

На правах рукописи



Железнова Мария Александровна

**СИНТЕЗ, ТЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ  
4,5-ДИ(МЕТОКСИКАРБОНИЛ)-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Саратов – 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВПО «Пермского государственного национального исследовательского университета».

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

Официальные оппоненты: **Клочкова Ираида Николаевна**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,  
профессор кафедры органической и  
биоорганической химии

**Гейн Владимир Леонидович**,  
доктор химических наук, профессор,  
ГБОУ ВПО Пермская государственная  
фармацевтическая академия Минздрава России,  
зав. кафедрой физической и коллоидной химии

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО «Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита состоится «5» декабря 2013 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.243.07 на базе ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан «\_\_» ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

4,5-Ди(алкоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионы являются полифункциональными соединениями, содержащими несколько карбонильных групп в гетероядре и заместителях, что наряду с напряженностью неароматичного пирролдионового цикла, придает им высокую реакционную способность, в особенности по отношению к нуклеофильным реагентам.

Термолиз 1*H*-пиррол-2,3-дионов является методом генерирования имидоилкетенов – реакционноспособных интермедиатов класса гетерокумуленов, интенсивно изучаемых в настоящее время.

В связи с вышеизложенным, представлялось перспективным исследовать новый класс карбонильных производных гетероциклов – замещенных 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов, изучить их термолитические превращения, реакции с моно- и бинуклеофилами, направления первоначального присоединения и последующих гетероциклизаций.

**Цель работы.** Синтез замещенных 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов, исследование их термолитических превращений и путей гетероциклизации под действием бинуклеофильных реагентов – 1,2-*NH,NH*-, 1,3-*CH,NH*-, 1,3-*NH,NH*- и 1,4-*NH,OH*-, 1,4-*NH,NH*-бинуклеофилов.

**Научная новизна.** Впервые установлены пути нуклеофильных гетероциклизаций 1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих две новые функциональные группы в положениях 4 и 5, протекающие как с участием этих групп, так и под их влиянием.

Впервые показано, что спиро-гетероциклизация 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием *N*-замещенных 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов, ациклических енаминов, мочевины, *o*-аминофенола и *o*-фенилендиамина приводит к образованию оксопроизводных гетероциклических систем спиро[индол-3,2'-пиррола], диазаспиро[4.4]нонана, диазабицикло[3.2.1]октана, 1,4-бензоксазина, хиноксалина. Найдено, что в случае мочевины для циклизации необходимо использовать реагенты, активирующие вторую нуклеофильную группу.

Осуществлен синтез серии новых производных мостиковой гетероциклической системы диазабицикло[3.2.1]октана, образование которых происходит вследствие обратимого [3+3]-нуклеофильного присоединения *N*-незамещенных ациклических енаминокетонов к 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионам.

Впервые синтезированы производные пиразола – продукты рециклизации 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием замещенных гидразинов.

Обнаружена новая гетероциклизация 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов, приводящая к построению гетероциклической системы индено[1,2-*b*]пиридина.

**Практическая ценность.** Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных замещенных 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 2,3-ди(метоксикарбонил)хинолинонов, оксопроизводных 1*H*-пирролов, функционально замещенных 1*H*-пиразол-3,4-дикарбоксилатов, спиро[индол-3,2'-пирролов], 1,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диенов, 1*H*-индено[1,2-*b*]пиридинов, 2,6-диазабицикло[3.2.1]октанов, 1,3-диазаспиро[4.4]нонанов, 1,4-бензоксазин-2-онов, хиноксалин-2-онов.

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

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

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей в «Журнале Органической Химии», 6 тезисов докладов конференций.

**Апробация.** Результаты работы представлены на Международной научной конференции «Синтез знаний в естественных науках рудник будущего: проекты, технологии, оборудование» (Пермь, 2011), Школе-конференции молодых ученых «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии» (Пермь, 2011), II Всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим числом 148 страницы машинописного текста состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и приложения, содержит 10 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает 133 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Алиеву З.Г. (Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка Московской обл.) и к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности ряда синтезированных соединений (Естественнонаучный институт ПГНИУ, г. Пермь).

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты №№ 08-03-01032, 12-03-00696, 12-03-31157, 13-03-96009) и Минобрнауки РФ (проект 3.3792.2011), Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ).*

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Глава 1. Нуклеофильные превращения моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов

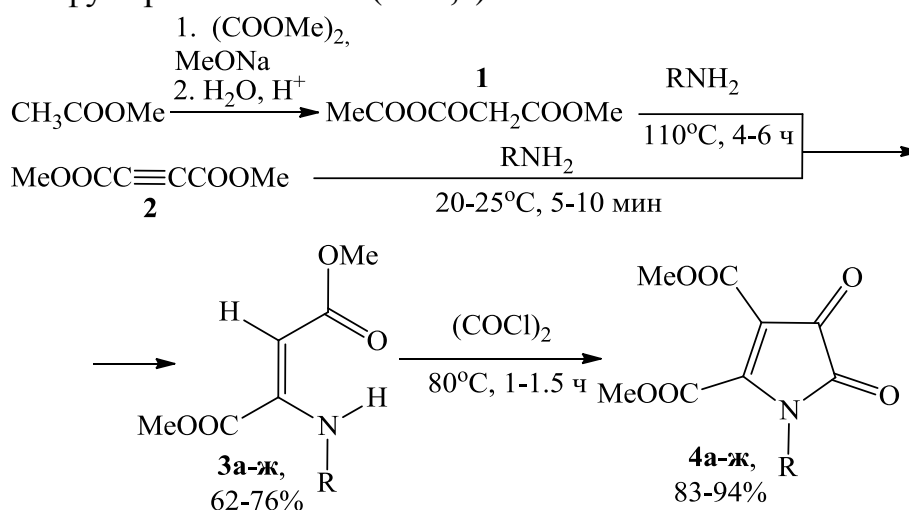
Анализ литературных данных показал, что химическое поведение моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов при взаимодействии с моно- и бинуклеофильными реагентами интересно и разнообразно, а иногда неожиданно. Класс моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов является основой для синтеза новых соединений, в том числе гетероциклов, отличающихся размером цикла, количеством и взаимным расположением гетероатомов. Многие из гетероциклических систем затруднительно получать иными способами, что придает особую ценность данным методам синтеза для химии гетероциклических соединений. Большинство описанных синтезов просты по исполнению и не требуют сложного оборудования, а выходы конечных продуктов, как правило, хорошие.

## Глава 2. Синтез и реакции 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов (обсуждение результатов)

### Синтез замещенных 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов

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

Взаимодействие диметилового эфира щавелевоуксусной кислоты (**1**), полученного конденсацией Кляйзена метилацетата с диметилосалатом в присутствии метилата натрия, с анилинами и бензиламином, проводимое путем кипячения в толуоле в течение 4-6 часов при хроматографическом контроле за ходом реакции, приводит к образованию диметилвых эфиров 2-ариламино- и 2-бензиламинофумаровых кислот (**3а-г,е**).



**3,4:** R= Ph (**а**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**в**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (**г**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**д**), Vn(**е**), Mes (**ж**)

Взаимодействием диметил ацетилендикарбоксилата (**2**) с анилинами и бензиламином получены диметилвые эфиры 2-ариламино- и 2-

бензиламинофумаровых кислот (**3а-ж**) (второй способ синтеза).

При взаимодействии енаминов (**3а-ж**) с оксалилхлоридом с хорошими выходами получены 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионы (**4а-ж**).

