

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

На правах рукописи

Рогачёв Сергей Николаевич

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

(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Гейн Владимир Леонидович

Пермь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ (обзор литературы)	10
1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов	10
1.1.1. Взаимодействие эфиров 2,4-диоксобутановых кислот и их эфиров с азометинами.....	10
1.1.2. Взаимодействие N-арилиденариламинами с 2-кетоглутаровой кислотой и диэтоксалилацетоном	13
1.1.3. Конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами	14
1.1.4. Получение и гидролиз 3-замещенных 3-пирролин-2-онов	16
1.1.5. Превращение 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов	20
1.1.6. Другие методы.....	23
1.2. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов	27
1.2.1. Реакции алкилирования	27
1.2.2 Реакции ацилирования	30
1.2.3. Реакции с моноклеофилами	31
1.2.4. Реакции с бинуклеофилами	36
1.2.5. Реакции по 4-метиленовой группе	44
1.2.6. Реакции окисления и восстановления	45
1.2.7. Реакции термолиза и циклизации.....	47
1.3. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов	48
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ 1-[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)ЭТИЛ]-4-АЦИЛ-5- АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ	60
2.1. Постановка задачи	60
2.2. Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот	60
2.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3- пирролин-2-онов.....	65

2.3.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	65
2.3.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	70
2.3.3. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	75
2.3.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	80
2.3.5. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-этоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	87
2.3.6. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	92
2.3.7. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	96
2.3.8. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	100
2.3.9. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	104
2.4. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	109
2.4.1. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	109
2.4.2. Синтез 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	114
2.5. Синтез 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов	118
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	123
ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	126
4.1. Антибактериальная активность	126
4.3. Антигипоксическая активность.....	133
4.4. Анальгетическая активность.....	136
4.5. Гипогликемическая активность.....	138
4.6. Острая токсичность.....	141

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Одной из важнейших проблем фармацевтической науки, для решения которой осуществляется целенаправленный синтез и поиск биологически активных соединений, является создание малотоксичных и высокоэффективных лекарственных средств.

Интересными объектами для исследования и решения данной проблемы являются функционализированные пиррол-2,3-дионы, а также основной метод их получения – взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и различного по своей природе амина. Благодаря большому синтетическому потенциалу данной реакции, путем варьирования исходных реагентов и условий её проведения, ранее были получены 1,4,5-тризамещенные пиррол-2,3-дионы, среди которых обнаружены вещества, обладающие высокой ноотропной, анальгетической, противовоспалительной, противомикробной, противовирусной и гипогликемической активностью. Принимая во внимание фармакологическую значимость указанного класса соединений, следует отметить, что получение пиррол-2,3-дионов, содержащих в 1 положении гетероцикла гидрофильный 2-(2-гидроксиэтоксипропиламино)этильный заместитель, а также его азотистые аналоги: 2-(2-гидроксиэтиламино)этильный и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильный заместители не рассматривалось в литературе. Поэтому, представляло интерес изучить взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтоксипропиламино)этанола, 2-(2-гидроксиэтиламино)этиламина и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропиламина и определить биологическую активность полученных соединений.

Цель работы.

Цель научной работы заключается в разработке общей методологии синтеза новых соединений, 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-

гидроксиэтокси)этил]-, 1-(2-(2-гидроксиэтиламино)этил)- и 1-(3-(2-гидроксиэтиламино)пропил)-3-пирролин-2-онов. Изучение биологической активности полученных веществ. Выявление зависимости биологической активности полученных соединений от характера заместителей.

Задачи исследования.

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

Научная новизна.

Разработана методология трёхкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)этанола. Осуществлен синтез ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов. С помощью ИК, ЯМР¹H спектроскопии и масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений. Проведена проверка веществ на антибактериальную, противогрибковую, антигипоксическую, анальгетическую и гипогликемическую активности.

Степень разработанности темы исследования.

Тема разработана в пределах, определенных целью и задачами исследования. Сформирована библиотека соединений, имеющих в 1 положении гетероцикла 2-(2-гидроксиэтокси)этильный заместитель, а также его азотистые аналоги. Всего получено 114 новых соединений, из которых 109 веществ изучены на различные виды биологической активности.

Теоретическая и практическая ценность.

В ходе исследования разработаны препаративные методики синтеза ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, 1-(2-(2-гидроксиэтиламино)этил)- и 1-(3-(2-гидроксиэтиламино)пропил)-3-пирролин-2-онов. Предлагаемый метод прост по выполнению и позволяет планировать и получать соединения с заданной комбинацией заместителей. Из 128 синтезированных соединений 109 подвергнуты фармакологическому скринингу на различные виды биологической активности. Выявлено несколько веществ с высокой антигипоксической активностью, перспективной для дальнейшего изучения.

Методология и методы исследования.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов.
2. Синтез азотистых аналогов вышеуказанных веществ.
3. Установление структуры полученных соединений на основании ЯМР¹H-, ИК – спектроскопии, масс – спектрометрии.
4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений. Установление взаимосвязи их строения с активностью.

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).

Достоверность полученных данных.

Результаты исследований получены на современных приборах: ИК-микроскоп IN10 TERMO SCIENTIFIC, спектрофотометр Bruker 500 с рабочей частотой 500, Фурье-спектрометр ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц, спектрометр Finnigan MAT. INCOS-50 7890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ., Температуру плавления определяли на приборе MeltingPointM-565. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений; полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы, текст диссертации также написан лично Рогачёвым Сергеем Николаевичем.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Лично автором выполнялся поиск, обобщение и анализ данных зарубежной и отечественной научной литературы по методам получения, химическим свойствам и биологической активности производных пиррол-2,3-дионов. Автором выполнен весь химический эксперимент, осуществлена интерпретация результатов физико-химических методов анализа, написаны все статьи и оформлена диссертация.

Публикации.

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

Апробация результатов.

Материалы диссертационной работы обсуждались на IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С.

Клячкина (1934 – 2000) (Пермь, 2014); Научной сессии Пермского государственного медицинского университета им. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (Пермь, 2014); IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации, посвященная 80-летию В.В. Базыльчика» (Чебоксары, 2015).

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 118 схем, 34 таблицы, 2 рисунка и 2 приложения. Список литературы включает ссылки на 128 работ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Благодарность.

Автор выражает благодарность к.х.н. Гартману Г.А. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ЯМР-спектроскопии, к.ф.н. Новиковой В.В. (ПГФА, г. Пермь) за исследования антибактериальной и противогрибковой активностей.

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛ-2,3- ДИОНОВ (обзор литературы)

В конце XIX века, в 1897 году, впервые была опубликована информация о синтезе первых 1,4,5-тризамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов [1].

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

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

1.1. Методы синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов

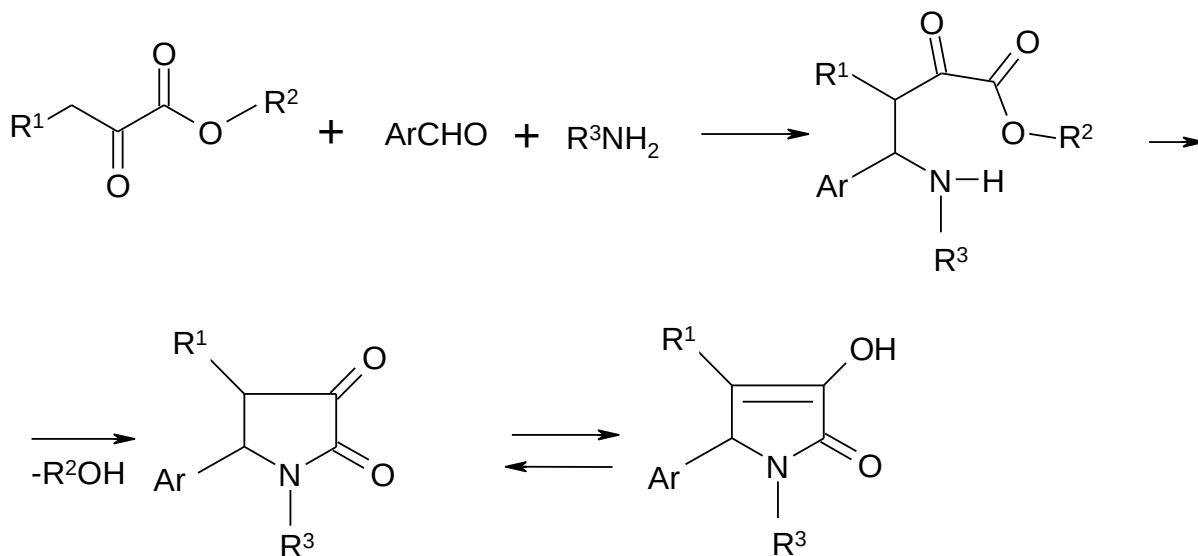
1.1.1. Взаимодействие эфиров 2,4-диоксобутановых кислот и их эфиров с азометинами

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

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

кислоты с образованием промежуточного эфира, который циклизуется в соответствующий 1,4-дизамещенный 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дион [5-8].

Схема 1



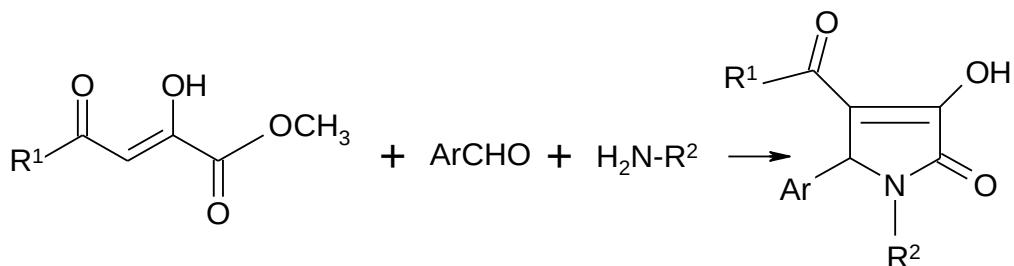
$\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}, \text{AlkOOC}, \text{ArCO}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^3 = \text{Aryl}, \text{Alkyl}$

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

Широко изучено взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и алифатического амина (метил-, пропил-, бутил-, гексил-, 2-этилгексил и

октиламины)[24]. Хороший выход продуктов образуется при проведении данной реакции в инертном растворителе, например в диоксане [10,11,17].

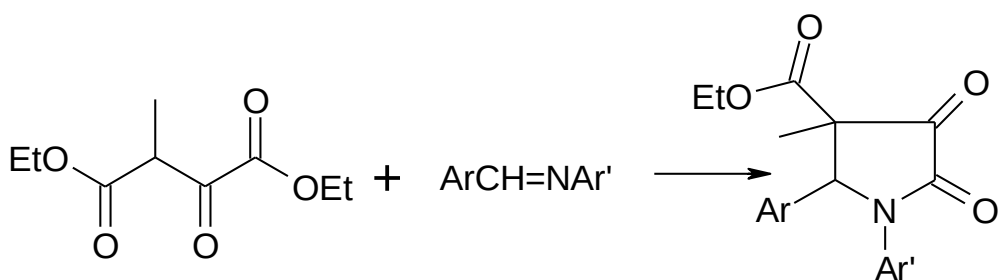
Схема 2



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

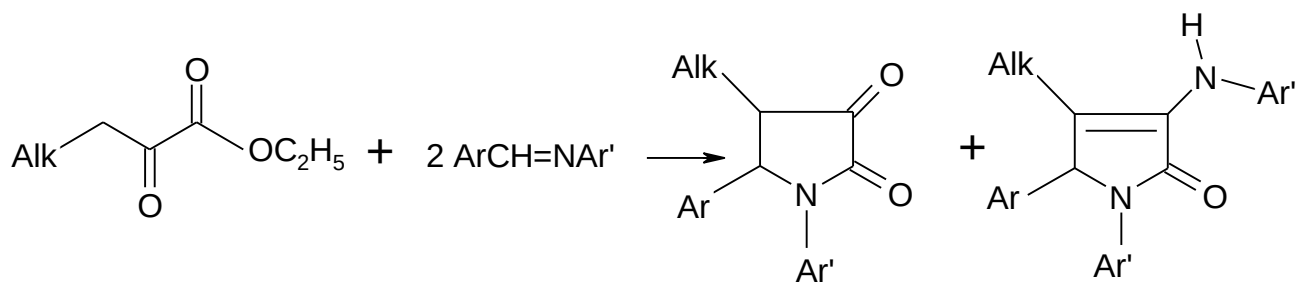
Для успешного хода реакции необходимо присутствие в молекуле эфира пировиноградной кислоты сильного электроноакцепторного заместителя, который активирует метиленовую группу [20]. Так, присутствие этоксикарбонильной группы, даже при наличии у β -атома метильного заместителя приводит к образованию этил 1,5-диарил-4-метил—2,3 диоксотетрагидропиррол-4-карбоксилатов.

Схема 3



Эфиры 2-оксоалкановых кислот, которые имеют в β -положении алкильный заместитель, при взаимодействии с N-арилиденанилинами дают смесь 4-замещенных пирролидин-2,3-дионов и их 3-ариламинопроизводных [8].

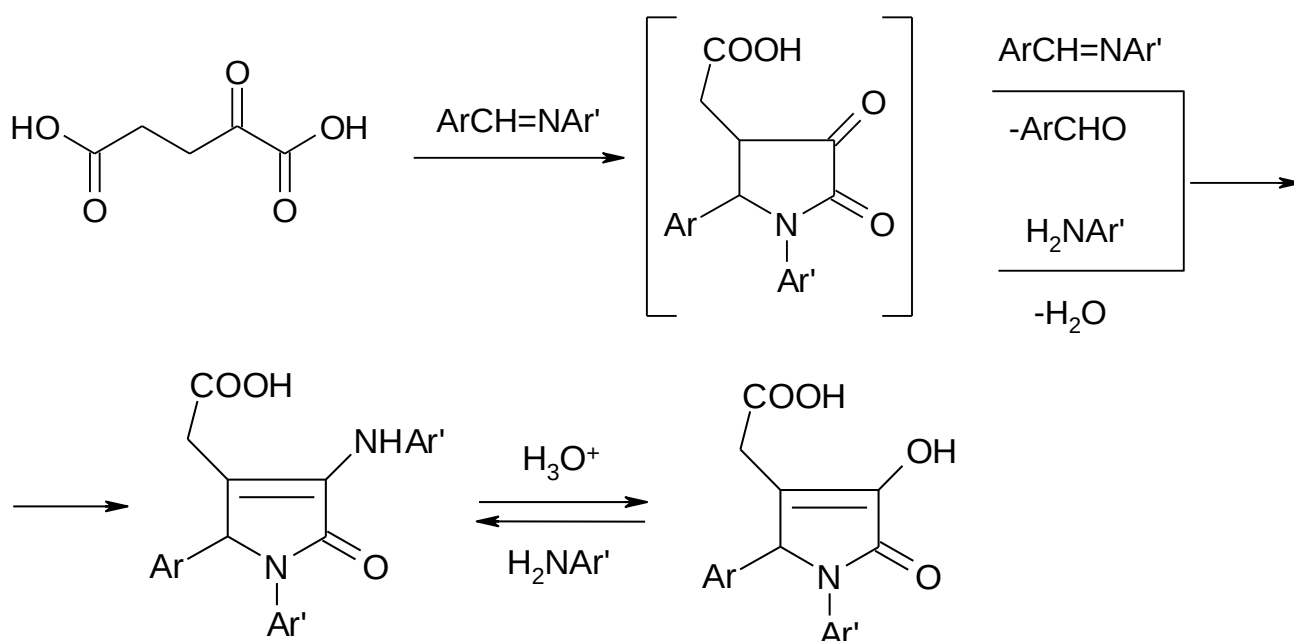
Схема 4



1.1.2. Взаимодействие N-арилиденариламинами с 2-кетоглутаровой кислотой и диэтоксалиацетоном

