimidine-7(6H)-ones / R. Madhav, C. A. Snyder, P. L. Southwick // Journ. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 6. - P. 1231 - 1235.

36. Becket, A. H. Some pyrroline derivatives as potencial antiinflammatory agents / A. H. Becket, C. M. Lee, J. K. Syghen // Journ. Pharmacy and Pharmacol. - 1965. - Vol. 17, № 8. - P. 498 - 503.

37. Southwick, P. L. The condensation of oxalic esters with esters of alanine and N-substituted aminopropionicacides / P. L. Southwick., R. T. Crouch // Journ. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 75, № 14. - P. 3413 - 3417.

38. Southwick, P. L. A new synthesis of DL-vasicine and metoxyanalog / P. L. Southwick, J. Casanova // Journ. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 80, № 5. - P. 1168 - 1173.

39. Southwick P. L., Seivard L. L. // J. Am. Chem. Soc. - 1949. - Vol. 71, № 7. - P. 2532 - 2538.

40. 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 [и др.] // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 10. - С. 2208 - 2213.

41. Чиркова, М. В. Синтез, свойства и биологическая активность 5-замещенных 1-арилпирролидин-2,3-дионон и их производных; автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М. В. Чиркова. - Пермь, 2004. - 21 с.

42. Гейн, В. Л. Синтез и взаимодействие с оксалилхлоридом 1-арил-5-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионон и их 3-ариламинопроизводных / В. Л. В. Гейн, Е. В. Шумиловских, Э. В. Воронина [и др.] // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, вып. 8. - С. 1328 - 1331.

43. 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.

44. Southwick, P. L. Ends of 4-bromo- and 4-methyl-2,3-dioxopyrrolidines / P. L. Southwick, J.A. Vida // Journ. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 9. - P. 3075 - 3079.

45. 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.

46. Wasserman, H. H. Studies of 1,5-difeny 1-3-pyrrolidines and related compounds / H. H. Wasserman, R. C. Koch // Journ. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1. - P. 35 - 39.

47. Sano, T. Anovel erythinan and homoerythinan synthesis by tetra-n-butylammonium fluoride induced oxyvinil-1,3-s / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda [et al] // Tetracycles. - 1984. - Vol. 22, № 1. - P. 49 - 52.

48. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. 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.

49. Ruhemann, S. Studies an 1,4,5-triphenyl-2,3-dihydro-2,3-dioxopyrrolidine // Journ. Chem. Soc. - 1909. - Vol. 95. - P. 1603 - 1609.

50. Ruhemann, S. Diketodiphenylpyrroline and its analogs // Journ. Chem. Soc. - 1909. - Vol. 95. - P. 984 - 992

51. 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.

52. Tsuda, Y. Stereoselective total synthesis of alkaloid haemothamine / Y. Tsuda, K. Isobe // Journ. Chem. Soc. - 1971. - № 23. - P. 1555 - 1559.

53. Sano, T. Dioxopyrrolidines. Solvolytic behavior of 3-ethoxycarbonyl-2-phenylpirrolyne-4,5-diones in protic solvents / T. Sano, Y. Voriguchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. - 1985. - Vol. 33, № 1. - P. 110 - 120.

54. Андрейчиков, Ю. С. 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, А. Н. Масливец, Л. И. Смирнова [и др.] // Журн. органич. химии. - 1987. - Т. 23, вып. 7. - С. 1534 - 1543.

55. Андрейчиков, Ю. С. Синтезы енаминокарбонильных соединений на основе α -кетокислот / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, А. Н. Масливец // Тез. докл. I Урал. конф. «Енамины в органическом синтезе». - Пермь, 1986. - С. 18.

56. Андрейчиков, Ю. С. 4-Ацил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы в синтезе гетероциклов / Ю. С. Андрейчиков, А. Н. Масливец, Л. И. Смирнова [и др.] // Тез. докл. IV Межвуз. конф. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». - Саратов, 1989. - Т.1.- С. 91 - 92.