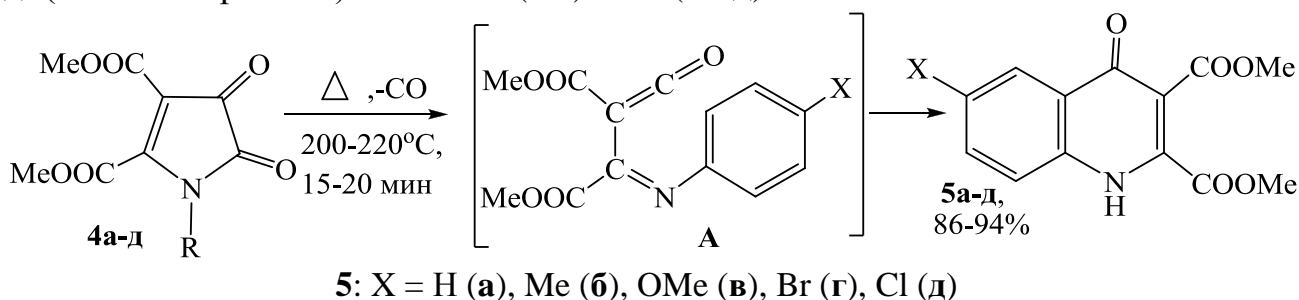
Пирролдионы (**4а-в**) синтезированы по известным методикам, а пирролдионы (**4г-ж**) получены нами впервые.

### Термолитические превращения 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Термолиз 4-бензоил-1,5-дифенил-1*H*-пиррол-2,3-диона приводит к его декарбонилированию и генерированию замещенного бензоил(*N*-фенилимидоил)кетена, подвергающегося внутримолекулярной циклизации вследствие ацилирования *орто*-положения бензольного цикла при атоме азота с образованием 2-фенил-3-бензоилхинолин-4(1*H*)-она. Образование промежуточного имидоилкетена, устойчивого при температуре ниже -70°C, удалось зафиксировать при флеш-пиролизе этого пирролдиона. Термолиз 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов также протекает с декарбонилированием и генерированием замещенных ароил(*N*-арилимидоил)кетенов, подвергающихся внутримолекулярной циклизации до 3-ароил-2-метоксикарбонилхинолин-4(1*H*)-онов.

С целью исследования влияния введения двух метоксикарбонильных фрагментов в положения 4 и 5 замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов на направление стабилизации генерируемых при их термолитическом декарбонилировании замещенных метоксикарбонил(*N*-арилимидоил)кетенов **A** нами изучен термолиз 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов (**4а-ж**).

При выдерживании раствора 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов (**4а-д**) в среде инертного апротонного растворителя (даутерм А) при 200-210°C в течение 15-20 мин (до прекращения выделения СО) получены 2,3-ди(метоксикарбонил)хинолин-4(1*H*)-оны (**5а-д**).



Образование соединений (**5а-д**) происходит, по-видимому, вследствие первоначального термолитического хелетропного элиминирования молекулы СО и образования имидоилкетенов **A**, которые стабилизируются путем внутримолекулярного ацилирования *орто*-положения арильного заместителя кетеновым фрагментом.

Термолиз 1-бензил- и 1-мезитил-4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов (**4е,ж**) во всех исследованных условиях приводил к образованию сложной смеси неидентифицированных продуктов.

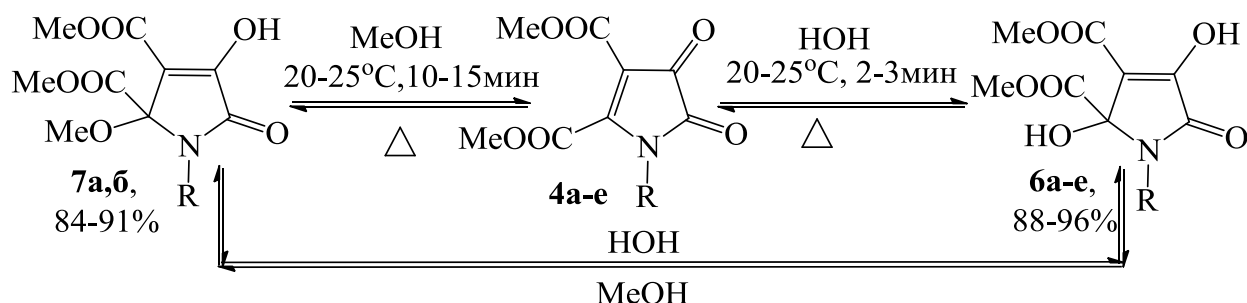
## Нуклеофильные реакции 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Высокая реакционная способность 1*H*-пиррол-2,3-дионов является следствием неароматичности пирролдионового цикла, а образование различных типов продуктов зависит от полярных и стерических свойств заместителей в пирролдионовом цикле, от их положения, от природы самого нуклеофильного реагента, а также от условий проведения реакций. В продолжение исследований нуклеофильных превращений 1*H*-пиррол-2,3-дионов нами изучено взаимодействие замещенных 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов (4а-ж) с различными моно- и бинуклеофильными реагентами.

### Взаимодействие с водой и метанолом

При взаимодействии пирролдионов (4а-е) с водой, проводимом путем прикапывания воды к раствору пирролдионов в бензоле и дальнейшего выдерживания при 20-25°C 2-3 мин (до обесцвечивания раствора) с хорошими выходами образуются диметил 2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилаты (6а-е).

При взаимодействии пирролдионов (4а,е) с метанолом, проводимом путем прикапывания метанола к раствору пирролдионов в абсолютном бензоле и дальнейшего выдерживания при 20-25°C 10-15 мин (до обесцвечивания раствора) образуются диметил 4-гидрокси-2-метокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилаты (7а,б).

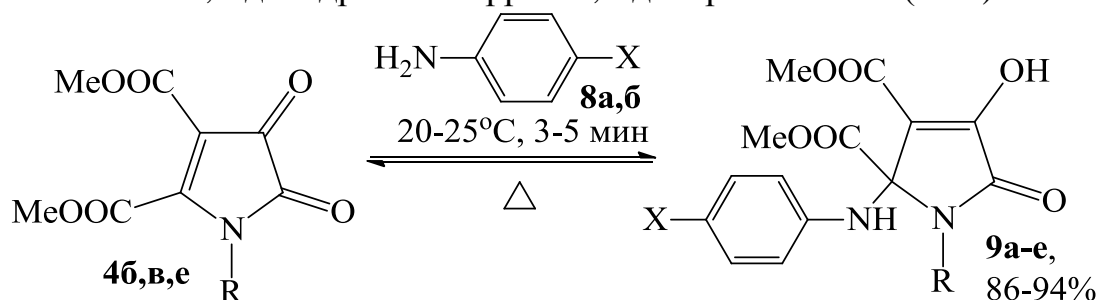


Пирролоны (6а-е, 7а,б) образуются вследствие нуклеофильного присоединения моно-ОН-нуклеофилов к атому углерода в положении 5 пирролдионов (4а-е). Присоединение воды и метанола обратимо, при нагревании происходит их отщепление. Продукты присоединения метанола (метанольные «аддукты») (7) гидролизуются до гидратных «аддуктов» (6) и наоборот, гидратные переходят в спиртовые при обработке метанолом.