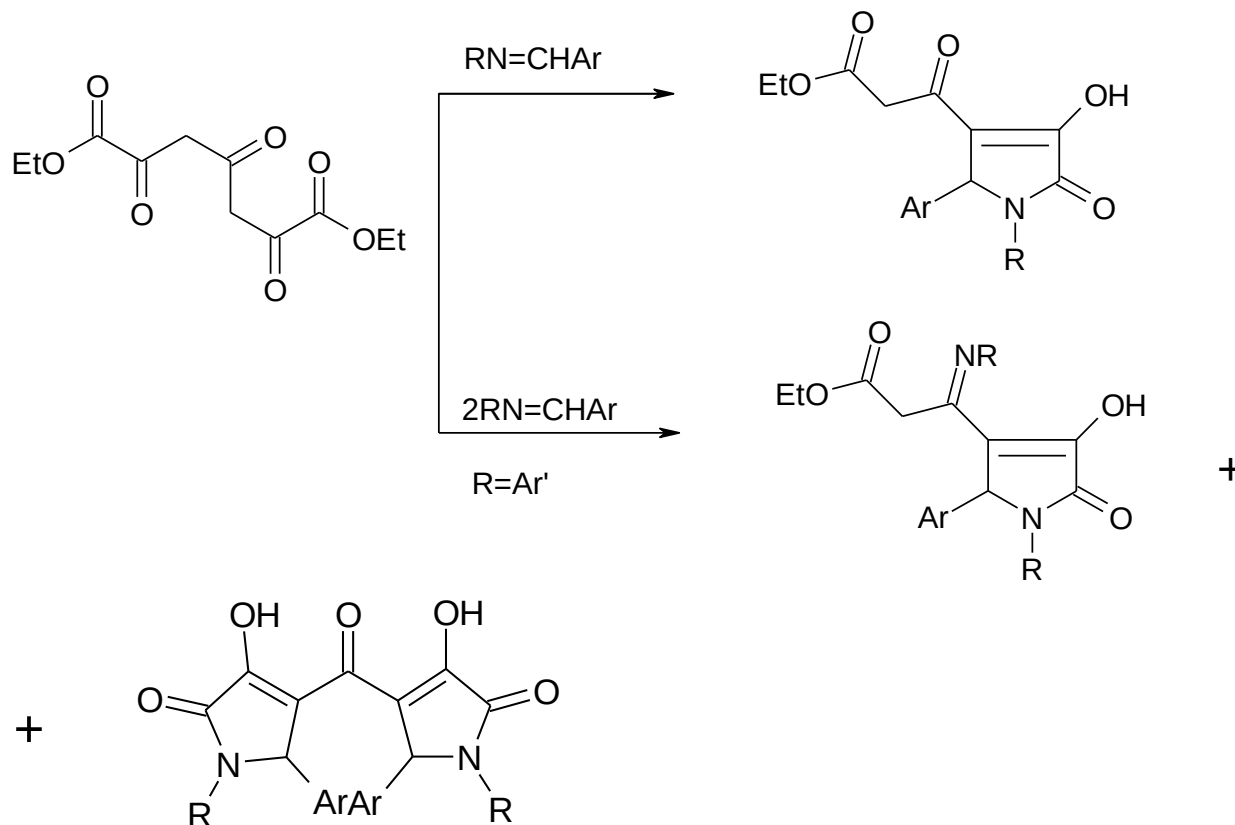
Эфиры 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот - не единственные реагенты, которые вступают в реакцию с азометинами. Так, при взаимодействии 2-кетоглутаровой кислоты с N-арилиденанилинами первоначально образуются промежуточные 1,5-диарил-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-оны, которые в результате реакции переаминирования превращаются в 1,5-диарил-3-ариламино-3-гидрокси-4-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны. При их обработке соляной кислотой образуются соответствующие 4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [25-27].

Схема 5



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

Схема 6



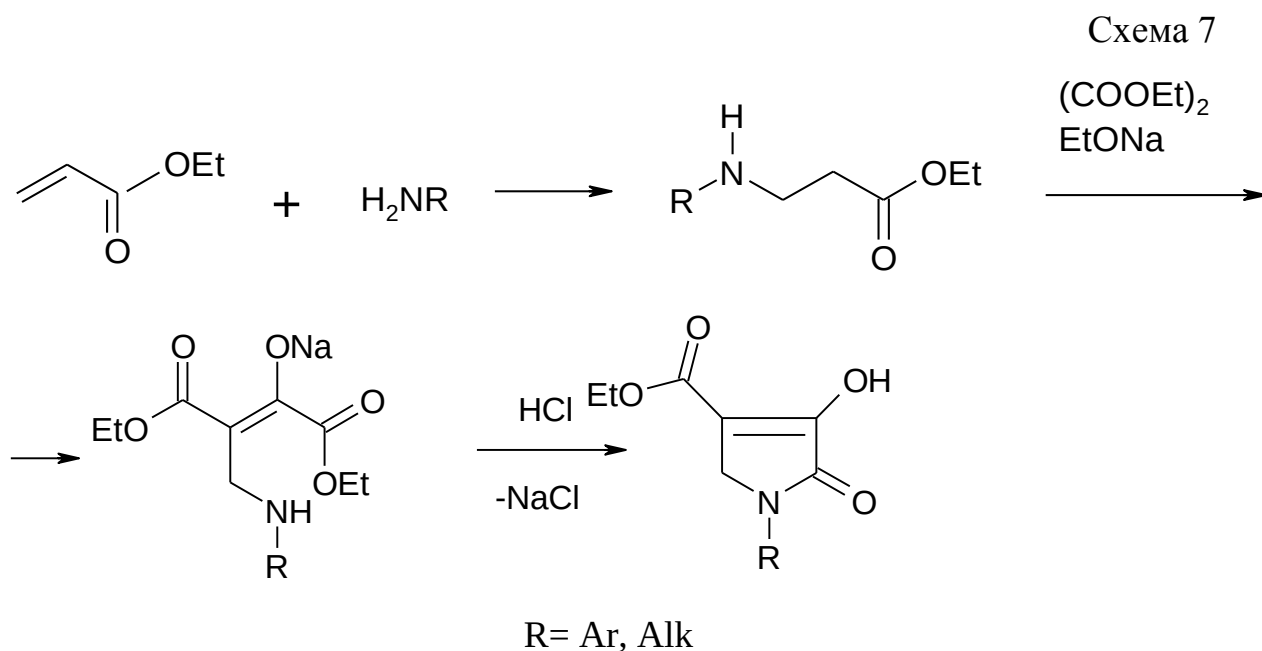
Взаимодействие диэтоксалилацетона с двойным избытком азометина позволяет в результате переаминирования выделить этиловые эфиры 2-ариламино-4-(1,5-диарил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он-4-ил)-4оксо-2-бутовых кислот [6,7,67].

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

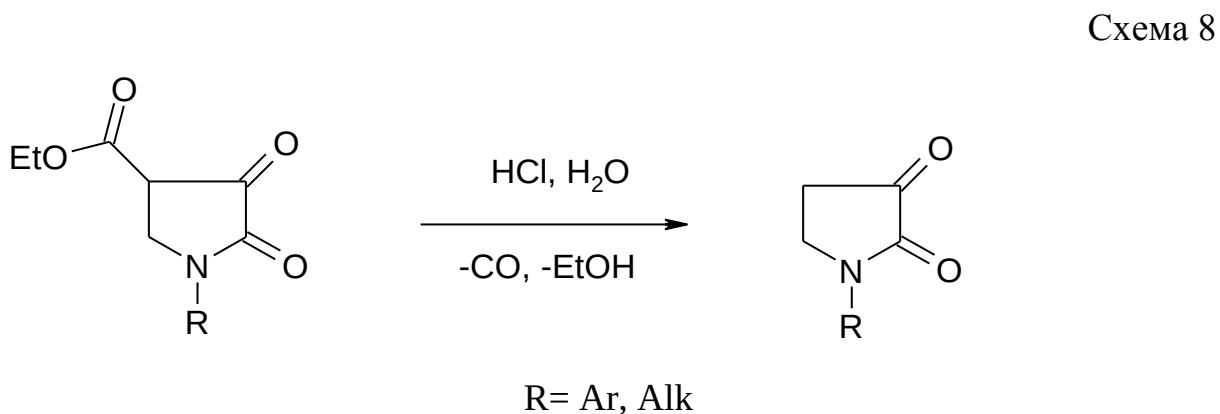
В литературе описан метод получения 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов конденсацией эфиров *N*-замещенных 3-аминопропановых кислот с диалкилоксалатами.

Эфиры 3-аминопропановых кислот, полученные конденсацией эфиров акриловой кислоты с аминами, обрабатывают диэтилоксалатом в

присутствии этилата натрия. Образование тетрагидропиррол-2,3-дионов, которые не имеют заместителей в положении 5, происходит после подкисления реакционной смеси [29-34].



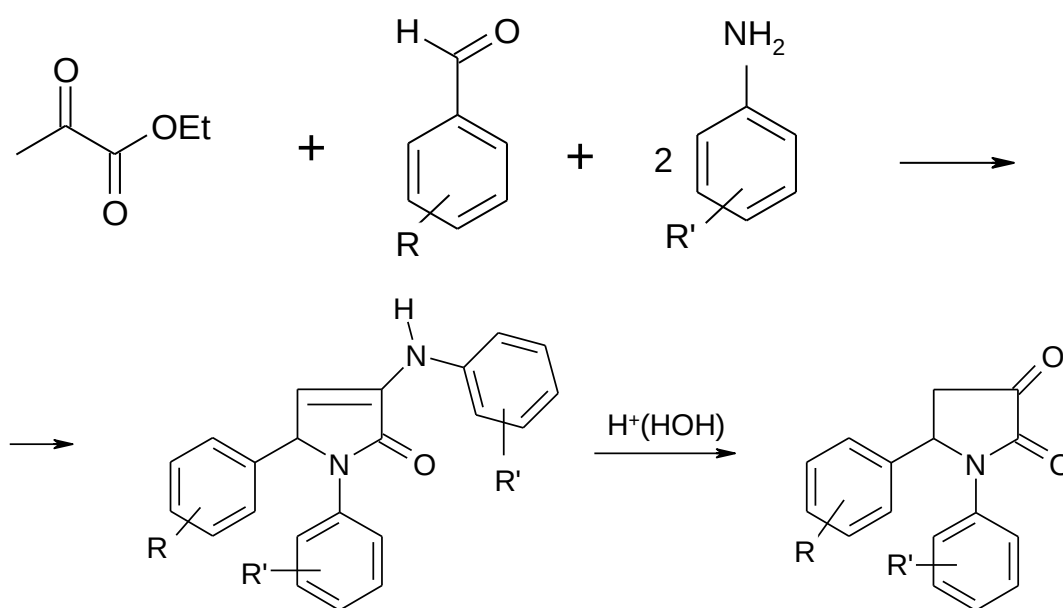
Полученные данным методом тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в положении 4 гетероцикла этоксикарбонильный остаток, легко гидролизуются и декарбоксилируются при нагревании в кислой среде. Это позволяет синтезировать пирролидин-2,3-дионы, которые не имеют заместителей в положении 4 и 5 гетероцикла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



1.1.4. Получение и гидролиз 3-замещенных 3-пирролин-2-онов

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

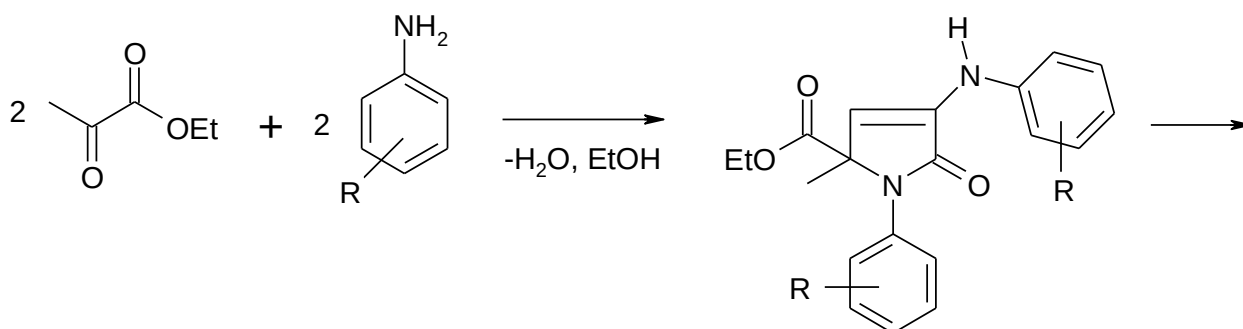
Схема 11

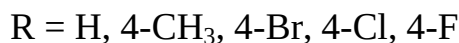
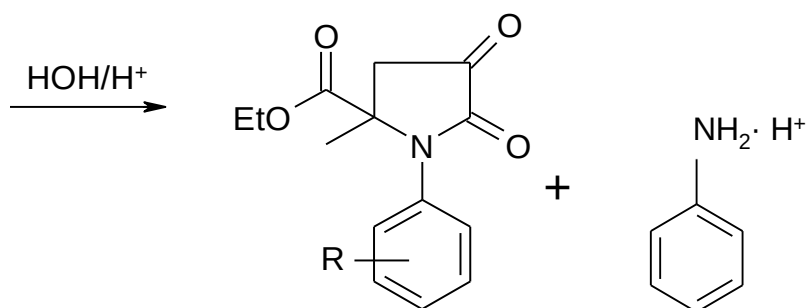


Образование этил 1-арил-5-метил-2,3-диоксопирролидин-5-карбоксилатов происходит при взаимодействии этилпировата с ариламины с последующим гидролизом 3-ариламинопроизводного [36, 37].

Орто-заместитель в арилаmine препятствует образованию пирролидинового цикла.

Схема 12

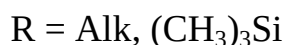
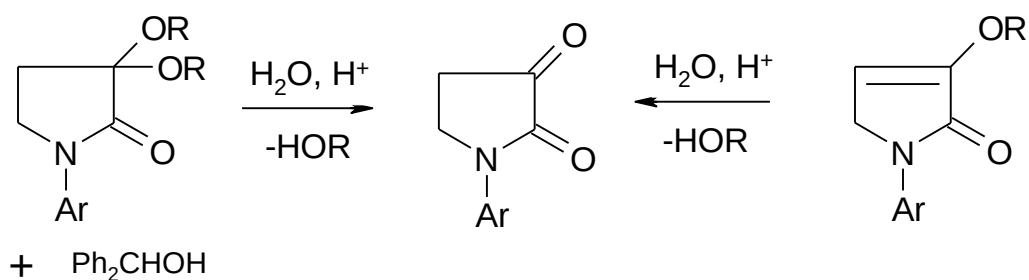




Незамещенные по положению 4 1,5-Диарилпирролидин-2,3-дионы могут существовать в кетонной и енольной таутомерных формах. Равновесие при этом сдвинуто в сторону кетонной формы.

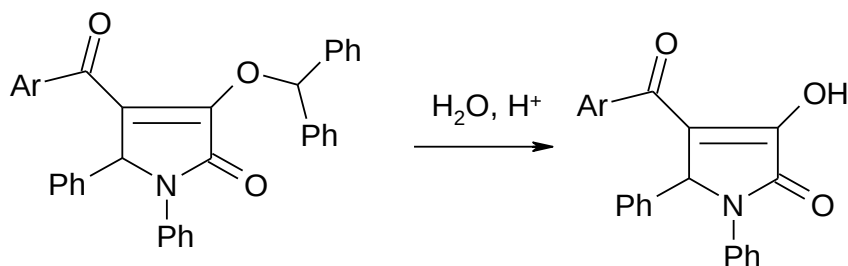
Кислотный гидролиз кеталей тетрагидропиррол-2,3-дионов протекает с образованием соответствующих пирролидин-2,3-дионов [4,58].

Схема 13



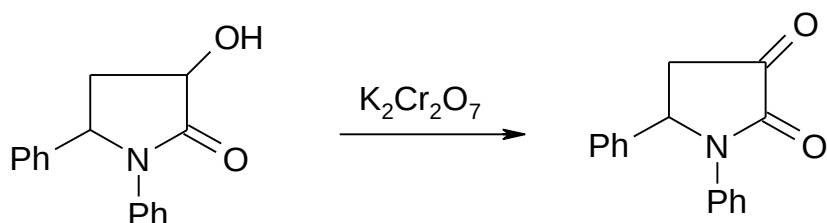
При гидролизе триметилсилильных эфиров ((CH₃)₃-Si) 2,5-дигидро-3-гидрокси-2-пирролонов и 4-ароил-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-онов образуются те же продукты, только с более высоким выходом [38-41].