57. Масливец, А. Н. 4-Ацилпиррол-2,3-дионы как циклические енаминодикетоны / А. Н. Масливец, Ю. С. Андрейчиков // Тез. докл. II Регион. конф. «Енамины в органическом синтезе». - Пермь, 1991. -С.11.

58. Масливец, А. Н. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидропирролдионов с первичными ариламинами / А.Н. Масливец, Л. И. Смирнова, Ю. С. Андрейчиков // Журн. органич. химии. - 1989. - Т. 25, вып. 8. - С. 1748 - 1753.

59. Andreichikov, Yu. S. Nucleophilic reactions of 2,3-dioxoheterocycles: regioselectivity and reaction mechanism / Yu. S. Andreichikov, A. P. Kozlov, A. N. Maslivets // Physical Organic Chemistry: Abstracts of 10th IUPAC Conference. - Israel, 1990. - P. 236.

60. Terpetshnig E., Ott W., Kollenz G. [et al.] // Ibid. - 1988. - Bd. 119, № 3. - S. 367 - 378.

61. Масливец А. Н., Иваненко О. И., Смирнова Л. И. [и др.] / Тез. докл. II Регион. конф. «Енамины в органическом синтезе». - Пермь, 1991. - С. 44.

62. Eistert, B. Reaktionen von diazoalkanen mit α -diketonen und Chinonen. Synthese und reaktionen substituierter pyrrolin-2,3-dione mit diazoalkanen / B. Eistert, G.W. Muller, T.J. Marackl // Liebigs Ann. Chem. - 1976. - № 6. - S. 1023 - 1030.

63. Гейн, В. Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. - Пермь, ПГФА, -2004. - 130 с.

64. Платонов, В. С. Синтез, свойства и биологическая активность 1,5-диарил- и 5-арил-1Н-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фармац. наук / В. С. Платонов. - Пермь, 2004. - 145 с.

65. Taylor, W. C. The reactions of aromatic Schiff bases with dimethylacetylenedicarboxylate. Reactions in the presence of water / W. C. Taylor, A. Vadacz // Aust. Journ. Chem. - 1982. - Vol. 35, № 6. - P. 1227 - 1230.

66. Bodfors, S. Ketocarbonsauren und ethylendiamine // Ann. - 1965. - Bd. 681.- S. 89 - 99.

67. Kurihara, T. [et al.] Reaction of 2-aminobenzamide analogs and 2-aminothiophenol with ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxovalerate // Journ. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 5. - P. 945 - 951.

68. Winans, C. F. Synthesis and reactions of certain nitrogen ring compounds over nickel / C.F. Winans, H. Adkins // Journ. Amer. Chem. Soc. - 1933. - Vol. 55.- P. 4167 - 4176.

69. Chigira, Y. Reactions of N-(L-acetoxycimamoyl)-N-hydroxyderivatives of D,L-alanin esters. Formation of imidazolidinon and its transformations into pyrrolidinedione and oxazolidineone / Y. Chigira, M. Masaki, M. Ohta // Bull. Chem. Soc. Japan. - 1969. - Vol. 42, № 1. - P. 228 - 232.

70. Horwitz, L. Synthesis and properties of some 4,5,6,7-tetrahydroisatins // Journ. Amer. Chem. Soc. - 1953. - Vol. 75, № 16. - P. 4060 - 4063

71. Shurov, S. N. 5-Aryl-2,3-dihydro-2,3-furandiones in reactions with nucleophiles and dienophiles / S. N. Shurov, O. N. Kolesnikova, L. L. Livantsova // Vth International symposium on furan chemistry. - Riga, 1988. - P. 135 - 137.

72. Карпова, Л. Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 4-незамещенных и 4-галогено-5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с бензилиденаминами. Влияние строения реагентов на направление реакции / Л. Н. Карпова, Н. В. Колотова, С. Н. Шуров [и др.] // Журн. органич. химии. - 1992. - Т. 28, вып. 4. - С. 779 - 785.

73. Андрейчиков, Ю. С. Рециклизация 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона с образованием 4-бензоил-3-окси-1-*n*-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.