### Взаимодействие с ариламинами

При взаимодействии пирролдионов (4б,в,е) с анилинами (8а,б) в соотношении 1:1, проводимом путем приливания раствора анилина в диэтиловом эфире к раствору пирролдиона в абсолютном бензоле и выдерживания полученного раствора при 20-25°C в течение 3-5 мин по

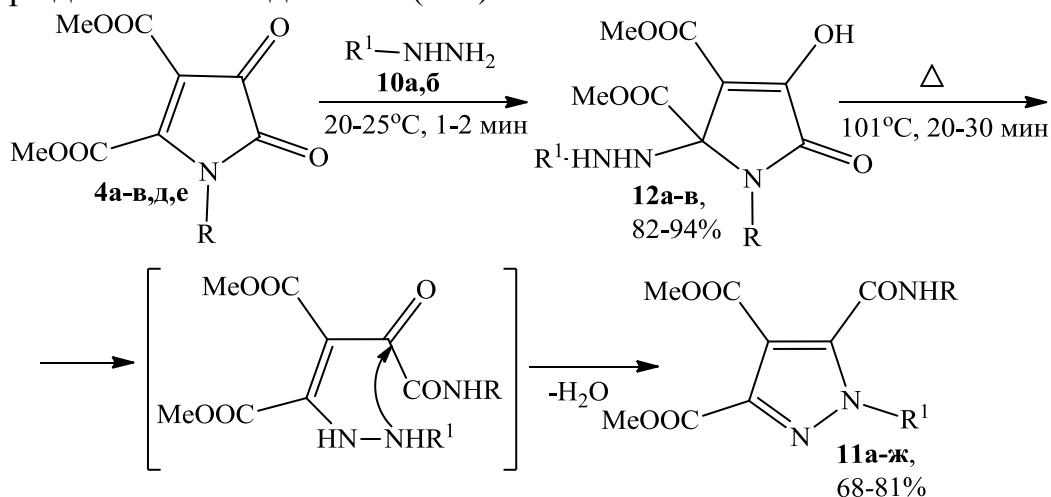
вышеописанной схеме образуются диметил 1-арил- и 1 бензил-2-(ариламино)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилаты (**9а-е**).



**8:** X = Br (**а**), Cl (**б**); **9:** R = Bn, X = Br (**а**), Cl (**б**); R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, X = Br (**в**), Cl (**г**); R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, X = Br (**д**), Cl (**е**)

### Взаимодействие с замещенными гидразинами

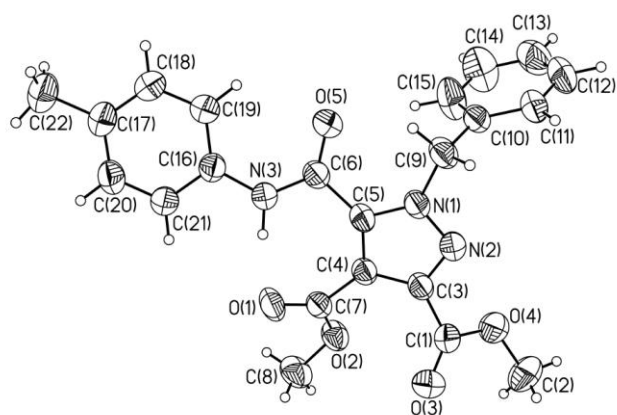
При кипячении растворов пирролдионов (**4а-в, д, е**) с фенилгидразином (**10а**) и бензилгидразином (**10б**) в абсолютном диоксане 20-30 мин (контроль ТСХ) образуются диметил 5-[(арил- и бензил)карбамоил]-(1-фенил- и 1-бензил)-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоксилаты (**11а-ж**), структура которых подтверждена РСА соединения (**11е**).



**10:** R<sup>1</sup> = Ph (**а**), Bn (**б**); **11:** R<sup>1</sup> = Ph, R = Ph (**а**), Bn (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**в**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**г**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**д**); R<sup>1</sup> = Bn, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**е**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**ж**); **12:** R<sup>1</sup> = Ph, R = Bn (**а**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**в**)

### Молекулярная структура соединения (**11е**)

Согласно данным РСА, соединение (**11е**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей молекулы близки к стандартным. Конформация определяется наличием внутримолекулярной водородной связи NH...O=C(OMe)-C<sup>4</sup> длиной 2.731(2) Å.



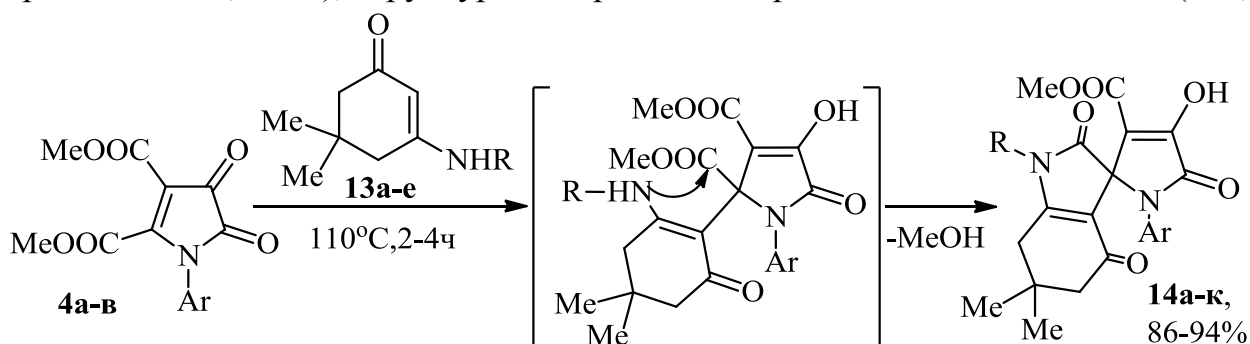


Образование соединений (**11а-ж**) происходит вследствие присоединения первичной аминогруппы гидразина к атому С<sup>5</sup> пирролдионов (**4а-в,д,е**) с образованием промежуточных продуктов присоединения (**12**), расщепления пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> с последующей атакой вторичной аминогруппой гидразина кетонной карбонильной группы арил- и бензилкарбамоильного фрагмента.

Нами предприняты попытки выделения интермедиатов описанного взаимодействия. При взаимодействии пирролдионов (**4б,в,е**) с фенилгидразином (**10а**) в абсолютном диоксане при 20-25°С в течение 1-2 мин образуются продукты присоединения группы NH<sub>2</sub> фенилгидразина к атому С<sup>5</sup> пирролдионов – диметил 4-гидрокси-5-оксо-2-(2-фенилгидразино)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилаты (**12а-в**). Кипячение продуктов (**12а-в**) в условиях синтеза соединений (**11**) приводит к рециклизации и образованию соединений (**11б-г**).

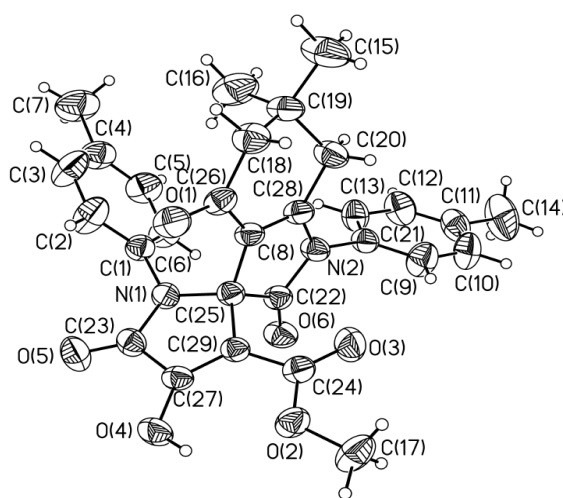
### Взаимодействие с циклическими енаминами

При кипячении пирролдионов (**4а-в**) с енаминами (**13а-е**) в абсолютном толуоле 2-4 ч (контроль ТСХ) образуются метил 1,1'-диарил-4'-гидрокси-6,6-диметил-2,4,5'-триоксо-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-3'-карбоксилаты (**14а-к**), структура которых подтверждена РСА соединения (**14г**).