Схема 14



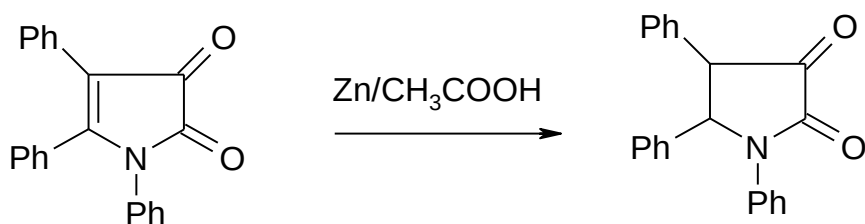
Тетрагидропиррол-2,3-дионы можно получить окислением 3-гидрокси-1,5-дифенил-2,3-дигидропирролонов бихроматом натрия или калия [42, 43]. Так 1,5-дифенил-3-гидрокси-1,5-дифенил-2,3-дигидропирролин-2-он окисляется до 1,5-дифенил-2,3-дигидропиррол-2,3-диона.

Схема 15



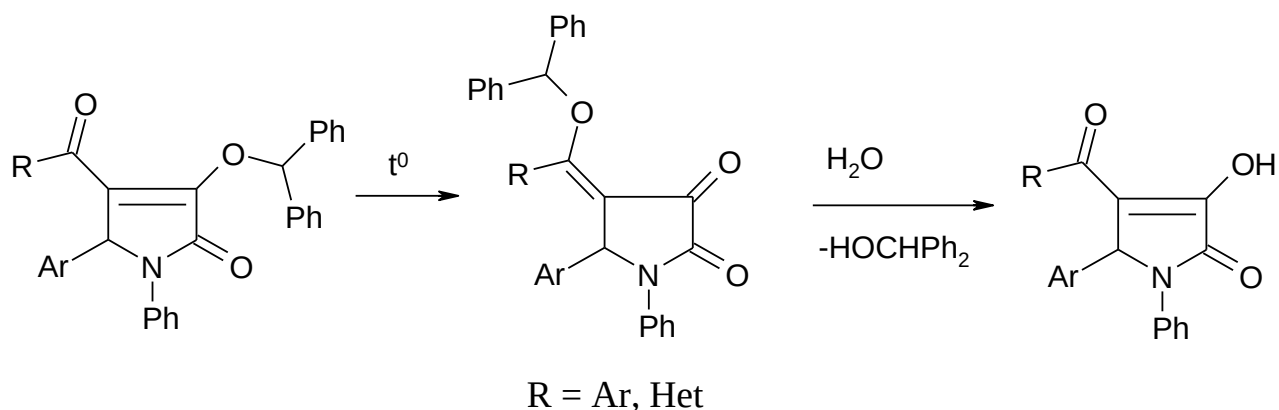
Восстановление 1,4,5-трифенил-2,3-дигидропирролдионов. Восстанавливая 1,4,5-трифенил-2,3-дигидропирролдион цинковой пылью в уксусной кислоте можно получить 1,4,5-трифенилтетрагидропиррол-2,3-дион [44,45].

Схема 16



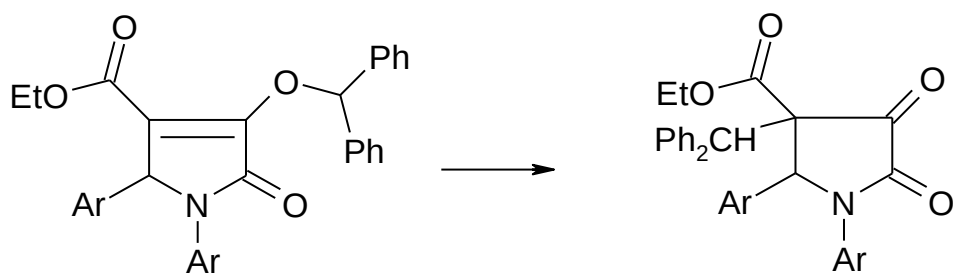
5-Арил-4-ацил-3-дифенилметокси-2,5-дигидропиррол-2-оны при нагревании в течении 5-10 минут при 170-180 °С претерпевают 1,5-сигматропную перегруппировку и превращаются в 5-арил-4-[гетерил(дифенилметокси)метил]-1-фенилпирролин-2,3-дионы, которые легко гидролизуются до 4-ацил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов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

Схема 17



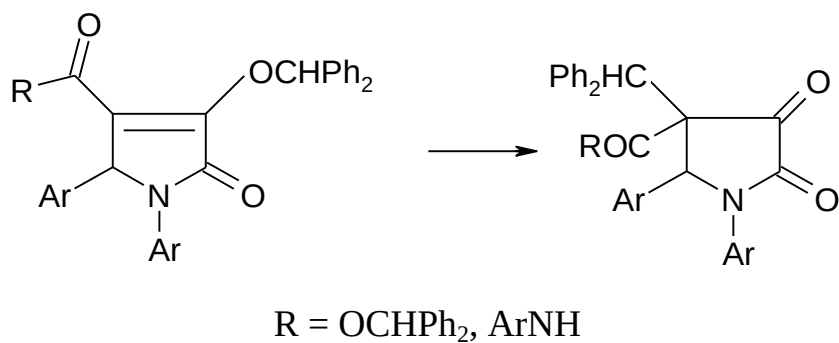
1,3-Сигматропное перемещение дифенилметильной группы в молекуле 3-дифенилметокси-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-диона приводит к образованию 4-дифенилметил-4-этоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов [5, 46].

Схема 18



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

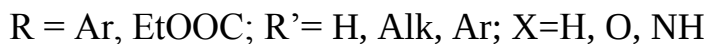
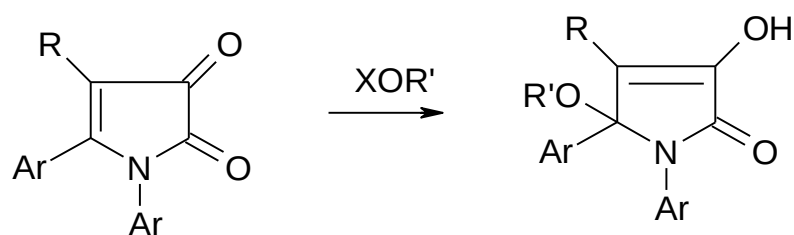
Схема 19



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

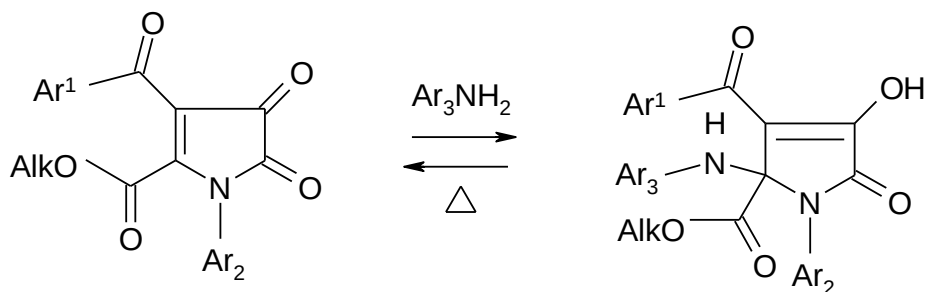
Реакции 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с моонуклеофилами. В результате реакции присоединения спиртов, аминов или воды к 2,3-дигидро-2,3-пирролдионам, которые содержат в 4 положении гетероцикла арильный, ароильный или этоксикарбонильный заместители образуются тетрагидропиррол-2,3-дионы [48-50].

Схема 20



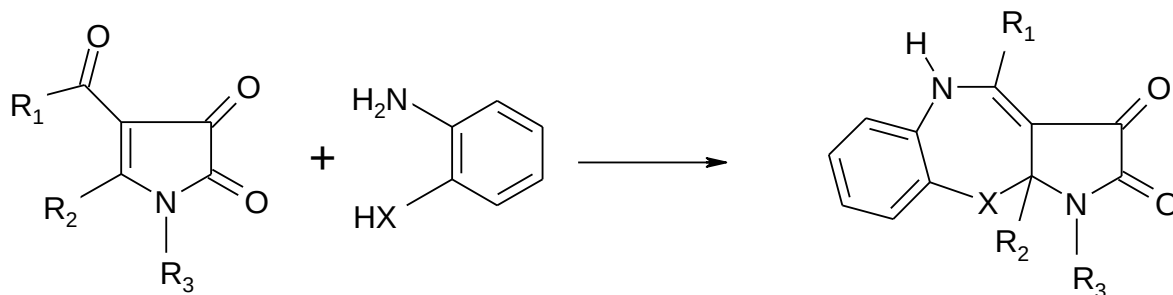
1-Арил-4-ароил-5-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы могут обратимо присоединять ариламины к атому углерода в 5 положении [51-53]. Продукты преимущественно находятся в кольчатой форме [54].

Схема 21



1,5-Дизамещенные 4-ацил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы взаимодействуют с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом с первоначальным присоединением NH_2 - и SH -группы к атому углерода в 5 положении гетероцикла и последующей атакой NH_2 -группой карбонила ацильного заместителя в 4 положении цикла и образованием замещенных пирроло[2,3-*b*] [1,4]бензодиазепинов и пирроло[2,3-*b*] [1,4]бензотиазепинов [52].

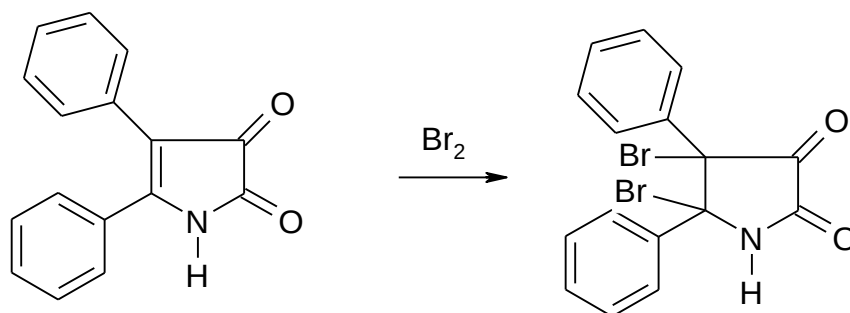
Схема 22



X = NH, S

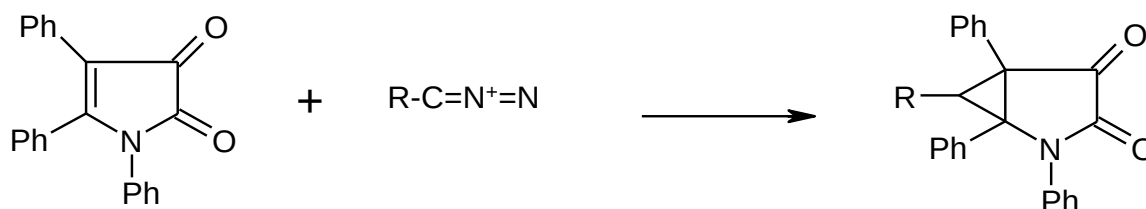
4,5-Дифенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдион присоединяет бром по двойной связи $C^4=C^5$ в мягких условиях с образованием 4,5-дибромзамещенного производного [53].

Схема 23



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

Схема 24

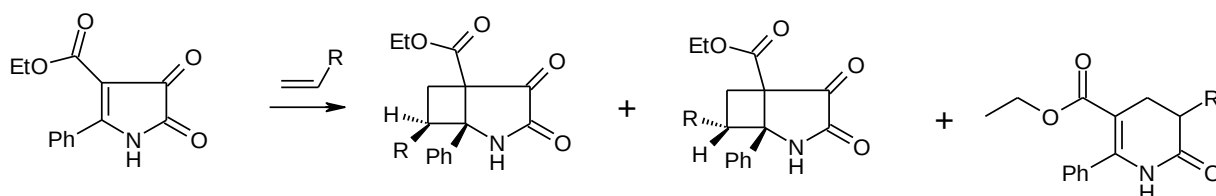


R = H, Me, Ph, COOEt

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

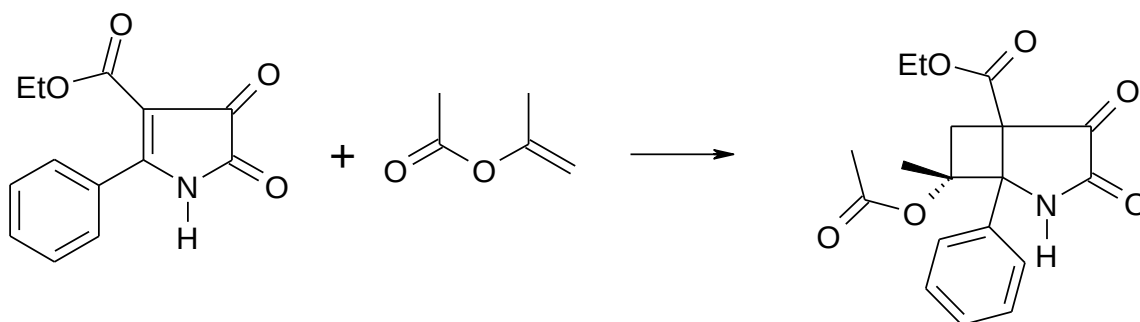
2-Фенил-3-этоксикарбонил- Δ^2 пирролин-4,5-дион реагирует с винилацетатом, стиролом, дивинилом или этилвиниловым эфиром при облучении в диметоксиэтаноле с образованием двух стереоизомерных бициклических фотоциклоаддуктов, имеющих алкоксикарбонилтетрагидропирролдионовый фрагмент [55,56].

Схема 25



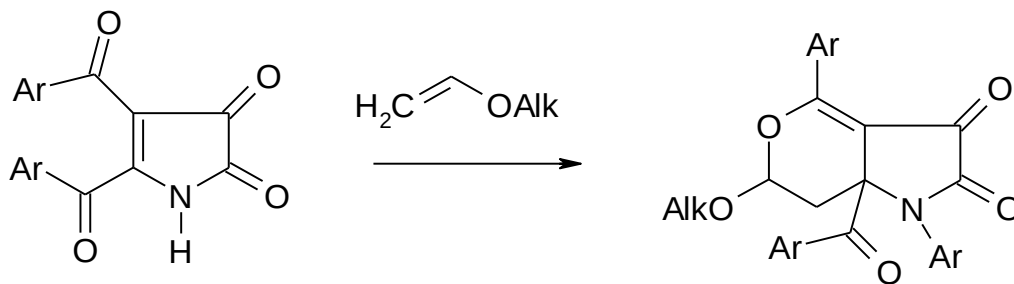
Аналогичная реакция протекает с изопропениловым эфиром уксусной кислоты и приводит к образованию 7-ацетокси-7-метил-1-фенил-5-этоксикарбонил-2-аза-1*H*-бицикло[3,2,0]-гептан-3,4-диона [56].

Схема 26



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

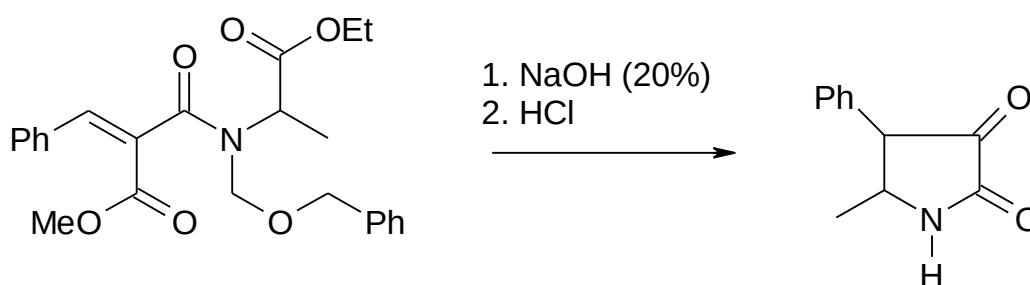
Схема 27



1.1.6. Другие методы

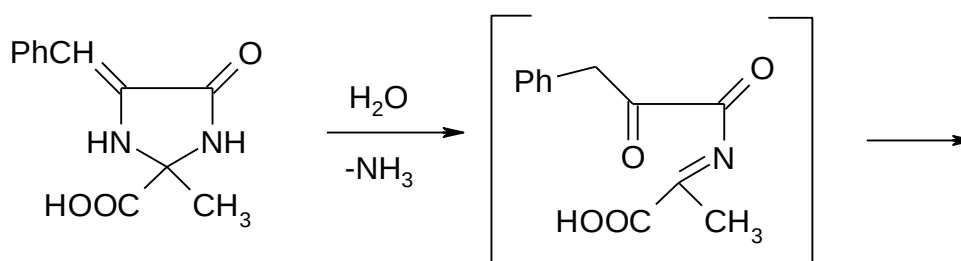
При циклизации эфиров *N*-замещенных α -аминокислот, например *N*-(α -ацетоксициннамоил)-*N*-бензилокси-D,L-аланина, получаются тетрагидропиррол-2,3-дионы свободные от заместителей в 1 положении гетероцикла [61].