74. Sano T., Tsuda Y., Horiguchi Y. // Heterocycles. - 1976. - Vol. 4, № 7. - P. 1229 - 1239.

75. Гейн В. Л. Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксилалкилтетрагидропиррол-2,3-диононов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1997. - Т.31, № 5. - С. 33 - 36.

76. Kollenz G., Kriwetz G., Ott W., Ziegler E. // Ann. - 1977. - S. 1964 - 1968.

77. Гейн, В. Л. Синтез 2,3-диарил-4-метилсульфонилпирроло[2,3-*b*]хиноксалин-2-ононов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, А. В. Катаева // Химия гетероцикл. соединений. - 1999. - № 12. - С. 1692 - 1693.

78. А. с. 1114676 (СССР). 1,5-Дифенил-3-окси-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-он в качестве промежуточного продукта для синтеза 1,5-дифенил-3-оксиэтил-амино-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-она, обладающего антиагрегантной активностью против тромбоцитов / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина, Б. Я. Сыропятов // опубл. бюл. изобрет. - 1983. - № 35. - 23.09.1984.

79. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-1-метил- и 4-алкоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с этаноламином и диалкиламиноэтанолами / В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских, Э. В. Воронина [и др.] // Журн. органич. химии. - 1994. - Т. 64, вып. 7. - С. 1203 - 1209.

80. Дозморова, Н. В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. В. Дозморова. - Пермь, 2009. - 17 с.

81. Кылосова, И. А. Синтез, свойства и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиялкил-3-пирролин-2-онов и их функциональных производных: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / И. А. Кылосова. - Пермь, 2007. - 19 с.

82. Армишева М. Н., Корниенко Н. А., Гейн В. Л., Вахрин М. И. // Журн. общ. химии. - 2011. - Т. 81, вып. 9. - С. 1556 - 1558.

83. Madhav, R. The preparation of derivatives of 9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]quinolone / R. Madhav, R. F. Dufrense, P. L. Southwick // Journ. Heterocycl. Chem. - 1973. - Vol. 10, № 2. - P. 225 - 228.

84. Yevich, J. P. Compounds in the pyrrolo[3'4':4,5]pyrrolo[3,4-b]indol series (I) / J. P. Yevich, J. P. Murphy, R. F. Dufresne [et al.] // Journ. Heterocycl. Chem. - 1978. - Vol. 15, № 12. - P. 1463 - 1470.

85. Snyder, C. A. Preparation of compounds in the new dipyrrolo[3,4-b:3,4-e]pyridine series from 1-benzylidene-2,3-dioxopyrrolidines. A variation of the hantzsch synthesis / C.A. Snyder, M. A. Thorn, J. E. Klijanowicz [et al.] // Journ. Heterocycl. Chem. - 1982. - Vol. 19, № 3. - P. 603 - 607.

86. 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 // Journ. Heterocycl. Chem. - 1972. - Vol. 9, № 2. - P. 443 - 444.

87. Westphal, G. Heterocyclen aus lavulinsäure. Über die bildung von pyrrolo[3,4-*e*]pyrazolen // Journ. Fur praktische Chemie. - 1969 - Bd. 311. - S. 379 - 382.

88. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и свойства 1,5-диарил-4-бром-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов / В. Л. Гейн, О. И. Иваненко, А. Н. Масливец [и др.] // Журн. органич. химии. - 1990. - Т. 26, вып. 12. - С. 2628 - 2634.

89. Гейн Л. Ф., Гейн В. Л., Кылосова И. А., Алиев З. Г. // Журн. органич. химии. - 2010. - Т. 46, вып. 2. - С. 258 - 260.

90. Гейн, В. Л. Взаимодействие замещенных 4-ацилпирролин-2-онов с первичными аминами, и противомикробная активность полученных соединений / В. Л. Гейн, В. А. Михалев, Э. В. Воронина [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2009. - № 7. - С. 19 - 21.

91. Shedarsky, T. Intermediates in the rearrangement of *o*-aryloximes to benzofuranes / T. Shedarsky, A. Elgavi // Israel Journ. Chem. - 1968. - Vol. 6. - P. 895 - 900.