**13:** R = CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (**а**), Ph (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**в**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**г**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (**д**), α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**е**);  
**14:** Ar = Ph, R = α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**а**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R = CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (**б**), R = Ph (**в**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**г**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**д**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (**е**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, R = Ph (**ж**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**з**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**и**), R = α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**к**)

### Молекулярная структура соединения (**14г**)



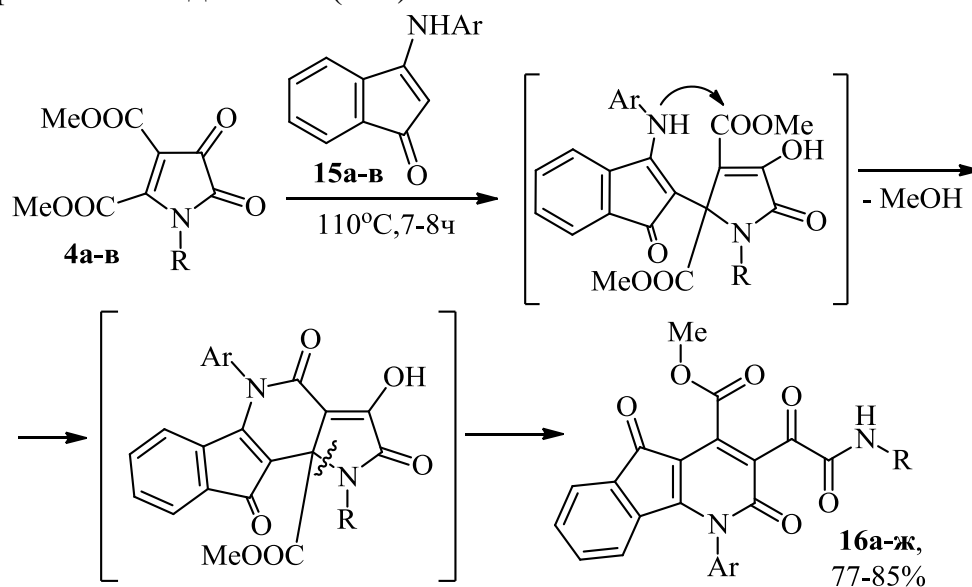
Согласно данным РСА, соединение (**14г**) кристаллизуется из ацетона в виде сольвата в соотношении 1:1 в центросимметричной пространственной группе симметрии. Группа OH гидроксипирролонового фрагмента вовлечена в

образование внутримолекулярной водородной связи с метоксикарбонильной группой и межмолекулярной водородной связи с кетогруппой циклогексенонового фрагмента, посредством которых молекулы объединяются в димеры.

Образование соединений (**14а-к**) происходит в результате первоначального присоединения активированной группы  $\beta$ -СН енаминофрагмента соединений (**13а-е**) к атому углерода в положении 5 пирролдионов (**4а-в**) и последующего внутримолекулярного замыкания пирролонового цикла вследствие нуклеофильной атаки аминогруппой енаминофрагмента карбонильной группы сложноэфирного заместителя в положении 5 пирролдионов и отщепления метанола.

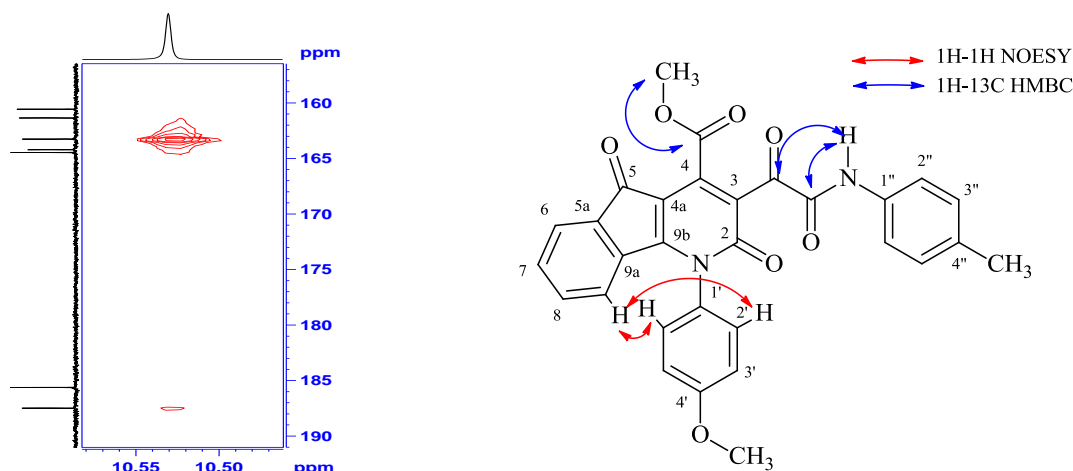
### Взаимодействие с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами

При кипячении пирролдионов (**4а-в**) с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами (**15а-в**) в абсолютном толуоле в течение 7-8 ч (контроль ТСХ) образуются метил 2,5-диоксо-3-[2-оксо-2-(ариламино)ацетил]-2,5-дигидро-1*H*-индено[1,2-*b*]пиридин-4-карбоксилаты (**16а-ж**), структура которых подтверждена данными 2D эксперимента соединения (**16е**).



**15**: Ar = Ph (**а**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**в**); **16**: R = Ph, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**а**), R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar = Ph (**б**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**в**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**г**); R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, Ar = Ph (**д**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**е**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**ж**)

В спектре 1H-1H NOESY соединения (**16е**) наблюдается кросс-пик между протоном Н-9 и протонами Н-2' арильной группы. В спектре 1H-13C НМВС наблюдаются искомые кросс-пики между амидным протоном NH и углеродами карбонил в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положениях, причем последний имеет слабую интенсивность. Помимо этого, наблюдается и множество других кросс-пиков, совокупность которых позволяет идентифицировать практически все атомы углерода гетероядра и подтвердить данную структуру.

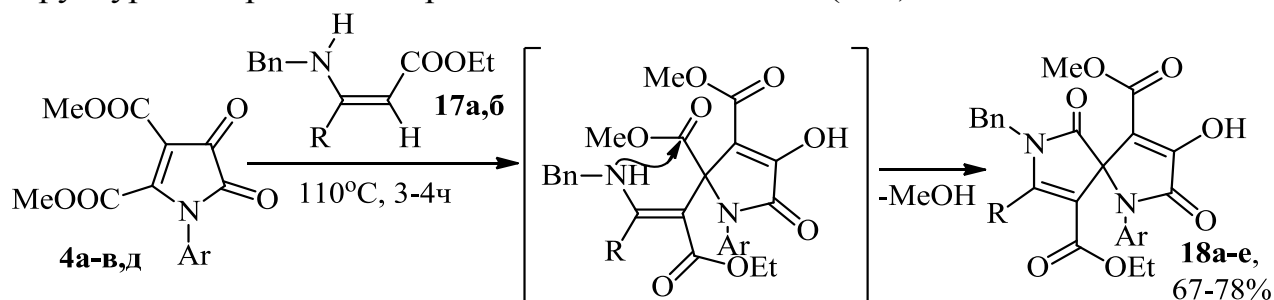


Фрагмент спектра 2D НМВС соединения (16е)

Образование соединений (16а-ж) происходит в результате последовательной нуклеофильной атаки группами  $\beta$ -СН и NH енаминофрагмента соединений (15а-в) атомов углерода в положении 5 и карбонильной группы сложноэфирного заместителя в положении 4 пирролдионов (4а-в) с последующим расщеплением пирролдионного цикла по связи  $N^1-C^5$ .