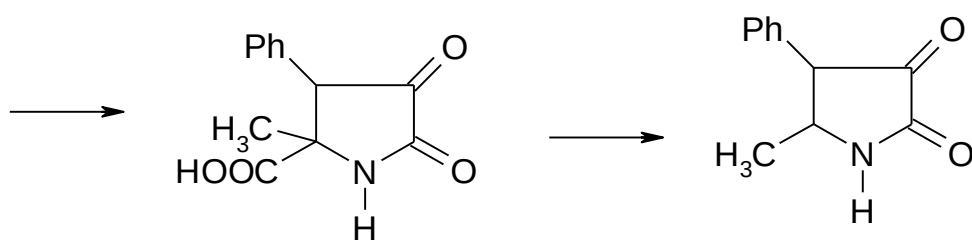
Схема 28



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

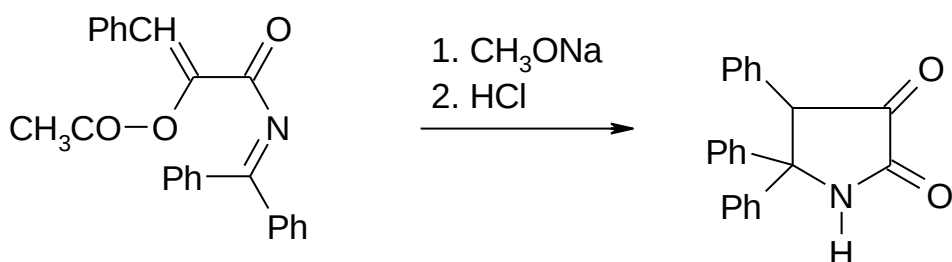
Схема 29





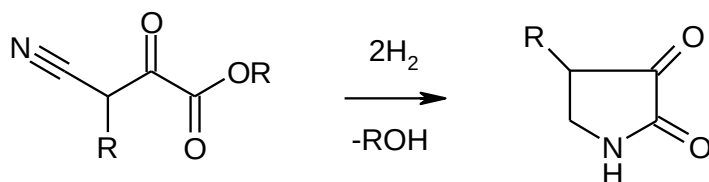
4,5,5-Трифенил-пиррол-2,3-дион образуется при взаимодействии *N*-(2-ацетоксициннамоил)-1,1-дифенилметиленамина с метилатом натрия в метаноле с последующим подкислением [61].

Схема 30



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

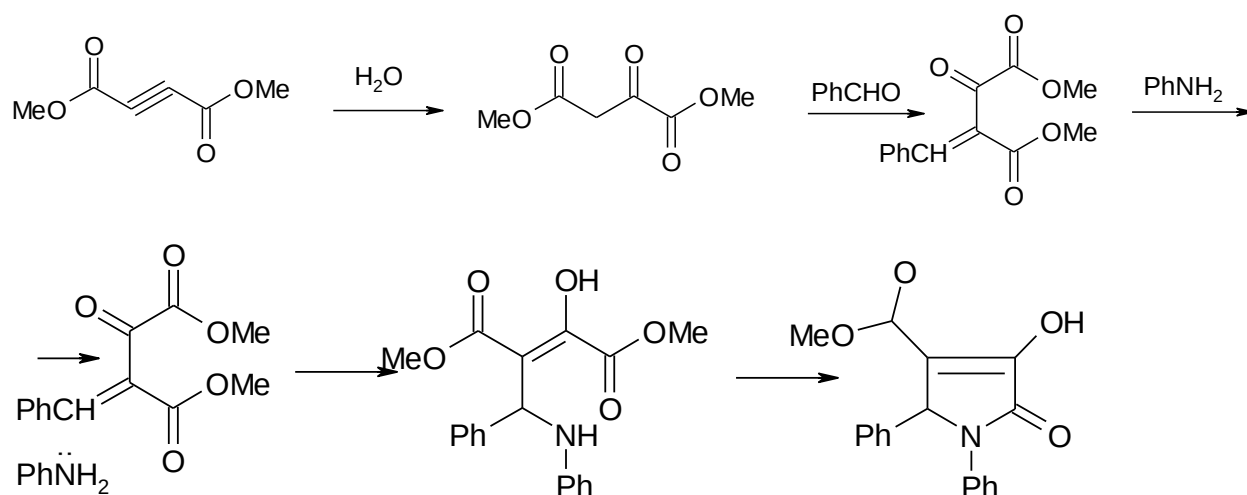
Схема 31



R=Ar, Alk

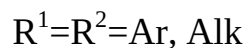
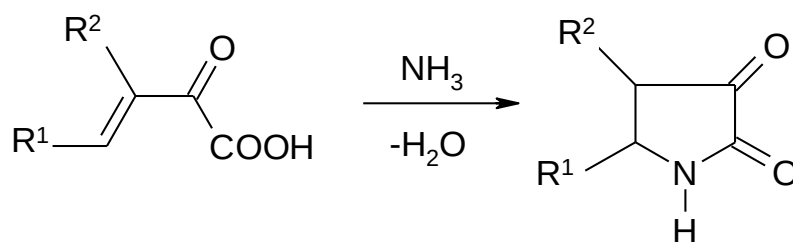
Получение 1,5-диарил-4-метоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионон при взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и азометинам проходит в 2 стадии. Сначала исходный эфир превращается в диметилалоксалилацетат, затем происходит образование тетрагидропиррол-2,3-диона [63].

Схема 32



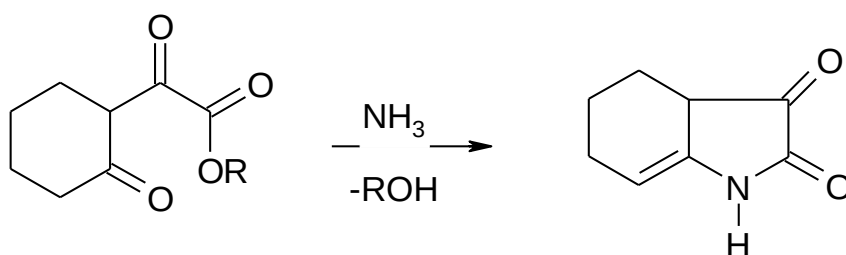
По такому же пути протекает реакция аммиака и аминов с эфирами 2-оксо-3-бутеновых кислот [64, 65].

Схема 33



Также известен способ получения производных тетрагидропиррол-2,3-дионов при циклизации 2-этоксалилциклогексанона под действием аммиака. Полученное соединение существует в виде дигидро-2,3-пирролдионного цикла конденсированного с циклогексановым циклом [66].

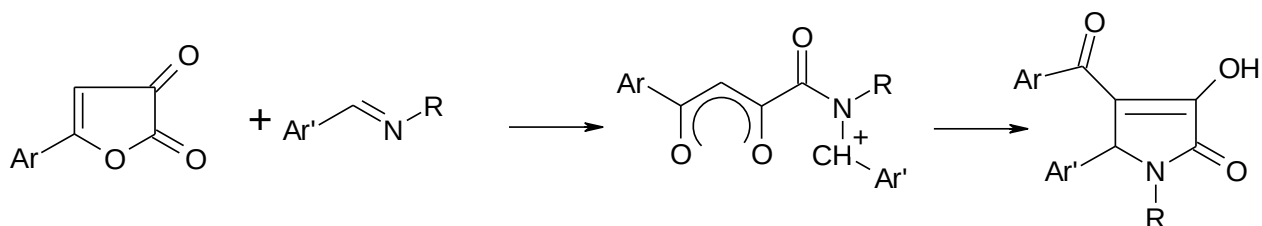
Схема 34



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

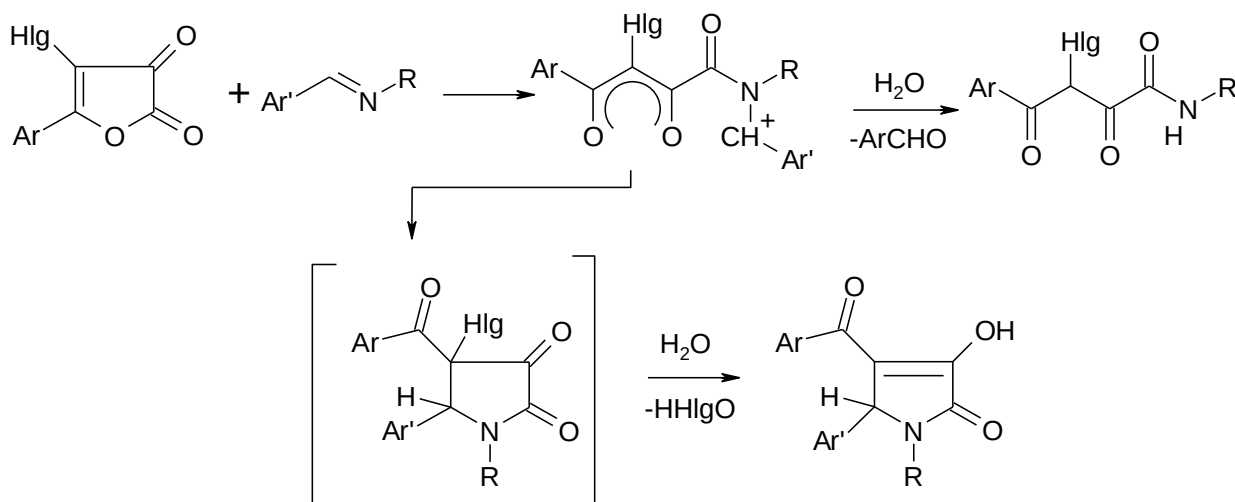
Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с замещенными арилиденанилидами приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата, который затем превращается в 5-арил-4-бензоилтетрагидропиррол-2,3-дион [67, 68].

Схема 35



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

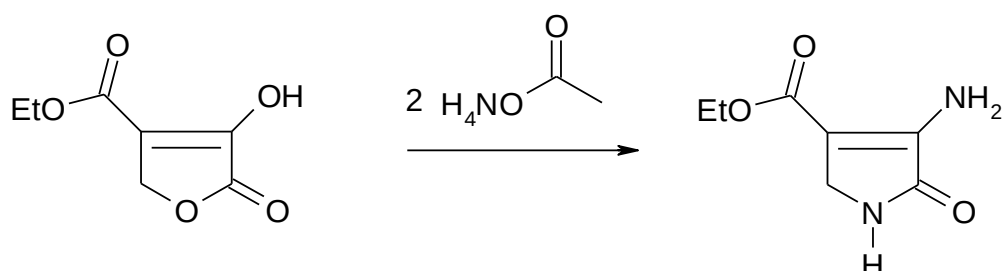
Схема 36



Еще один способ получения 4-алкоксикарбонилзамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов – рециклизация аналогичных тетрагидрофурандионов. Реакция 3-гидрокси-4-этоксикарбонил-2,5-

дигидрофуран-2-она с ацетатом аммония при 120-130 °С приводит к образованию 3-амино-4-этоксикарбонил-2,5-дигиропиррол-2-она [70].

Схема 37



1.2. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

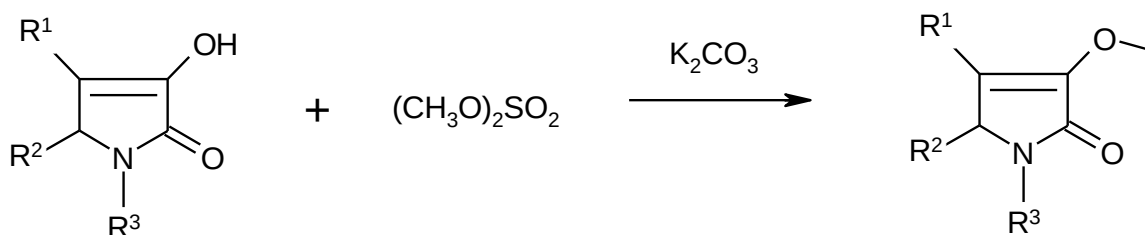
Наиболее активным электрофильным центром в тетрагидропиррол-2,3-дионах является атом углерода карбонильной группы в 3 положении гетероцикла. Лактамная карбонильная группа подвергается атаке нуклеофилов гораздо реже.

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

1.2.1. Реакции алкилирования

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

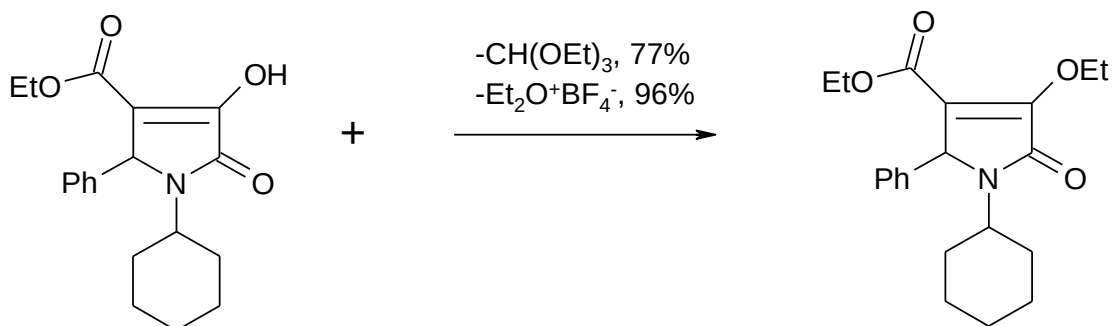
Схема 42



R=Ar, Alk

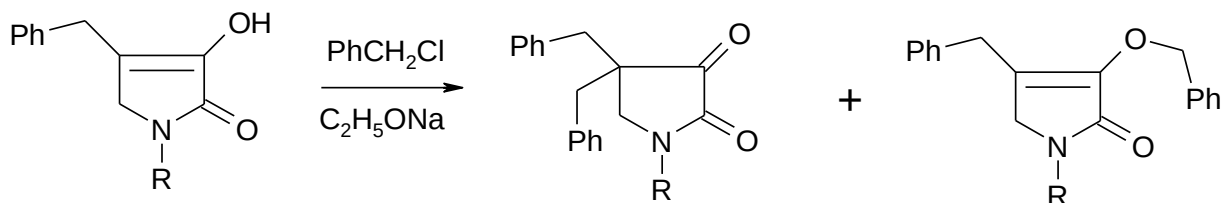
Для ввода этильной группы возможно использование эфира трехфтористого бора или этилового эфира *орто*-муравьиной кислоты [71].

Схема 43



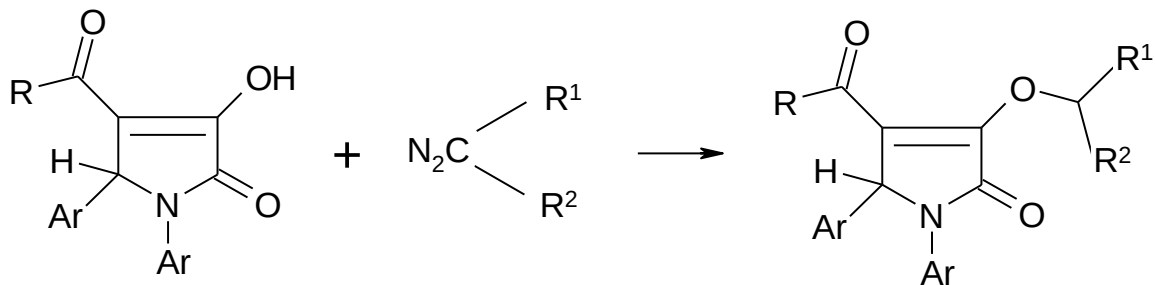
При нагревании 4-бензилтетрагидропиррол-2,3-диона в токе азота с хлористым бензилом в присутствии этилата натрия образуются продукты *C*- и *O*-алкилирования в соотношении 1:3 [72].