92. Merchant, J. R. Heterocyclic compounds: Part V. Hydrolysis of some 2,3-pyrrolidinediones / J. R. Merchant, V. Srinivasan, R. M. Bhandarkar // Indian J. Chem. - 1963. - Vol. 1, № 4. - P. 165 - 167.

93. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1,5-диарил-4-трет.-бутоксикарбонил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов и их взаимодействие с ариламинами и *o*-фенилендиамином / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, Ю. С. Андрейчиков // Журн. органич. химии. - 1991. - Т. 27, вып. 9. - С. 1951 - 1958.

94. Банникова, Ю. Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пиррол-дионов с N-замещенными 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-онами / Ю. Н.

Банникова, А. Н. Масливец, З. Г. Алиев // Журн. органич. химии. - 1989. - Т. 25, вып. 8. - С. 1748 - 1753.

95. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси 4-трет.-бутоксикарбонил-3-пирролин-2-онов с производными гидразина / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, М. И. Вахрин // Журн. органич. химии. - 1993. - Т. 63, вып. 10. - С. 2324 - 2328.

96. Гейн, В. Л. Синтез и свойства 1-замещенных 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева // Петербургские встречи: Симпозиум по органической химии. - С-Пб., 1995. - С. 188 - 189.

97. Gerson K., Krumkalns R. 2,3-Dioxopyrrolidine, 3-thiosemicarbazones and thioamides / K. Gerson, R. // Journ. Chem. Soc. - 1961. - P. 957 - 960.

98. Sadler, P.W. Hydrogen bonding in some thiosemicarbazones and thioamides // Pat. USA. CA. 1967. 463266

99. 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.

100. Гейн, В. Л. Синтез и фармакологическая активность 1,4-дизамещенных 1-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Т. А. Силина // Человек и лекарство: Материалы V Рос. Нац. конгр. [Тез. докл.] - М., 1998. - С. 556.

101. Гейн, В. Л. Синтез и антибактериальная активность 3-гидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонил-пирролидин-2,3-диононов / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, М. В. Чиркова [и др.] // Хим.- фармац. журн. - 2005. - Т. 39, № 8. - С. 19 - 22.

102. Гейн В. Л., Касимова Н. Н., Алиев З. Г., Вахрин М. И. // Журн. органич. химии. - 2010. - Т. 46, вып. 6. - С. 879 - 887.

103. Southwick, P. L. 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.

104. Воронина, Э. В. Синтез и химические свойства 1,5-диарил-3-гидрокси-4-трет.-бутоксикарбонил-2,5-дигидро-2-пирролонов : дис. ... канд. хим. наук / Э. В. Воронина. - Пермь, 1993. - 150 с.

105. Чиркова, М. В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-арилпирролидин-2,3-дионон: дис. ... канд. фармац. наук / М. В. Чиркова. - Пермь, 2004. - 155 с.

106. Southwick, P. L. The synthesis of 1,2,3,3a,4,8b-hexahydropyrrolo[3,4-b]indoles with angular substitution / P. L. Southwick, B. Mc Grew, R. R. Engel [et al.] // *Journ. Amer. Chem. Soc.* - 1963. - Vol. 28. - P. 3058 - 3065.

107. Southwick, P. L. 1-Carbamoyl- and 1-aminoethyl-1,4-dihydropyrrolo[3,4-b]-indole derivatives. Indole formation by fragmentation of straine-barrier stabilized 2-aminoindoline derivatives / P. L. Southwick, J. A. Vida, B. M. Fitzgerald [et al.] // *Journ. Org. Chem.* - 1968. - Vol. 33, №5. - P. 2051 - 2056.

108. Southwick, P. L. Compounds in the pyrrolo[3,4-c]pyrimidine series. Synthesis based on 2,3-dioxopyrrolidines / P. L. Southwick, G.H. Hofmann // *Journ. Org. Chem.* - 1963. - Vol. 28, № 5. - P. 1332 - 1336.

109. Катаева, А. В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-замещенных 5-арил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онон: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. В. Катаева. - Пермь, 2000. - 18 с.