### Взаимодействие с ациклическими енаминоэфирами

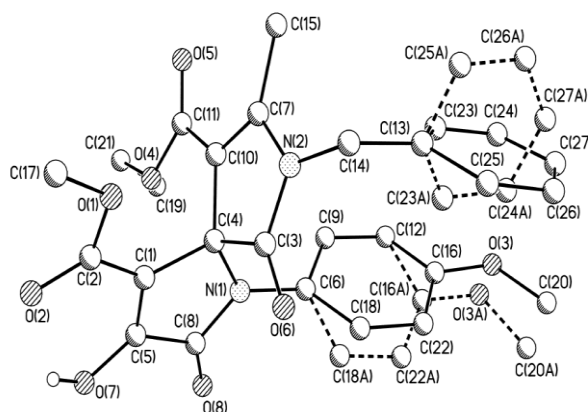
При кипячении пирролдионов (4а-в,д) с этил 3-(бензиламино)бут-2-еноатом (17а) и этил 3-(бензиламино)-3-фенилакрилатом (17б) в толуоле, 3-4 ч (ТСХ) по схеме, близкой к вышеописанной для аминокетогексенонов, получены 4-метил 9-этил 1-арил-7-бензил-3-гидрокси-(8-метил- и 8-фенил)-2,6-диоксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нона-3,8-диен-4,9-дикарбоксилаты (18а-е), структура которых подтверждена РСА соединения (18в).



17: R = Me (а), Ph (б); 18: R = Me, Ar = Ph (а),  $C_6H_4Me-4$  (б),  $C_6H_4OMe-4$  (в),  $C_6H_4Cl-4$  (г); R = Ph, Ar = Ph (д),  $C_6H_4Me-4$  (е)

### Молекулярная структура соединения (18в)

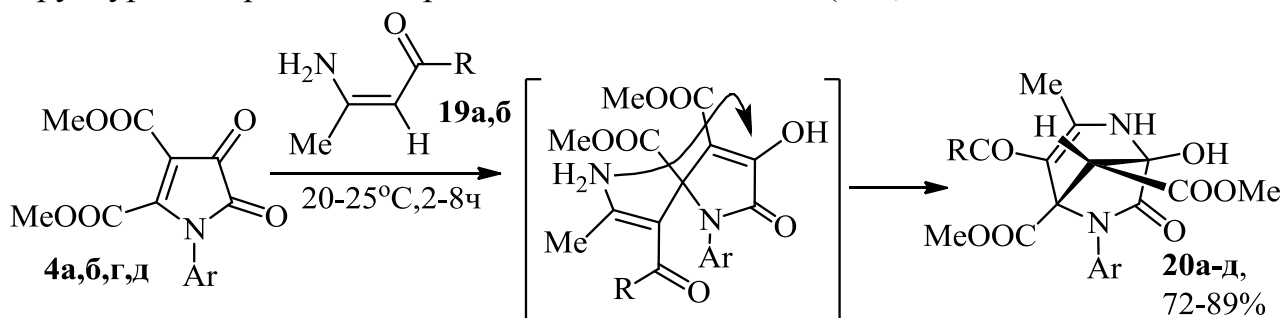
Согласно данным РСА, пирролиновые циклы спиро-системы плоские и развернуты друг



относительно друга под углом  $89.4^\circ$ . Распределение длин связей в циклах можно признать обычным для сопряженных диеновых систем.

### Взаимодействие с ациклическими енаминокетонами

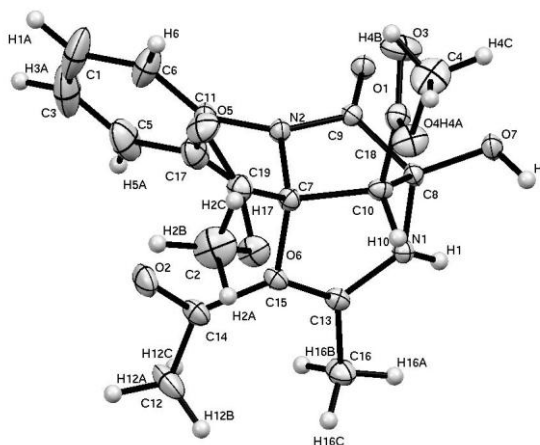
При выдерживании пирролдионов (**4а,б,г,д**) с 4-аминопент-3-ен-2-оном (**19а**) и 3-амино-1-фенилбут-2-ен-1-оном (**19б**) в абсолютном бензоле при  $20-25^\circ\text{C}$  2-8 ч (контроль ТСХ) получены диметил 6-арил-4-ацил-1-гидрокси-3-метил-7-оксо-2,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-5,8-дикарбоксилаты (**20а-д**), структура которых подтверждена РСА соединения (**20а**).



**19**: R = Me (**а**), Ph (**б**); **20**: R = Me, Ar = Ph (**а**),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  (**б**),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$  (**в**); R = Ph, Ar = Ph (**г**),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**д**)

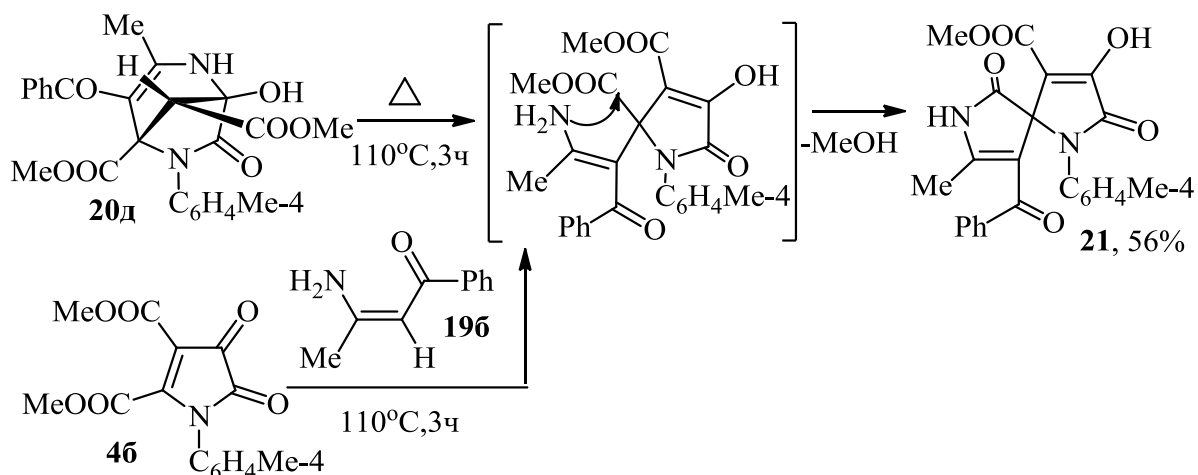
### Молекулярная структура соединения (**20а**)

Согласно данным РСА, соединение (**20а**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе симметрии моноклинной системы. Общая геометрия молекулы определяется конформационно жёстким бициклическим скелетом, валентные углы и связи которого близки к стандартным для подобных систем.



Образование соединений (**20а-д**) происходит вследствие последовательного нуклеофильного присоединения группы  $\beta\text{-CH}$  и аминогруппы енаминофрагмента ациклических енаминов (**19а,б**) соответственно к атомам углерода в положениях 5 и 3 пирролдионов (**4а,б,г,д**).

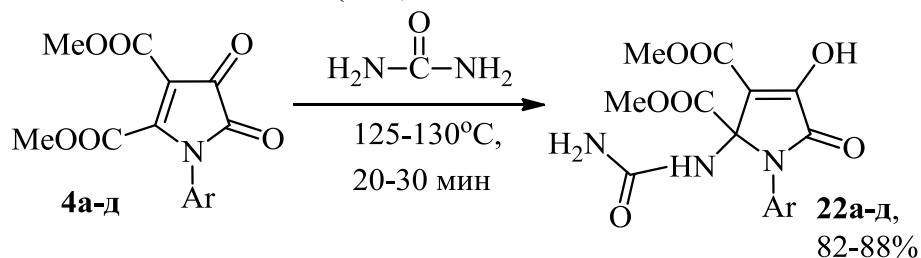
При кипячении мостикового соединения (**20д**) в абсолютном толуоле в течение 3 ч (контроль ТСХ) происходит его рециклизация вследствие расщепления полуаминальной связи  $\text{NH-C(OH)}$  и внутримолекулярного замыкания пиррольного цикла по вышеописанной схеме с образованием метил 9-бензоил-3-гидрокси-8-метил-2,6-диоксо-1,7-дизаспиро[4.4]нона-3,8-диен-4-карбоксилата (**21**).