Схема 44



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

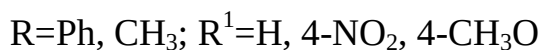
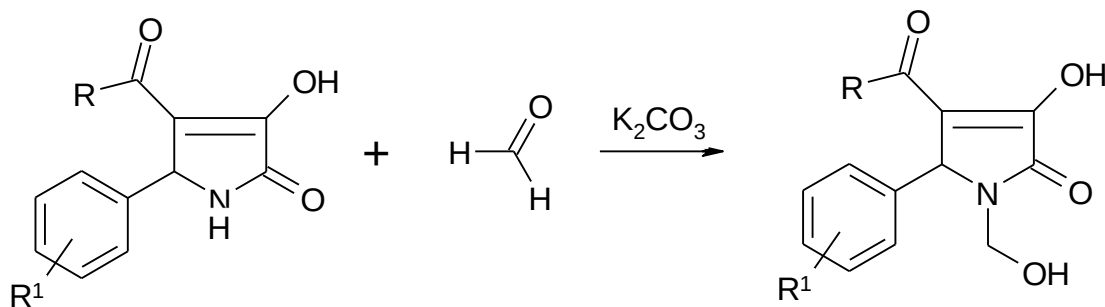
Схема 45



Тетрагидропиррол-2,3-дионы, которые не имеют заместителя в 1 положении, могут подвергаться алкилированию по этой аминогруппе с образованием соответствующих продуктов. Так, при нагревании

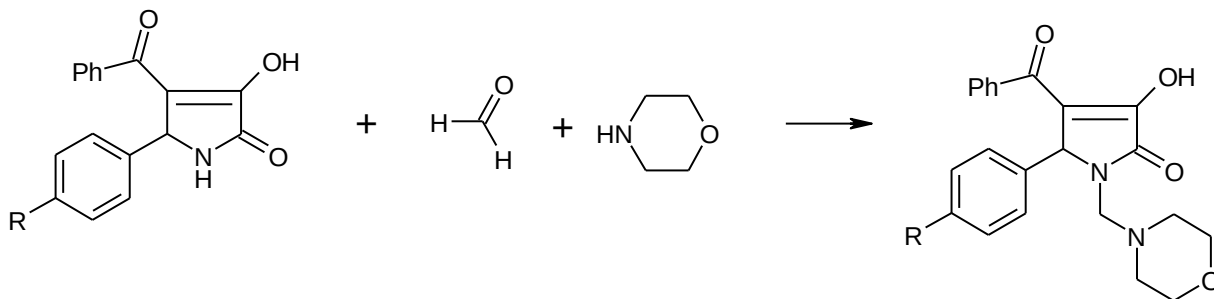
эквимольных количеств 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1*H*-3-пирролин-2-онов и формальдегида в присутствии карбоната калия с последующей обработкой HCl, образуются 1-гидроксиметилпроизводные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [73].

Схема 46

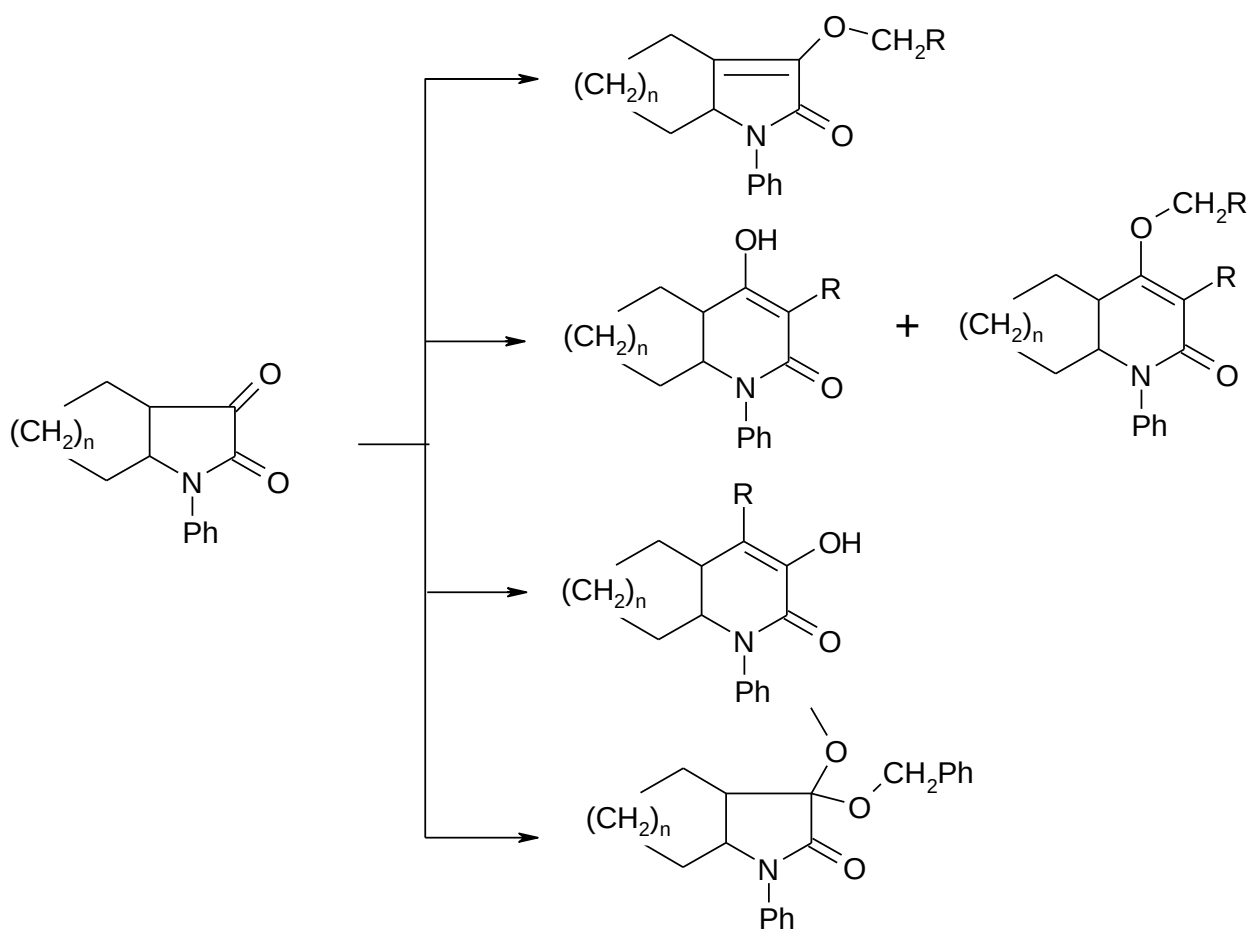


Аналогично протекает реакция 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1*H*-3-пирролин-2-онов со смесью формальдегида и морфолина. Образуются 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1-морфолилметил-3-пирролин-2-оны [23].

Схема 47



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

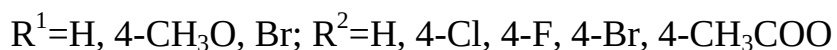
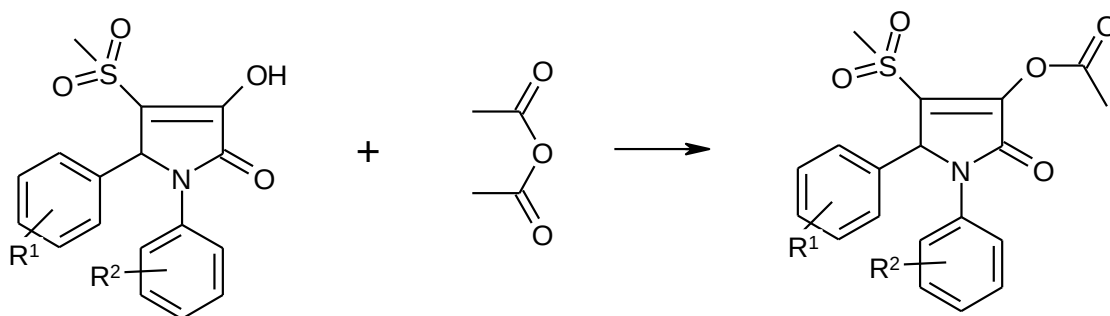


1.2.2 Реакции ацилирования

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

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

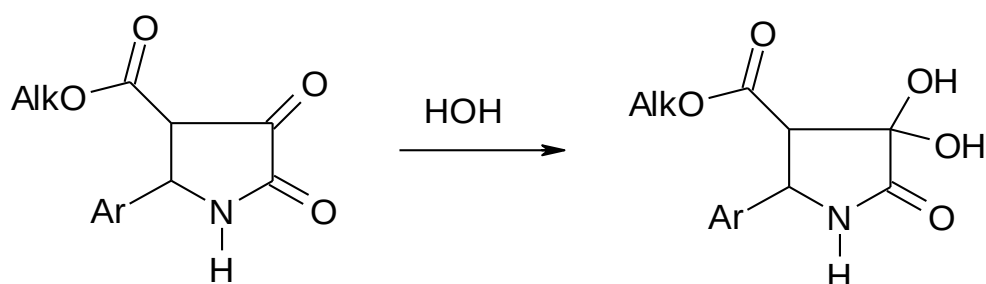
Схема 49



1.2.3. Реакции с моноклеофилами

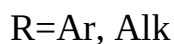
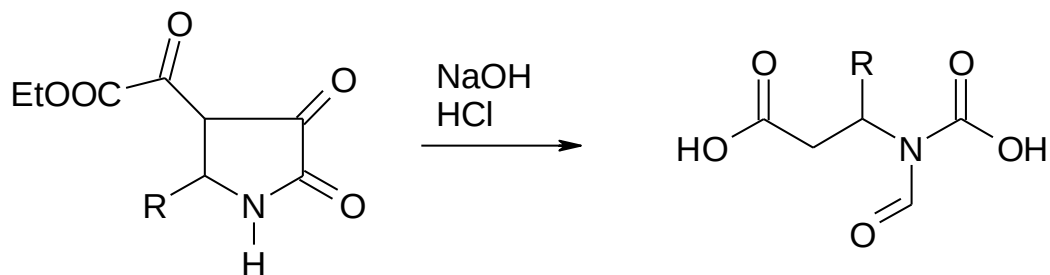
При присоединении к тетрагидропиррол-2,3-дионам воды образуются неустойчивые 3,3-дио́лы [77].

Схема 50



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

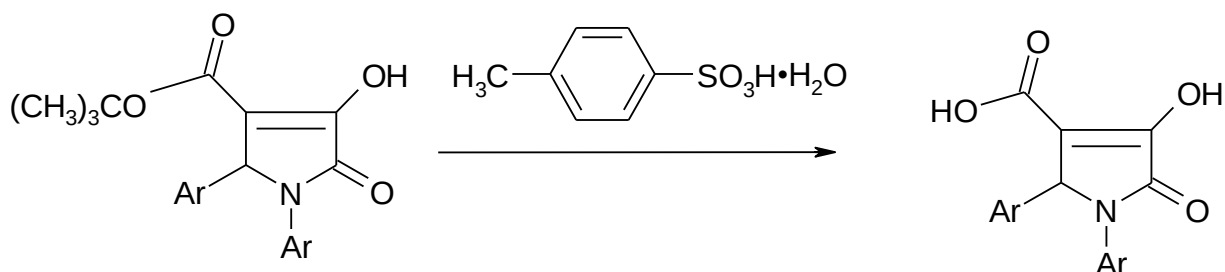
Схема 51



В мягких условиях, при кратковременном кипячении в бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты происходит гидролиз 1,5-диарил-4-

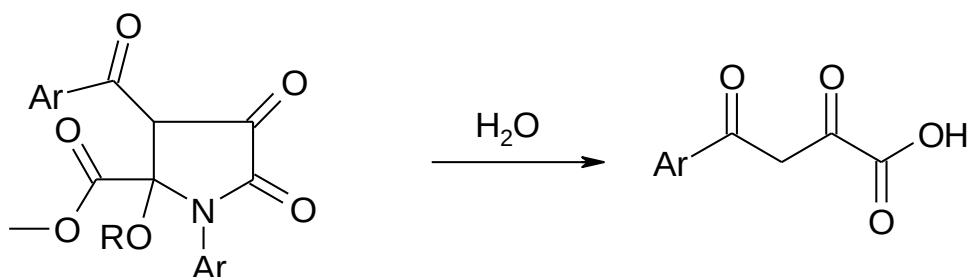
трет-бутоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов. В результате реакции образуются 1,5-диарил-4-карбокси-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [79].

Схема 52



Две ацильные группы в 4 и 5 положениях, обладающие электроноакцепторным эффектом, способствуют легкому гидролизу до ароилпировиноградных кислот соответствующих тетрагидропиррол-2,3-дионов [80].

Схема 53



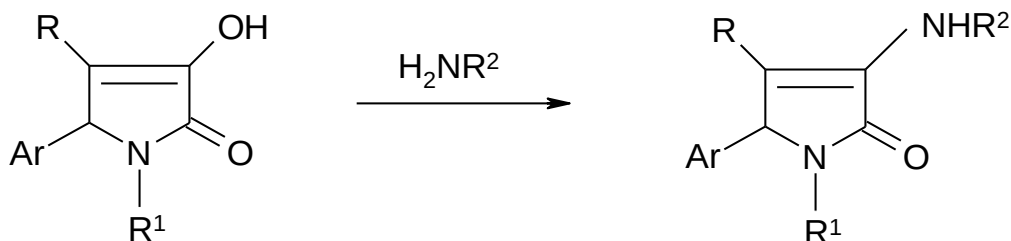
Хорошо известны реакции тетрагидропиррол-2,3-дионов с аминами. Существует зависимость реакционной способности енолизированной карбонильной группы в 3 положении гетероцикла от характера заместителей в исходном гетероцикле и амине [6, 7, 24, 35].

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

Тетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие в положении 4 электроноакцепторные заместители также вступают в реакцию с ароматическими аминами. 1-Замещенные 5-арилтетрагидропиррол-2,3-

дионы с этоксикарбонильной, ароильной или арилсульфонильной группами в 4 положении реагируют с алифатическими, ароматическими аминами, аммиаком и ацетатом аммония с образованием соответствующих 3-замещенных [6, 7, 24, 35].