110. Tsyda Y., Kaneda M., Hatani Y. // *Heterocycles.* - 1978. - Vol. 9, № 2. - P. 153 - 160

111. Vaughan, W. R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones. Enamines and the pseudopyrrolidinediones / W. R. Vaughan, R.C. Tripp // *Journ. Amer. Chem. Soc.* - 1960. - Vol. 82, № 16. - P. 4370 - 4376.

112. Гейн В. Л., Марьясов М. А., Сирина Т. А. // Химия гетероцикл. соединений. - 2012. - № 6. - С. 1042 - 1044.
113. Tsuda Y., Kaneda M., Sano T. // Heterocycles. - 1979. - Vol. 12, № 11. - P. 1423 - 1426.
114. Southwick, P. L. The nitroenoether 4-nitro-1-cyclohexyl-3-ethoxy-2-oxo-3-pyrroline. Synthesis and use as a reagent for aminogroup protection / P. L. Southwick, R. F. Dufrense, J. J. Lindseu // Journ. Org. Chem. - 1974. - Vol. 39, № 23. - P. 3351 - 3354.
115. Southwick, P. L. Aminoblocking reagent 1-isopropyl-3-ethoxy-4-nitro-2-oxo-3-pyrroline and the N-hydroxysuccineimide esters of N-(1-cyclohexyl- and 1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrroline-3-yl)glycine. Reagents for the introduction of N-glycylresidus / P. L. Southwick, G. K. Chin, M. A. Koshute [et al.] // Journ. Org. Chem. - 1984. - Vol. 49, № 6. - P. 1130 - 1135.
116. Joannic, M. Acides diaryl-1,5-dioxo-2-pyrrolidil-4-carboxyliques / M. Joannic, D. Humbert, M. Pesson // C. r. Acad. Sc. Paris. - 1972. - Vol. 275. - P. 45 - 48.
117. Vaughan, W. R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones / W. R. Vaughan, I. S. Covey // Journ. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 80, № 9. - P. 2197 - 2201.
118. Simon, L. - J. // C. r. Acad. Sc. Paris. - 1902. - Vol. 134. - P. 1063 - 1072.
119. 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 // Journ. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1. - P. 98 - 106.
120. Гейн В. Л., Гейн Л. Ф., Чиркова М. В. [и др.] // Хим.- фармац. журн. - 2003. - Т. 37, № 2. - С. 25 - 28.
121. Southwick, P. L. Synthesis of a chloro derivative of D, L - vasicine / P. L. Southwick, S. E. Cremer // Journ. Org. Chem. - 1959. - Vol. 24, № 6. - P. 753 - 755.

122. А. с. 1373708 (СССР). Способ получения 5,6-диарил-2-карбокси-4,7-диоксо-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиранов / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина // опубл. бюл. изобрет. - 1987. - № 6. - 15. 02. 1988.

123. Tsuda, Y. A practical route to spiro-type heterocycles related to erithrinan / Y. Tsuda, Y. Sakai, M. Kaneko [et al.] // Heterocycles. - 1981. - Vol. 15, № 1. - P. 431 - 436.

124. Sano T., Horiguchi Y., Tsuda Y. // Heterocycles. - 1981. - Vol. 16, № 3. - P. 355 - 358.

125. Гейн, В. Л. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, Т.Е. Рюмина [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1996. - № 2. - С. 25 - 26.

126. Положительное решение по заявке №4 951422/04 1-*n*-толил-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоновая кислота, проявляющая противостафилококковую и анальгетическую активность / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, Ю. С. Андрейчиков.

127. Сидоров, К.К. О классификации токсичных ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. - 1973. - Вып. 13. - С. 47 - 51.

128. Гейн, В. Л. Синтез и антибактериальная активность 1-замещенных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В. Л. Гейн, С. Г. Питиримова, Э. В. Воронина [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1997. - № 11. - С. 35 - 36.

129. Гейн В. Л., Юшков В. В., Касимова Н. П. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2006. - Т. 40, № 5. - С. 14 - 16.