Соединение (**21**) образуется также при проведении взаимодействия пирролдиона (**46**) с енамином (**196**) в аналогичных условиях.

### Взаимодействие с мочевиной

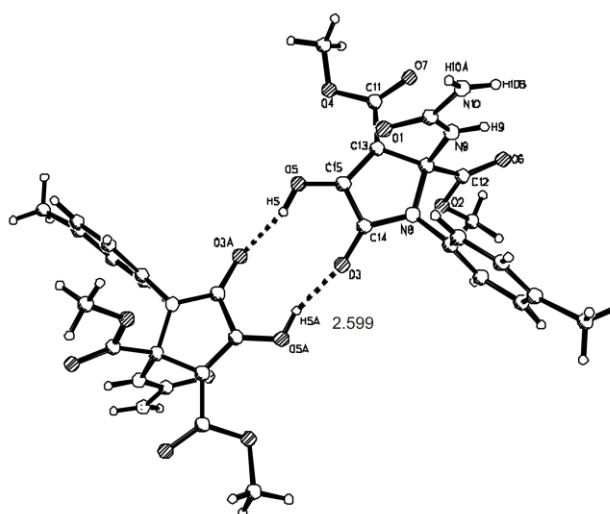
При сплавлении пирролдионов (**4а-д**) с мочевиной при 125-130°C в течение 20-30 мин получены продукты присоединения аминогруппы реагента к атому  $C^5$  пирролдионов – диметил 5-арил-3-гидрокси-1-карбамоиламино-4-оксоциклопент-2-ен-1,2-дикарбоксилаты (**22а-д**), структура которых подтверждена РСА соединения (**22б**).



**22:** Ar = Ph (**а**),  $C_6H_4Me-4$  (**б**),  $C_6H_4OMe-4$  (**в**),  $C_6H_4Br-4$  (**г**),  $C_6H_4Cl-4$  (**д**)

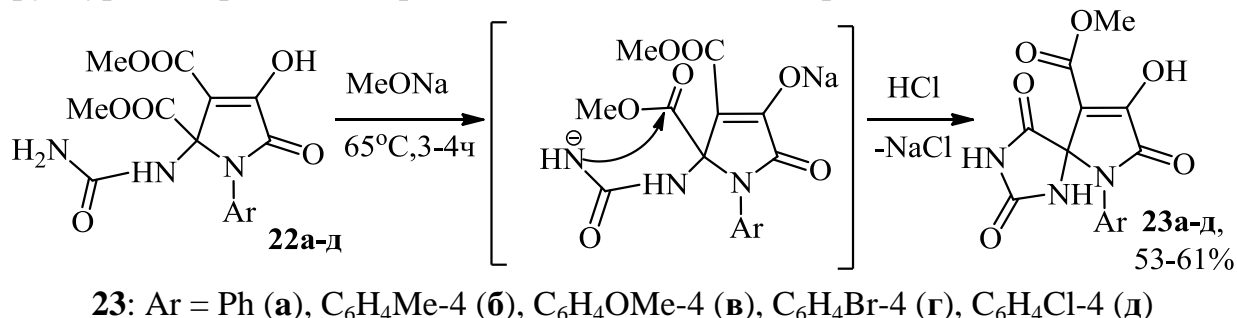
### Молекулярная структура димеров соединения (**22б**).

Согласно данным РСА, кристалл молекулярный. Особенностью строения кристаллов соединения (**22б**) является образование centrosymmetric димеров с короткой межмолекулярной водородной связью  $O3...H5-O5$  (1.78 Å).



Многочисленные попытки циклизации соединений (**22а-д**) (сплавление или кипячение в высококипящих растворителях) не привели к успеху.

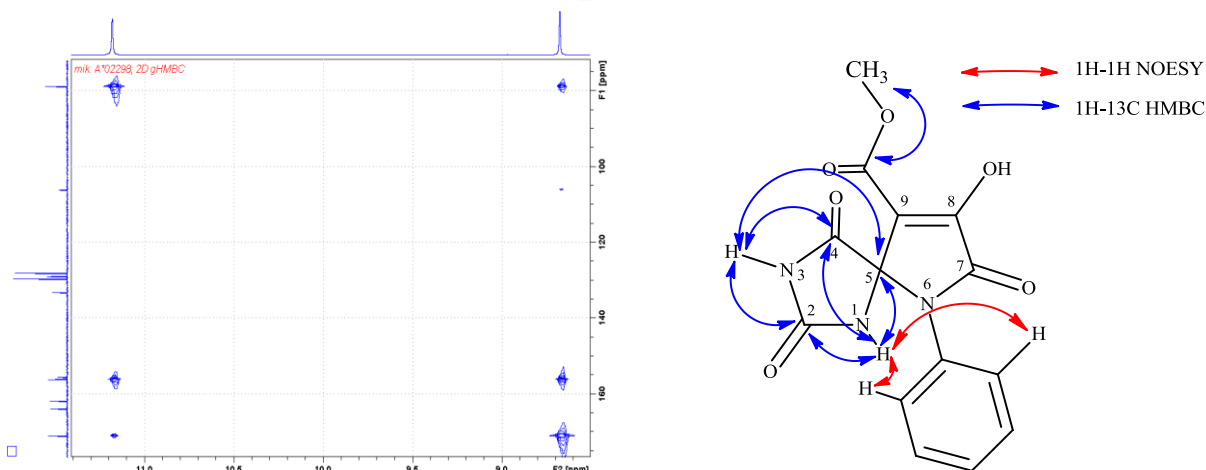
При кипячении соединений (**22а-д**) с метилатом натрия в метаноле в течение 3-4 ч (ТСХ) происходит их циклизация с образованием метил 9-арил-7-гидрокси-2,4,8-триоксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-6-ен-6-карбоксилатов (**23а-д**), структура которых подтверждена данными 2D эксперимента соединения (**23а**).



В спектре 1H-1H NOESY помимо тривиальных кросс-пиков между протонами фенильного цикла проявляется только один информативный кросс-пик – между протоном группы N<sup>1</sup>H и *орто*-протонами фенильного кольца.

Ключевые кросс-пики в спектре 1H-13C HMBС (в порядке убывания интенсивности):

**NH<sup>1</sup>:** C4, C2, C5, C9; **NH<sup>3</sup>:** C5, C2, C4; **OMe:** COO.



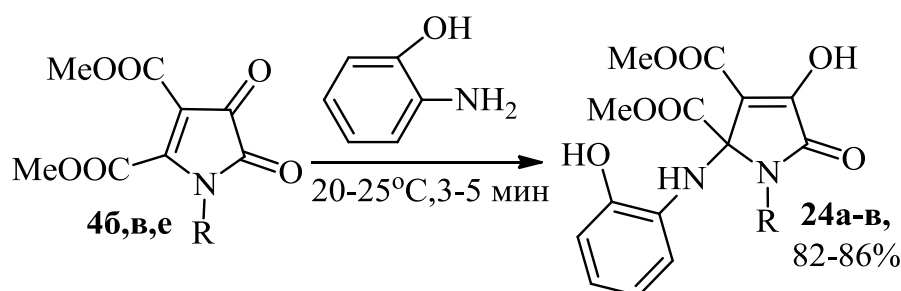
**Фрагмент 2D спектра HMBС соединения (23а)**

Образование соединений (**23а-д**) происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения аминогруппы мочевины к атому C<sup>5</sup> пирролдионов (**4а-д**) с образованием продуктов присоединения (**22а-д**) и последующего внутримолекулярного замыкания имидазолидинового цикла вследствие нуклеофильной атаки второй аминогруппой мочевины сложноэфирного заместителя в положении 5 пирролдионов.