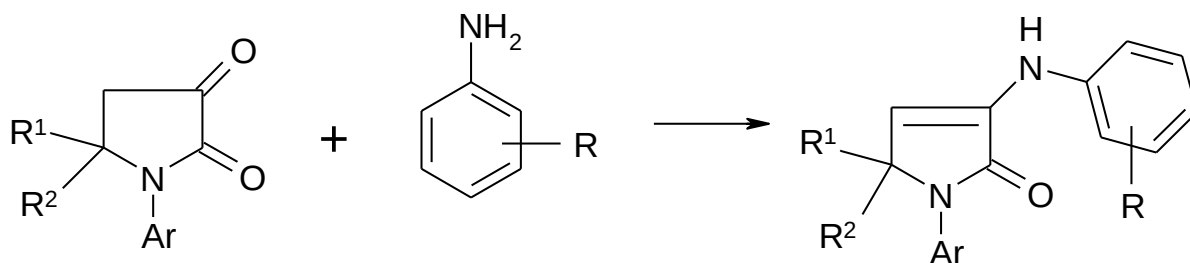
Схема 54



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

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

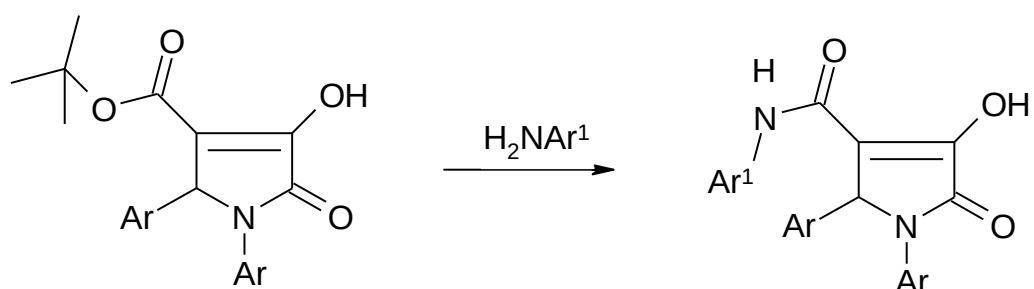
Схема 55



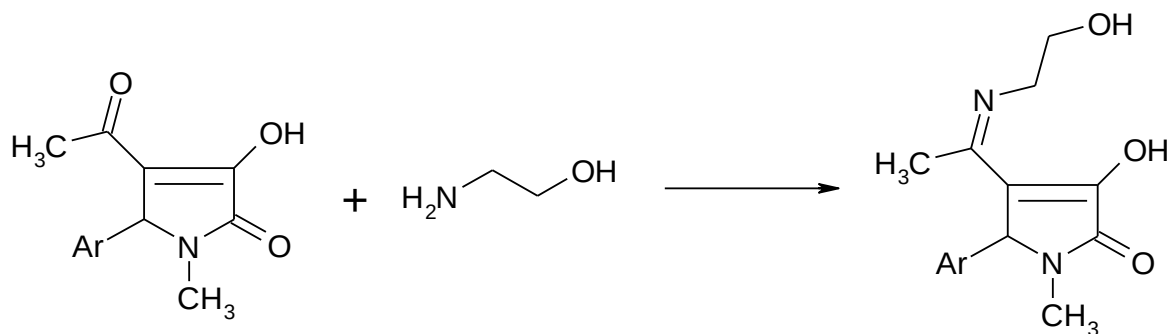
$R^1 = \text{H}, \text{CH}_3; R^2 = \text{Ar}, \text{EtCOOH}; R = 3\text{-OCH}_3, 3\text{-OH}, 4\text{-OH}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-NO}_2,$
 $4\text{-NO}_2, 3\text{-COOH}, 4\text{-COOH}, 5\text{-COOH}, 4\text{-CONH}_2, 2\text{-CONH}_2, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2, 3\text{-CF}_3$

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

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

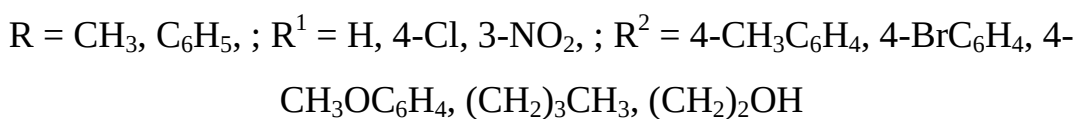
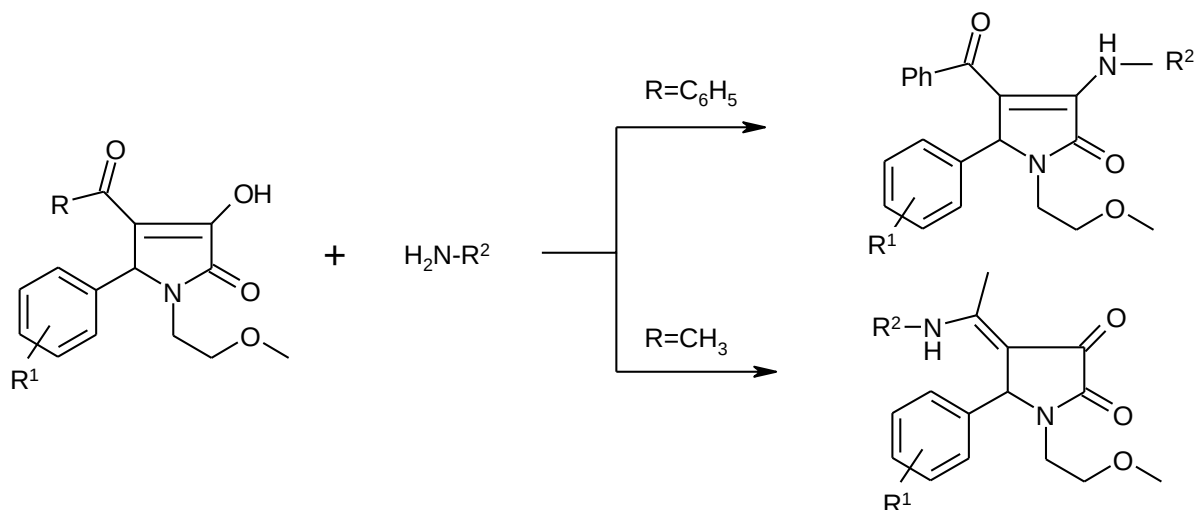


При взаимодействии 1-метил-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с этаноламином реакция протекает по карбонильной группе боковой цепи с образованием соответствующих 2-гидроксиэтиламинопроизводных [82].



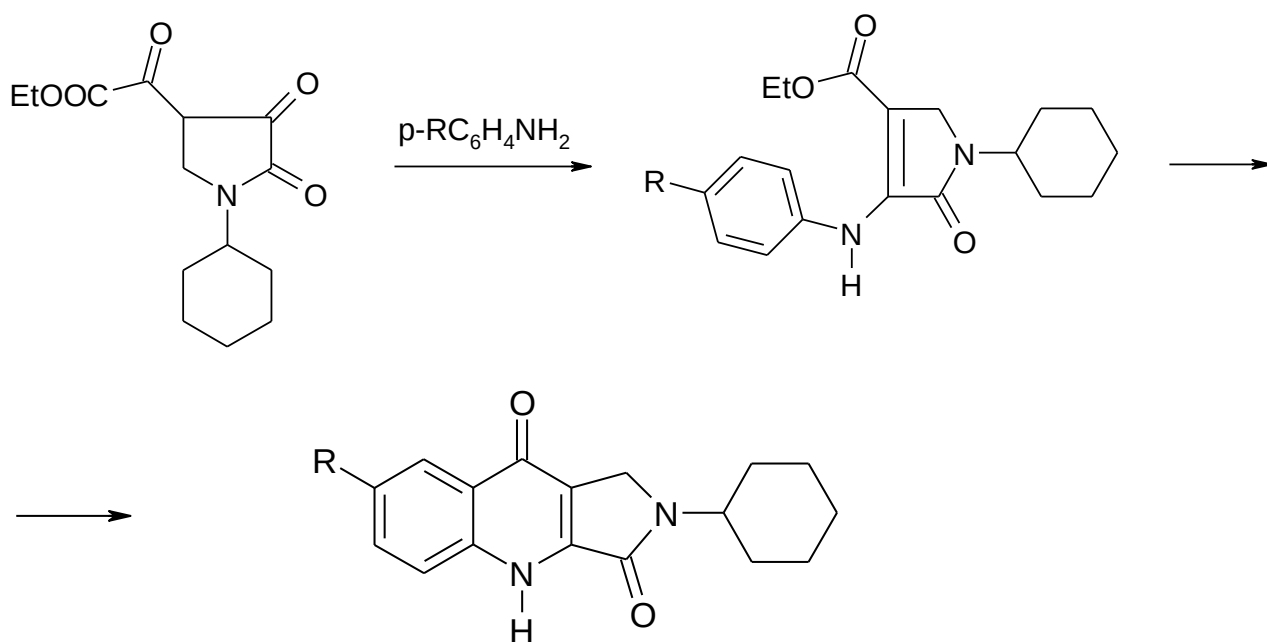
Было исследовано взаимодействие 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами. Установлено, что в результате реакции образуются 5-арил-4-бензоил-3-ариламино-1-(2-метоксиэтил)-3-пирролин-2-оны. Однако, если в 4 положении имеется ацетильная группа, то реакция протекает по карбонильной группе боковой цепи [83].

Схема 58



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

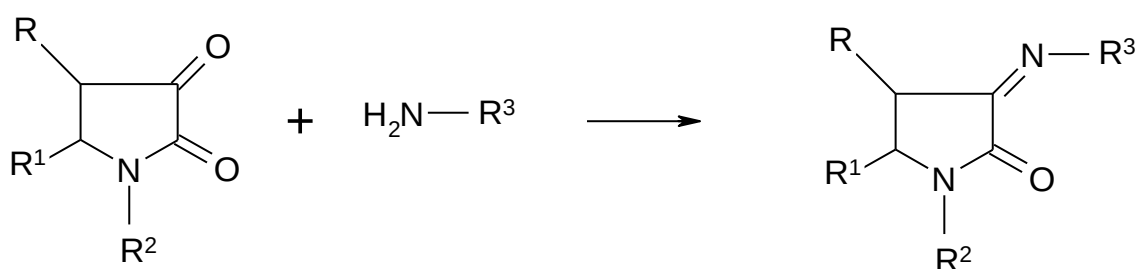
Схема 59



1.2.4. Реакции с бинуклеофилами

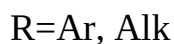
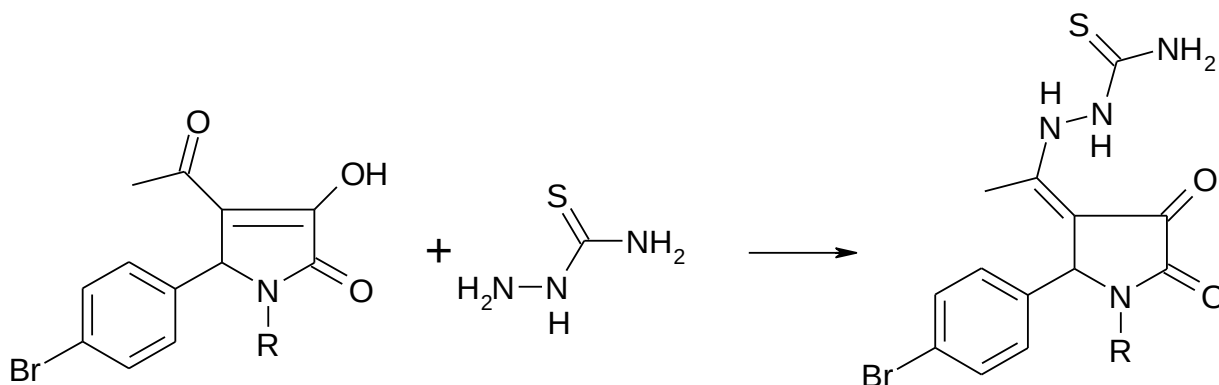
Тетрагидропиррол-2,3-дионы при взаимодействии с бинуклеофилами дают возможность получать конденсированные системы из гетероциклов. Сначала происходит атака наиболее нуклеофильным центром реагента атома углерода в положении 3 гетероцикла. Так, взаимодействие тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидроксиламином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

Схема 60



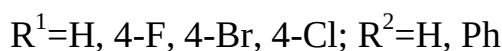
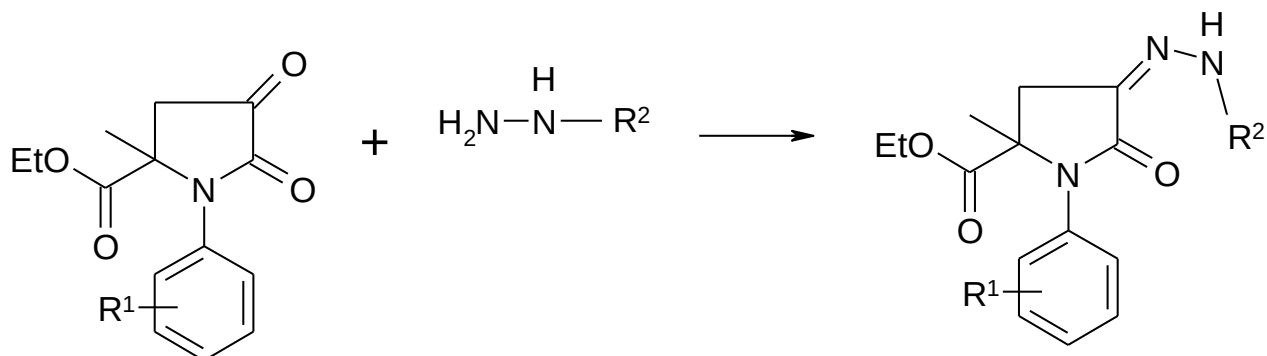
Взаимодействие 4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, которые содержат в положении 1 гетероцикла карбоксиалкильный или этоксикарбонилметильный заместители, протекает с тиосемикарбазидом по карбонильной группе в 4 положении с образованием 1-замещенных 5-(4-бромфенил)-4-(1-аминотиокарбонилгидрозиоэтилиден)тетрагидропиррол-2,3-дионов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

Схема 61



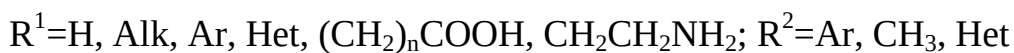
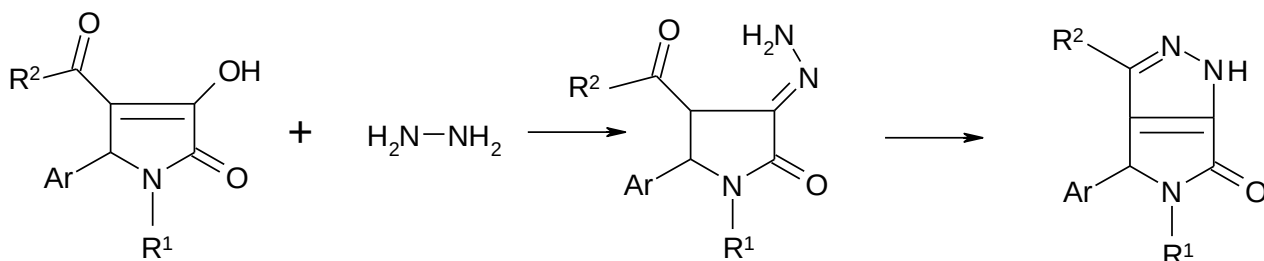
При взаимодействии 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидразином образуются 3-гидразоны [6, 7, 24, 35].

Схема 62

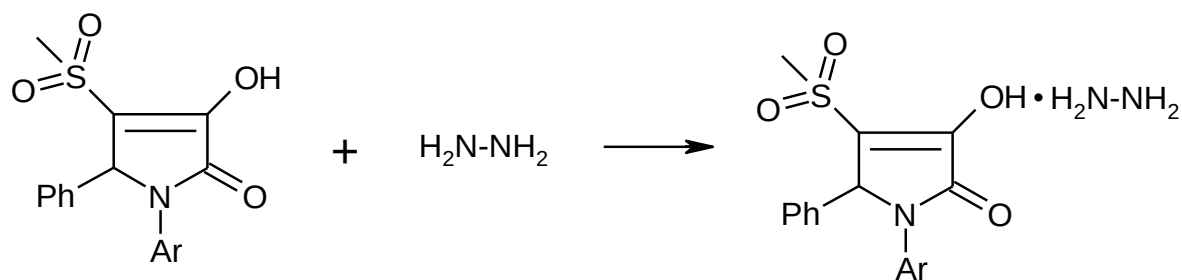


4-Ароил-, 4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, имеющие в 1 положении алкильные, гетерильные заместители, остатки аминокислот и атом водорода, взаимодействуют с гидразином при кипячении с уксусной кислоте с образованием 3,4,5-тризамещенных пирроло[3,4-с]пиразол-6-онов [6, 24].