130. А. с. 1267753 (СССР). 1,5-Диарилтетрагидро-2,3-пирролдионы как промежуточные продукты для синтеза 4-бром-3-окси-1,5-диарил-2,5-дигидро-2-

пирролонов, обладающих противостафилококковой активностью, и способ их получения / Ю. С. Андрейчиков, О. И. Иваненко, В. Л. Гейн [и др.] - ДСП.

131. Гейн В. Л., Михалев В. А., Воронина Э. В. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2009. - Т. 43, № 7.- С. 19 - 21.

132. Гейн В. Л., Вычегжанина В. Н., Левандовская Е. Б. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - Т. 44, № 7. - С. 30 - 33.

133. Гейн, В. Л. 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.-фармац. журн. - 1991. - № 12. - С. 37 - 40.

134. 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 [и др.] - ДСП.

135. А. с. 1690346 (СССР). 5-Нитрофенил-1-м-толил-3-м-толиламино-2,5-дигидро-2-пирролон, проявляющий противовирусную активность в отношении вируса гриппа А / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, О. И. Иваненко [и др.] - ДСП.

136. А. с. 1419111 (СССР). Способы получения этилового эфира 2-ариламино-4-(3-гидрокси-1,5-диарил-2,5-дигидропиррол-2-он-4-ил)-4-оксо-2-бутеновых кислот / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина. - ДСП.

137. Гейн, В. Л. Синтез и биологическая активность 1,4,5-триарил-2,6-диоксо-3-арилметил-2,3,4,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пирролов / В. Л. Гейн, А. В. Попов, В. Е. Колла [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1995. - № 9. - С. 35 - 36.

138. А. с. 1267754 (СССР). 4-Бром-3-окси-1,5-диарил-2,5-дигидро-2-пирролоны, проявляющие противовоспалительную активность / Ю. С. Андрейчиков, О. И. Иваненко, В. Л. Гейн [и др.] - ДСП.

139. А. с. 1115428 (СССР). 1,5-Дифенил-4-фенил(дифенилметокси)-метилидентетрагидропиррол-2,3-дион, проявляющий противовоспалительную активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

140. Касимова Н. Н. Синтез, свойства и биологическая активность 1-аминоалкил- и 1-диалкиламиноалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фармац. наук / Н. Н. Касимова. - Пермь, 2002. - 174 с.

141. А. с. 1809603 (Рос. Федерация). N-2-Карбоксифенил-1-п-бромфенил-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоксамид, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, Ю. С. Андрейчиков [и др.] - ДСП.

142. А. с. 1210373 (СССР). 1-Фенил-3-фениламино-5-(п-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, О. И. Иваненко [и др.] - ДСП.

143. А. с. 1197418 (СССР). 6-Оксо-3-*n*-толил-4,5-дифенил-4-пирроло[3,4-с]пиразол, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

144. А. с. 1210372 (СССР). 1,5-Дифенил-3-гидразино-4-(*n*-толилсульфонил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

145. А. с. 1193986 (СССР). 1,5-Дифенил-3-гидразино-4-(*n*-толилсульфонил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

146. А. с. 1115429 (СССР). 4-(п-Бромбензол)-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

147. Патент 2067575 (Рос. Федерация). 4-Ацетил-5-(п-йодфенил)-1-карбоксит-метил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий анальгетическую активность / В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Л. Г. Марданова [и др.] - заявка № 94028194, 27.07.94; опубликовано 10.10.96.

148. Гейн В. Л., Федорова Н. Л., Левандовская Е. Б. [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2011 - Т.45, № 6. - С. 38 - 41.

149. А. с. 1118026 (СССР). 1,5-Дифенил-3-оксиэтиламино-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-он, обладающий антиагрегантной активностью против тромбоцитов / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина [и др.] - ДСП.