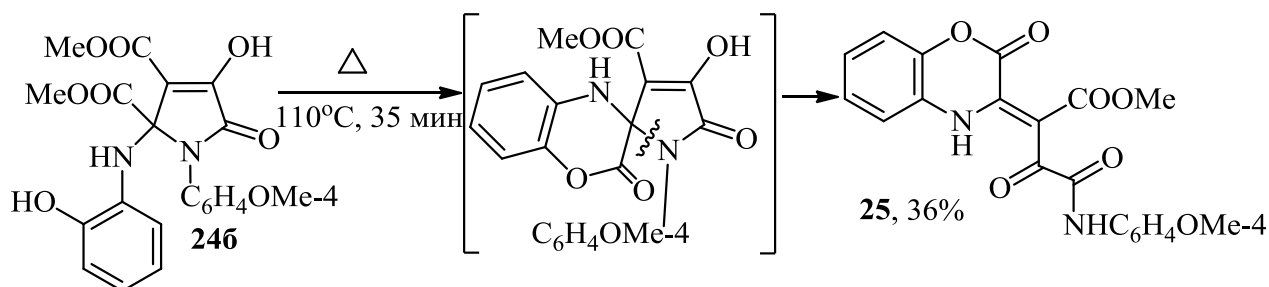
### Взаимодействие с *о*-аминофенолом

При выдерживании пирролдионов (**4б,в,е**) с *о*-аминофенолом в абсолютном бензоле при 20-25°C 3-5 мин образуются продукты присоединения аминогруппы к атому C<sup>5</sup> пирролдионов – диметил 1-арил-4-гидрокси-2-[(2-

гидроксифенил)амино]-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилаты (**24а-в**).

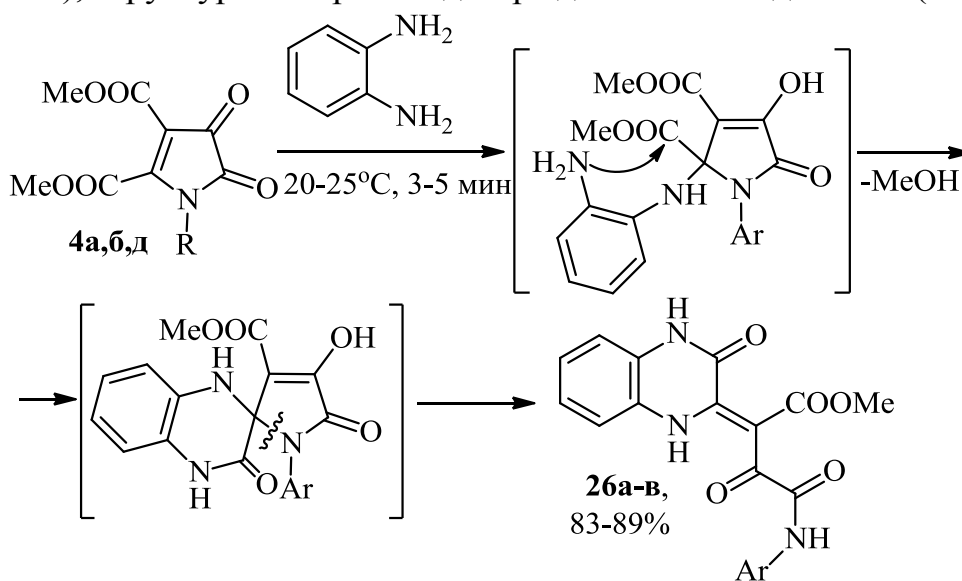


При кипячении соединения (**24б**) в толуоле в течение 35 мин (контроль ТСХ) происходит его рециклизация вследствие атаки группой OH сложноэфирного заместителя в положении 5 с расщеплением связи N<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> и образование (*E*)-метил 3-гидрокси-4-[(4-метоксифенил)амино]-4-оксо-2-(2-оксо-2*H*-1,4-бензоксазин-3-ил)бут-2-еноата (**25**).



### Взаимодействие с *o*-фенилендиамином

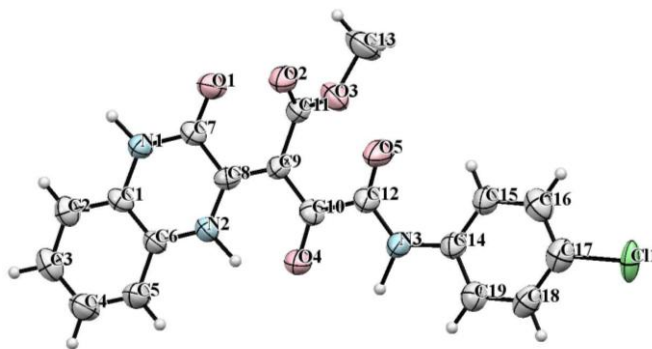
При выдерживании раствора пирролдионов (**4а,б,д**) и *o*-фенилендиамина в абсолютном бензоле при 20-25°C 3-5 мин образуются (*E*)-метил 4-(ариламино)-3,4-диоксо-2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)бутаноаты (**26а-в**), структура которых подтверждена РСА соединения (**26в**).



**26:** Ar = Ph (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**в**)

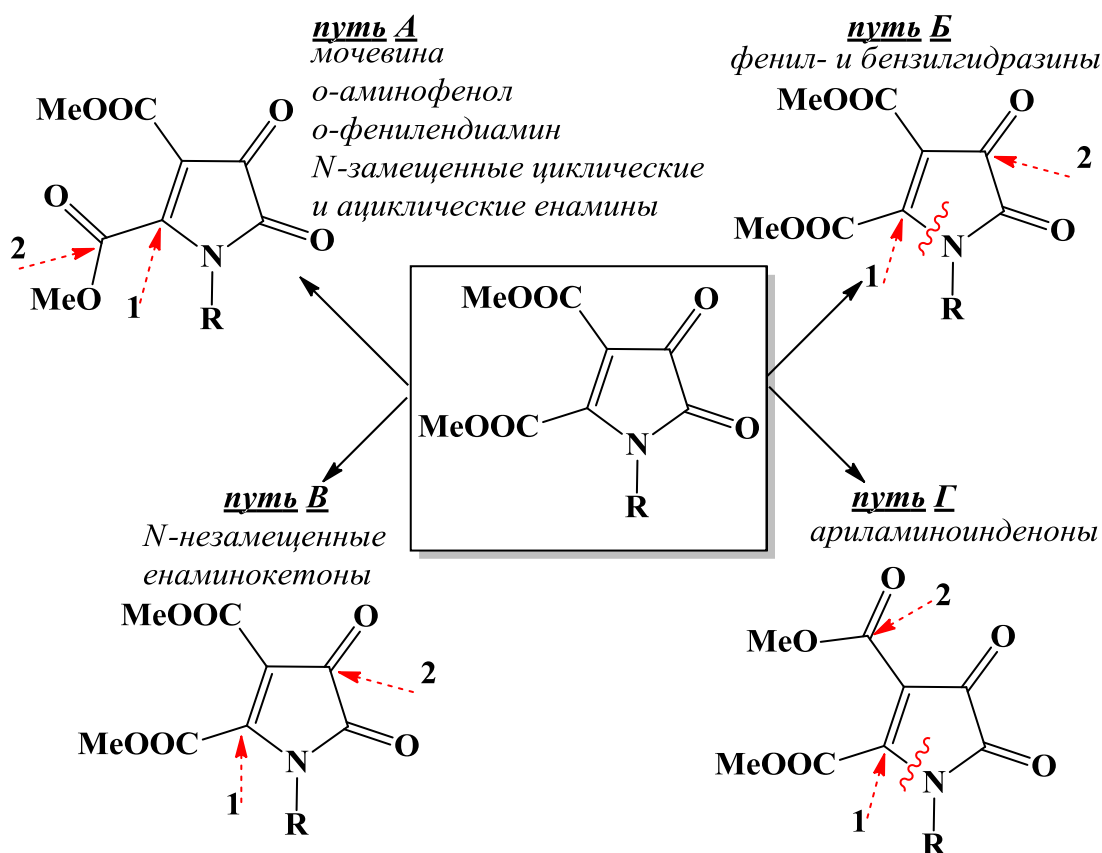
## Молекулярная структура соединения (26в).