Схема 63

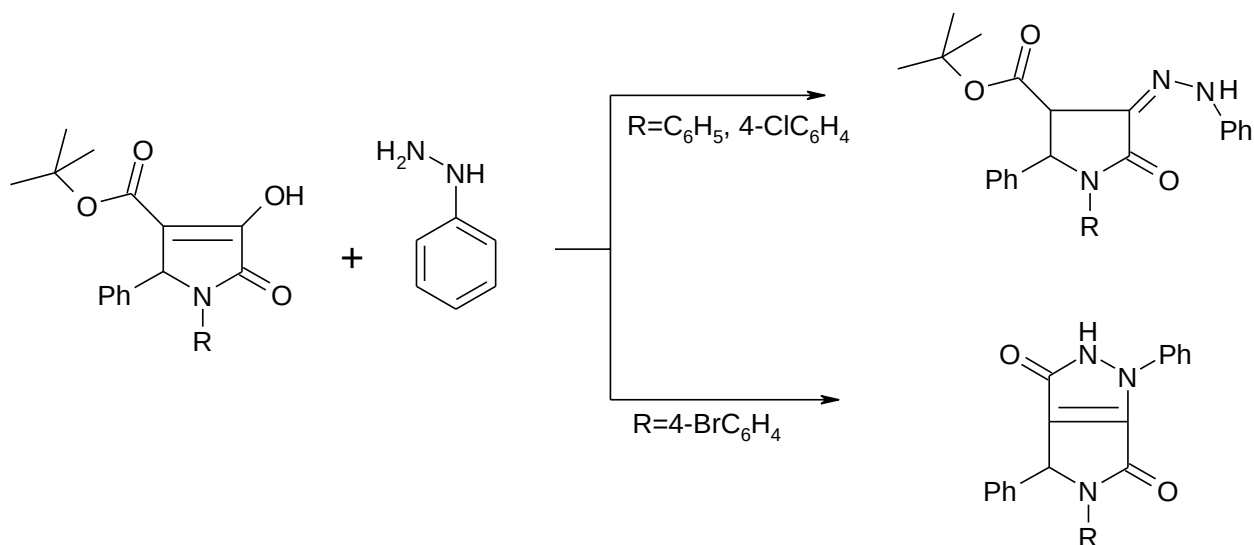


При взаимодействии 1-арил-5-фенил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с 50 % гидразингидратом в диоксане образуются соли. Это, по-видимому, связано с кислыми свойствами енольного гидроксила в 3 положении гетероцикла, за счет сильных электроноакцепторных свойств сульфониальной группы [24].



Ar=Ph, 4-OHC₆H₄

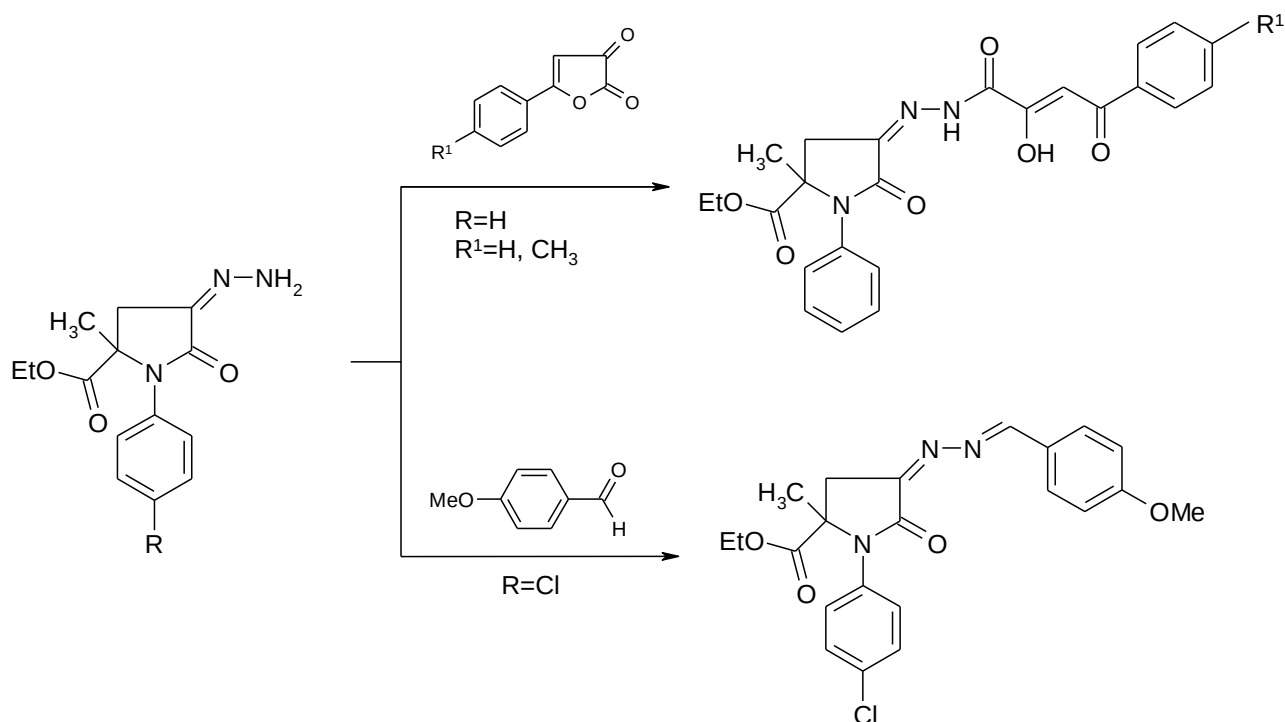
В результате кипячения 4-*трет*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с эквимольным количеством фенилгидразина в толуоле в течении 1-1,5 часов образуются 2 продукта: 3-фенилгидразоны 4-*трет*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов и 1,4-дифенил-5-арил-3,6-диоксо-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразолы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



В реакции 3-гидразона 1-фенил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона с 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионами образуются 3-*N*-ароилпирувоилгидразоны 5-метил-1-фенил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона, а при кипячении 3-гидразона 5-метил-1-(4-хлорфенил)-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диона с 4-метоксибензальдегидом образуется 5-метил-3-*N*-4-

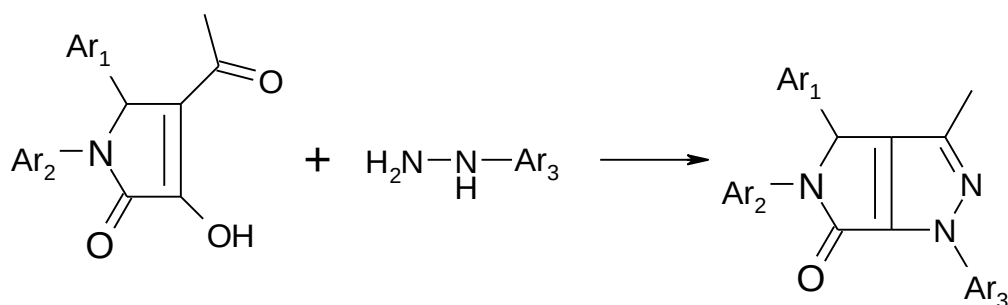
метоксибензилиденгидразоно-1-(4-хлорфенил)-5-этоксикарбонил-3-пирролин-2-он [95].

Схема 66

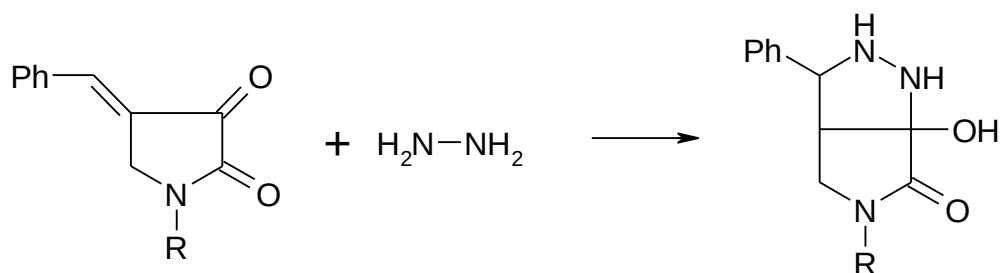


На первой стадии взаимодействия 4-ацетил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с арилгидразинами реакция, по-видимому, идет по карбонильной группе ацетильного остатка, о чем свидетельствует образование 1,4,5-триарил-3-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолов [31].

Схема 67

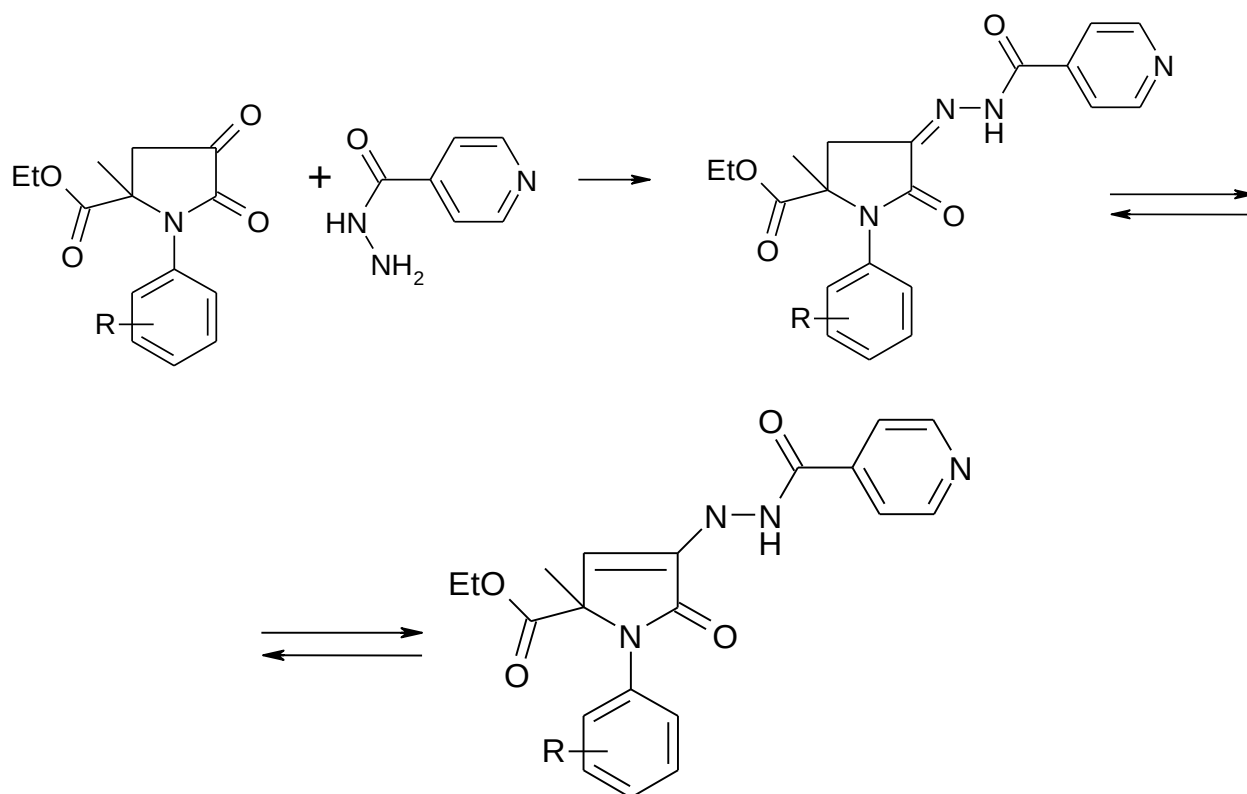


4-Бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие заместитель в первом положении взаимодействуют с гидразином по системе двойных связей. В результате получают пирролидин[3,4-с]пиразолидины [96].



Этил 1-арил-5-метил-2,3-диоксопирролидин-5-карбоксилаты вступают в реакцию с гидразингидратом, фенилгидразином и гидразидами кислот (изоникотиновой, бензойной) с образованием соответствующих 3-гидразонов. Если у атома азота есть ацильный заместитель, то продукты могут существовать как в гидразонной, так и в энгидразинной форме [24, 35].

Схема 69



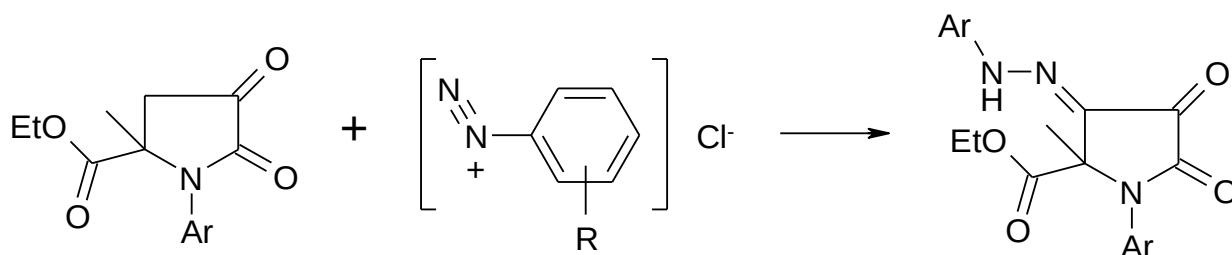
R=H, 4-Cl, 4-Br

Соотношение интегральных интенсивностей в спектрах ЯМР¹H позволяет сделать вывод о том, что 90% соединений находится в

гидразонной форме и 10% в енгидразинной. Это может быть связано с электроноакцепторным действием пиридинового цикла [24].

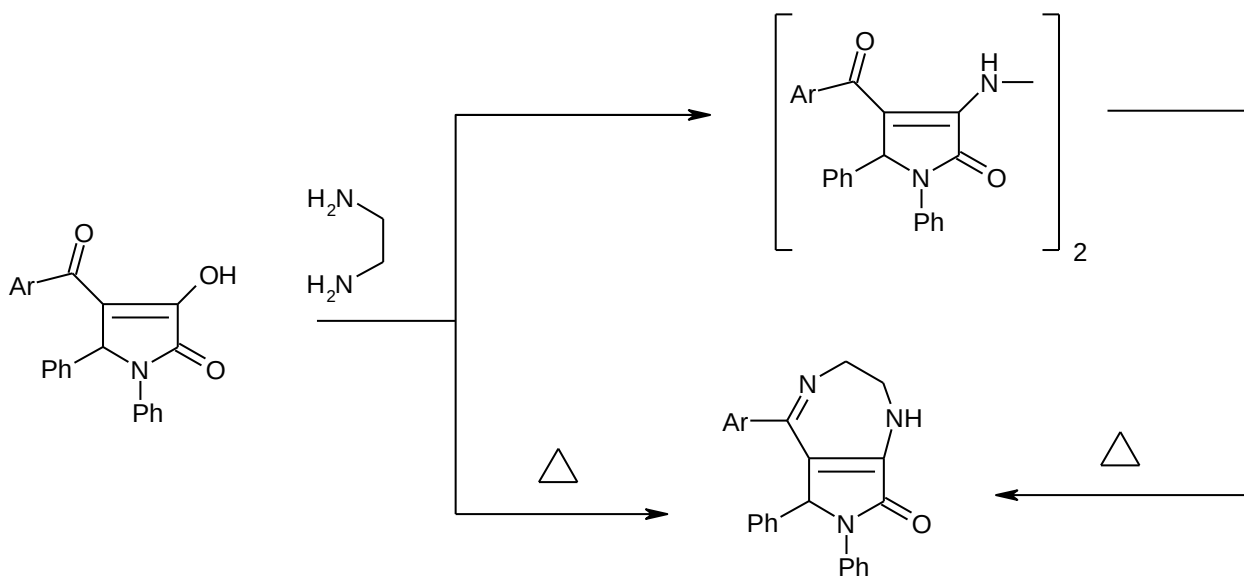
4-Арилгидразоны этил 1-арил-5-метил-2,3,4-триоксопирролидин-5-карбоксилаты могут быть получены обработкой соответствующих 4-незамещенных пиррол-2,3-дионов хлористым арилдiazонием [97].