150. Методы определения токсичности химических веществ / под. ред. И. В. Саноцкого. - М.: Медицина, 1970. - С. 343

151. Singh, M. Developments in indicators / M. Singh, J. K. Sugden // Chem. Ind. - 1968. - № 25. - P. 845 - 846.

152. Sugden, J. K. A new rang pH-indicators // Chem. Ind. - 1967. - № 3. - P. 115 - 116.

153. Singh, M. New multi purpose indicators / M. Singh, J. K. Sugden // Chem. Ind. - 1967. - № 31. - P. 1322 - 1333.

154. Анохин, А. Г. Повышение статокINETической устойчивости операторов авиационного профиля с использованием пирроксана и дименгидрината: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Анохин. - С-Пб.: 2006. - 21 с.

155. Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1962. - № 111. - P. 544 - 547.

156. Гольдштейн, А. Г. Синтез, свойства и биологическая активность NH-ацил-5-моно-(3,5-ди)галогенантраниловых кислот, их солей, замещенных амидов,

а также моно(ди)галогенхиназолин-4(3Н)-онон, содержащих адамантильный заместитель: дис. ... канд. фармац. наук / А. Г. Гольдштейн - Пермь, 2009. - 125 с.

157. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология - 2007. - Т. 7, №3 - 4. - С. 2090 - 2120.

158. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. - 15-е изд., переаб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

159. А. с. 1782001 (СССР). п-Толуидилгидразид малеиновой кислоты, проявляющий противогипоксическую активность / В. О. Козьминых, Н. А. Зыкова, С. В. Боротова, Б. Я. Сыропятов - ДСП.

160. Козьминых В. О., Сыропятов Б. Я., Зорин А. Н. Ароилгидразиды малеиновой кислоты - новые перспективные антигипоксантаы // Антигипоксантаы и ангиопротекторы: итоги и перспективы. Тез. докл. С-Пб.: 1994. - ч. 1 - С. 45.

161. 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. - 829 с.

162. 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.

163. Сидоров, К. К. О классификации токсичных ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. - 1973. - Вып. 13. - С. 47 - 51.

164. Сигидин, Я. А. Лекарственная терапия воспалительного процесса // Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. - М.: Медицина, 1988. - 240 с.

165. Синтез и противовоспалительная активность б-ацилзамещенных бензо-1, 4-диоксанов и хромонов // В. К. Даукшас, П. Г. Гайдялис, Э. Б. Удренайте [и др.] / Хим.-фармац. журн. - 1985.- №9.- С. 1069 - 1071.

166. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

167. Аликина, Н. А. Влияние ноотропов на противосудорожное действие антиконвульсантов в эксперименте: дис. ... канд. биолог. наук / Н. А. Аликина - Пермь, 1989. - 126 с.

168. Дубровина, С. С. Поиск веществ с противомикробной активностью среди производных антралиловой кислоты, полиоксосоединений и гетероциклических азотсодержащих соединений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Дубровина С. С. - Пермь, 2009. - С. 19.

169. Шакирова, А. Б. Синтез, свойства и биологическая активность N-замещенных антралиловых кислот и их амидов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Дубровина С. С. - Пермь, 2009. - С. 25.

«УТВЕРЖДАЮ»:

Ректор ФГБОУ ВПО Пермского
государственного национального
исследовательского университета

И. Ю. Макарихин
12 » *февраль* 2015 г.

Акт о внедрении результатов
кандидатской диссертационной работы
Короля А. Н.

Разработанные методы синтеза функциональных производных 1-гидроксиалкил-4-арил(2-тиеноил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, изложенные в диссертационной работе Короля А. Н. на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов», 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.



«УТВЕРЖДАЮ»:

Ректор ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика
Е.А. Вагнера Минздрава России

И. П. Корюкина

« 18 » _____ 2015 г.

Акт о внедрении результатов
кандидатской диссертационной работы
Короля А. Н.

Разработанные методы синтеза функциональных производных 1-гидроксиалкил-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, изложенные в диссертационной работе Короля А. Н. на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов», выполненной в ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, используются в научно-исследовательской работе и образовательном процессе кафедры общей и биорганической химии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

кандидат химических наук, доцент
кафедры общей и биорганической химии
педиатрического факультета
ГБОУ ВПО Пермского государственного
медицинского университета
им. академика Е.А. Вагнера

Плахина Г. Д.