Согласно данным РСА, соединение (26в) формирует плоскую структуру, за исключением атомов метоксикарбонильной группы, развёрнутой практически перпендикулярно плоскости системы сопряжения молекулы. Оценка длин связей и локализация протонов при атомах азота однозначно указывают, что кетоенольное равновесие в соединении для всех карбонильных групп сдвинуто в сторону кетоформы.



Образование соединений (26а-в) происходит, по-видимому, вследствие последовательной нуклеофильной атаки аминогруппами реагента атомов углерода C<sup>5</sup> и карбонильной группы сложноэфирного заместителя в положении 5 пирролдионов (4) и расщеплением пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>.

Анализируя результаты исследований взаимодействия 4,5-ди(метоксикарбонил)-1H-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами, можно установить четыре основных направления:



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



### Глава 3. Экспериментальная часть

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

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

Исследование анальгетических свойств синтезированных соединений проводили методами термического раздражения «горячая пластинка» и «уксусные корчи» в соответствии с существующими методиками.

Результаты изучения анальгетической активности синтезированных соединений методами

#### «горячей пластинки»

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса через 120 мин
<b>17а</b>	17.10±1.33 (p<0,05)
<b>17б</b>	23.30±4.12 (p<0,05)
<b>17г</b>	19.90±0.73 (p<0,05)
<b>17ж</b>	19.90±0.73 (p<0,05)
Анальгин	16.33±3.02 (p<0,1)
Контроль	10,60±1.08

#### «уксусных корчей»

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса	
	Количество корчей	% уменьшения корчей к контролю
<b>9б</b>	11.40±5.28 (p<0,05)	54,4
<b>12в</b>	11.60±5.02 (p<0,05)	53,8
<b>15а</b>	11.60±3.86 (p<0,002)	53,0
<b>15в</b>	11.40±5.28 (p<0,05)	54,4
Анальгин	9.00±4.49 (p>0,05)	58.0
Контроль	22.17±3.36	-

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

### ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при термоллизе 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов происходит их декарбонилирование и образование *N*-арилзамещенных имидоилкетенов, стабилизирующихся вследствие внутримолекулярного *CN*-ацилирования кетеновым фрагментом *орто*-положения арильного цикла.

2. Показано, что 1,3 *CN,NH* – бинуклеофилы (*N*-замещенные 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оны, ациклические енамины, мочевины, *о*-аминофенол, *о*-фенилендиамин) взаимодействуют с 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионами по схеме последовательной нуклеофильной атаки

двумя нуклеофильными группами бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов.

3. Установлено, что N-незамещенные енаминокетоны (4-аминопент-3-ен-2-он и 3-амино-1-фенилбут-2-ен-1-он) при 20-25°C взаимодействуют с 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионом по схеме нуклеофильного [3+3] присоединения групп β-СН и NH енаминофрагмента енаминокетонов к атомам углерода в положении 5 и 3 пирролдионов.

4. Показано, что замещенные гидразины с 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пирролдионами по схеме последовательного присоединения первичной аминогруппы реагента к атому С<sup>5</sup> пирролдионов, расщепления связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> и атаки вторичной аминогруппой реагента кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента.

5. Найдено, что 3-ариламино-1*H*-инден-1-оны взаимодействуют с 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионом по схеме последовательной нуклеофильной атаки двумя нуклеофильными центрами бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и карбонильной группы сложноэфирного заместителя в положении 4 пирролдионов.

#### **Основное содержание диссертации изложено в работах:**

1. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Масливец А.Н. Рециклизация 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-диона под действием монозамещенных гидразинов // ЖОрХ, 2011. Т.47, вып. 9. С.1245-1246.

2. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Масливец А.Н. Спиро-бис-гетероциклизация 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-диона под действием карбоциклического енамина // ЖОрХ, 2011. Т.47, вып. 10. С.1570-1571.

3. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Слепухин П.А., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXXI. Взаимодействие 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов с N-замещенными 3-амино-5,5-диметил-2-циклогекс-2-ен-1-онами. Кристаллическая и молекулярная структура метил 4'-гидрокси-6,6-диметил-1,1'-бис(4-метилфенил)-2,4,5'-триоксо-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-3'-карбоксилата // ЖОрХ, 2011. Т.47, вып. 11. С.1682-1686.

4. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Слепухин П.А., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXXII. Рециклизация 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием монозамещенных гидразинов. Кристаллическая и молекулярная структура диметил 1-бензил-5-[(4-метилфенил)карбамоил]-1*H*-пиррол-3,4-дикарбоксилата // ЖОрХ, 2012. Т.48, вып. 1. С.114-117.

5. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Масливец А.Н. [3+3]-Нуклеофильное присоединение ациклических енаминокетонов к диметил 1-арил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилатам. // ЖОрХ, 2012. Т.48, вып. 10, С.1377-1379.

6. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Слепухин П.А., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: ХС. Реакции 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминоэфирами. Кристаллическая и молекулярная структура 4-метил 9-этил 7-бензил-3-гидрокси-8-метил-1-(4-метоксифенил)-2,6-диоксо-1,7-дiazаспиро[4.4]она-3,8-диен-4,9-дикарбоксилата // ЖОрХ, 2012. Т.48, вып. 11. С.1435-1438.

7. Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Силайчев П.С., Масливец А.Н. Spiro-бис-гетероциклизация 4,5-диметоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов // Abstr. International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry». Miskhor, Crimea, 2010. С. 330.

8. Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Силайчев П.С., Масливец А.Н. Рециклизация 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-диона под действием монозамещенных гидразинов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной международному году химии «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва. 2011. С.212.

9. Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Силайчев П.С., Масливец А.Н. Spiro-бис-гетероциклизация 4,5-ди(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием гетероциклического енамина // Материалы II Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» Железноводск. 2011. С. 262.

10. Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Силайчев П.С., Масливец А.Н. [3+3] Нуклеофильное присоединение ациклических енаминокетонов к 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионам // Материалы школы-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета Перм. гос. нац. иссл. университета «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии». Пермь. 2011. С.104.

11. Силайчев П.С., Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Масливец А.Н. Синтез и реакции 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов // Материалы международной научной конференции «Синтез знаний в естественных науках. Рудник будущего: проекты, технологии, оборудование» в 2 томах. Пермь. 2011. Т. 2. С.548-552.

12. Чудинова М.А. (Железнова М.А.), Силайчев П.С., Масливец А.Н. Нуклеофильное [3+3] присоединение ациклических енаминокетонов к 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионам // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва. 2012. С.86.

Подписано в печать 31.10.2013 г. Формат 60×90/16.  
Усл. печ. л. 1.25. Тираж 120 экз. Заказ № 240-Т

Типография Саратовского государственного университета  
имени Н.Г. Чернышевского  
410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112а