Схема 70



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

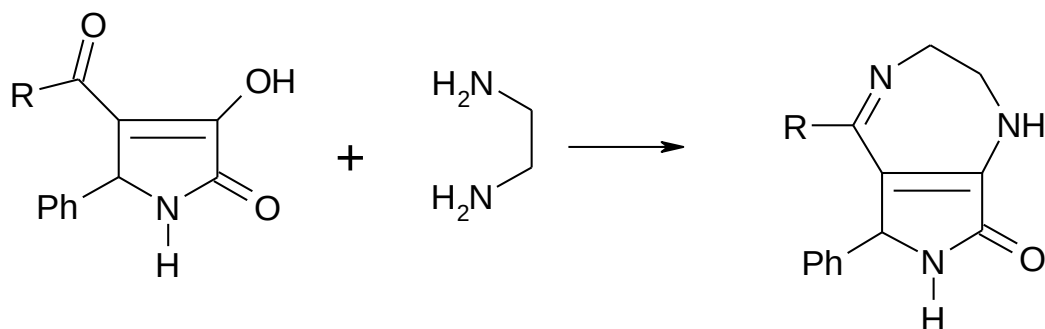
Схема 71



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

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

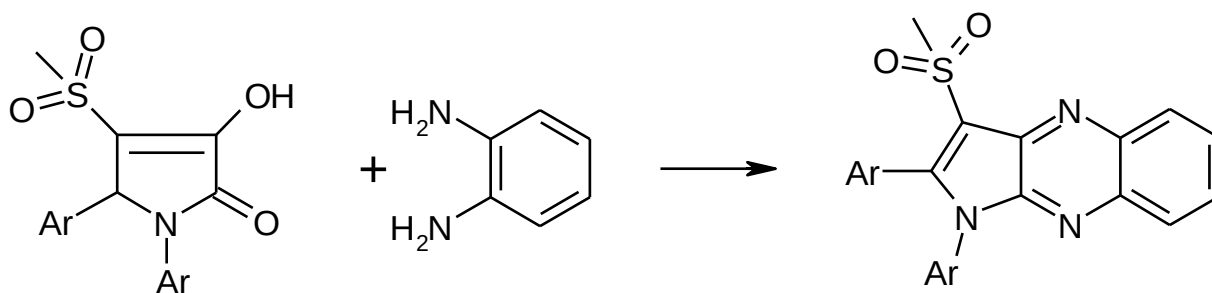
Схема 72



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

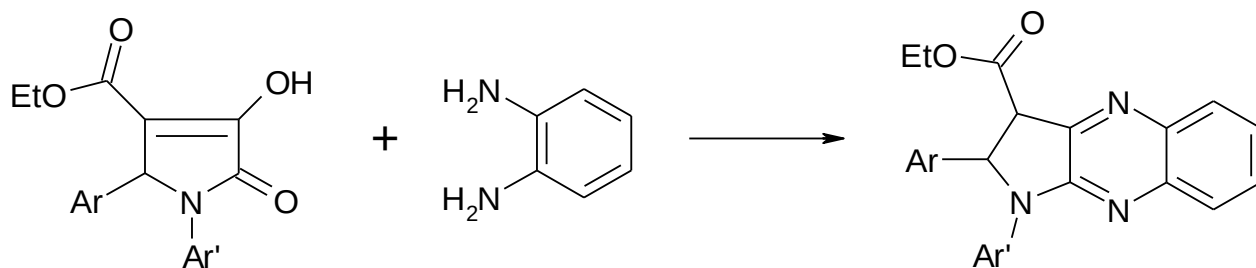
При взаимодействии 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с *o*-фенилендиамином в течении 30 минут образуются 2,3-диарил-4-метилсульфонилпирроло[2,3-*b*]хиноксалины [98-100].

Схема 73



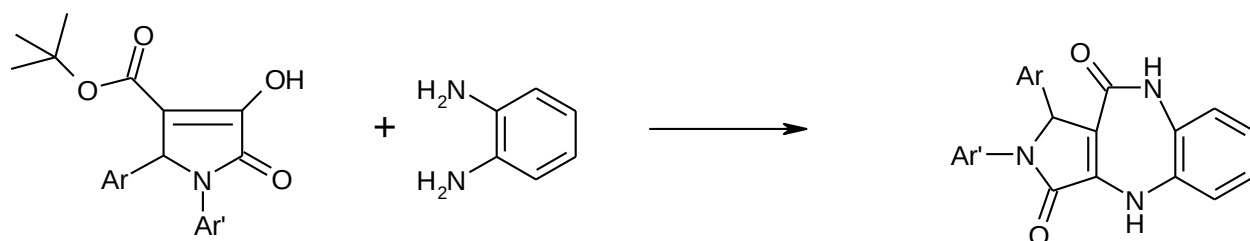
Аналогично, но без ароматизации, протекает реакция, если в 4 положении гетероцикла будет этоксикарбонильный заместитель [101].

Схема 74



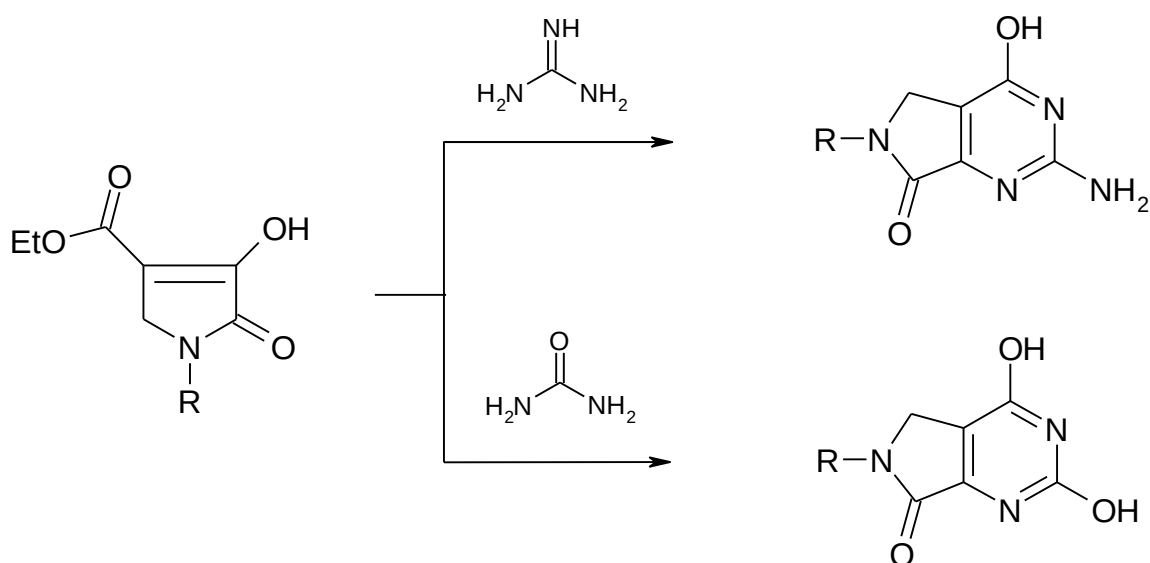
Если в 4 положении гетероцикла находится *трет*-бутоксикарбонильный заместитель, то в результате взаимодействия с *о*-фенилендиамином будут образовываться 2,3-диарил-1,4-диоксо-5*H*,10*H*-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]-1,5-бензодиазепины [93].

Схема 75



При взаимодействии этил 3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов с гуанидином или мочевиной образуются 2-амино- и 2-гидроксипирроло[3,4-*c*]пиримидины [102, 103].

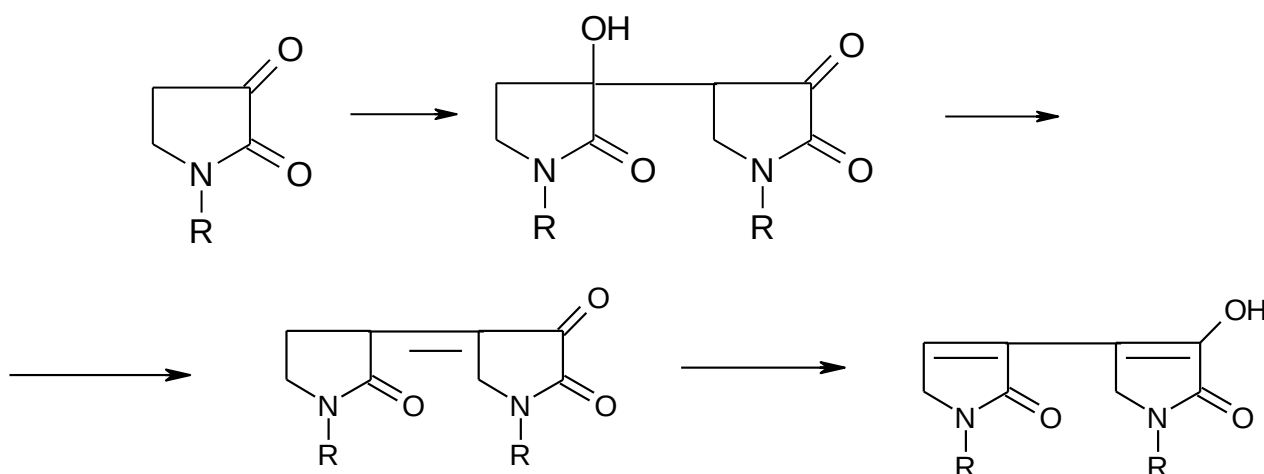
Схема 76



1.2.5. Реакции по 4-метиленовой группе

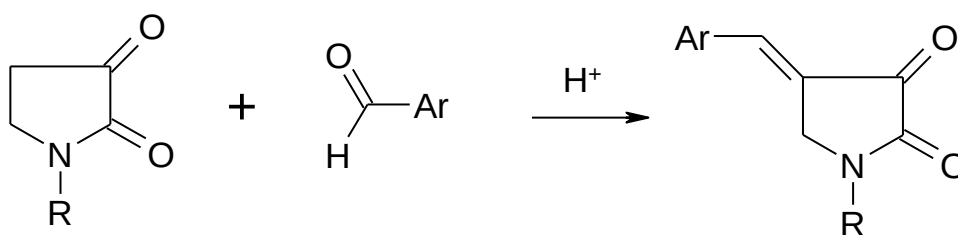
Молекула 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов имеет активную метиленовую группу в 4 положении гетероцикла, по которой соответствующие реакции. Например, две молекулы 1-замещенного тетрагидропиррол-2,3-диона в присутствии оснований подвергаются альдольно-кетоновой конденсации [40].

Схема 77



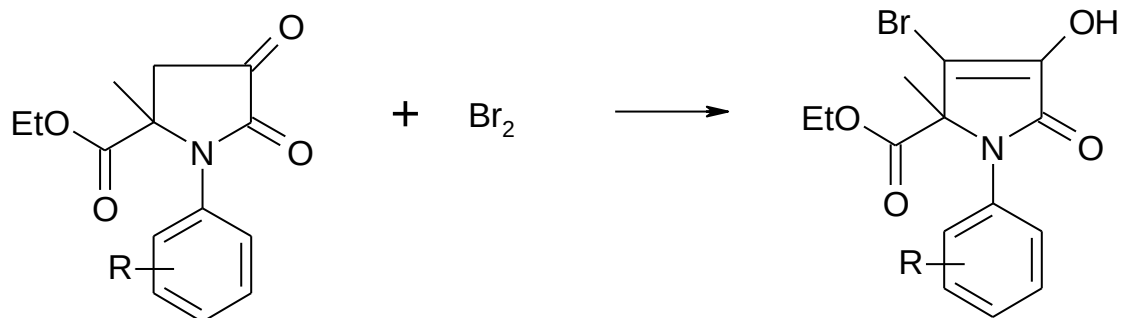
В кислой среде возможна конденсация с альдегидами, и образование 4-метиленпроизводных [40].

Схема 78



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

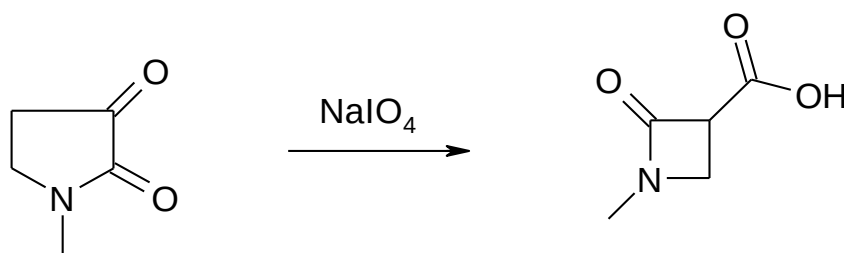
Схема 79



1.2.6. Реакции окисления и восстановления

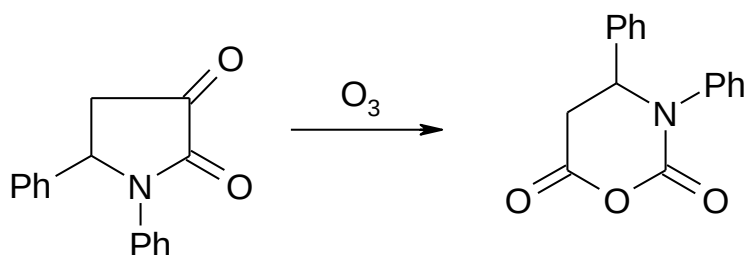
При окислении 1-метилтетрагидропиррол-2,3-диона периодатом натрия в водном растворе происходит уменьшение цикла до 1-метил-2-оксоазетидин-3-карбоновой кислоты [29].

Схема 81



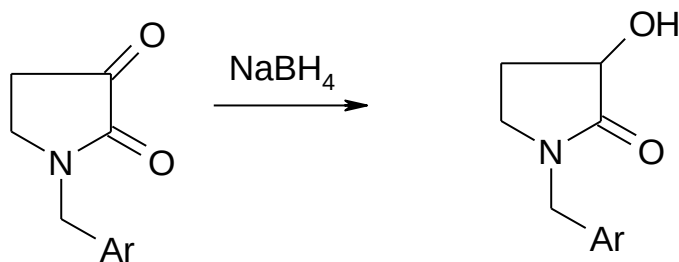
Расширение цикла наблюдается при обработке озоном в присутствии цинка 1,5-дифенилпирролидин-2,3-диона. В результате реакции образуется 3,4-дифенил-1,3-оксазин-2,6-дион [42, 88].

Схема 82



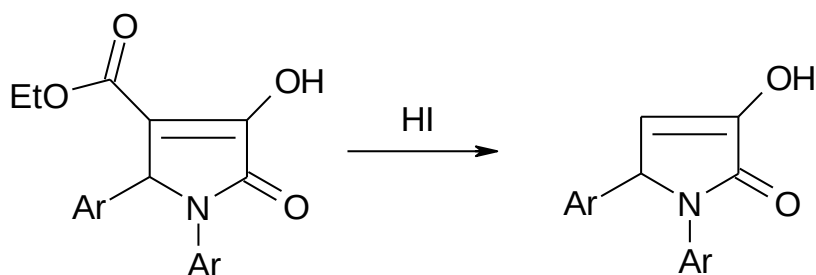
В результате восстановления 1-арилметилтетрагидропиррол-2,3-дионов боргидридом натрия или литий-алюминий гидридом образуются 3-гидрокситетрагидропиррол-2-оны [104].

Схема 83



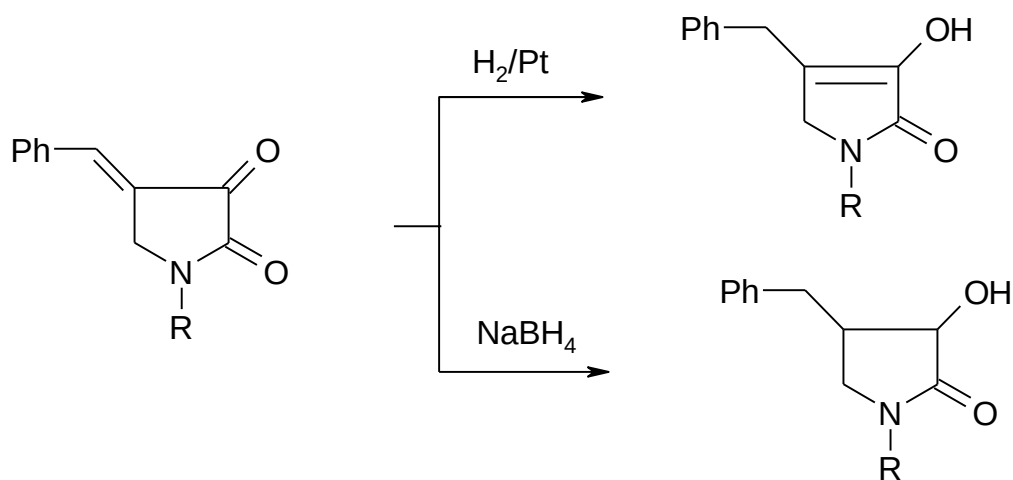
При обработке этил 1,5-диарил-2,3-тетрагидропиррол-4-карбоксилатов йодоводородной кислотой в присутствии гипофосфорной кислоты происходит отщепление сложноэфирной группы и образуются соответствующие 1,5-диарилпирролидин-2,3-дионы [8].

Схема 84



1-Замещенные 4-бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионы при взаимодействии с водородом над платиной превращаются в 4-бензилтетрагидропиррол-2,3-дионы, в то время как при обработке боргидридом натрия образуются 4-бензил-3-гидрокси-2-пирролоны [105].

Схема 85

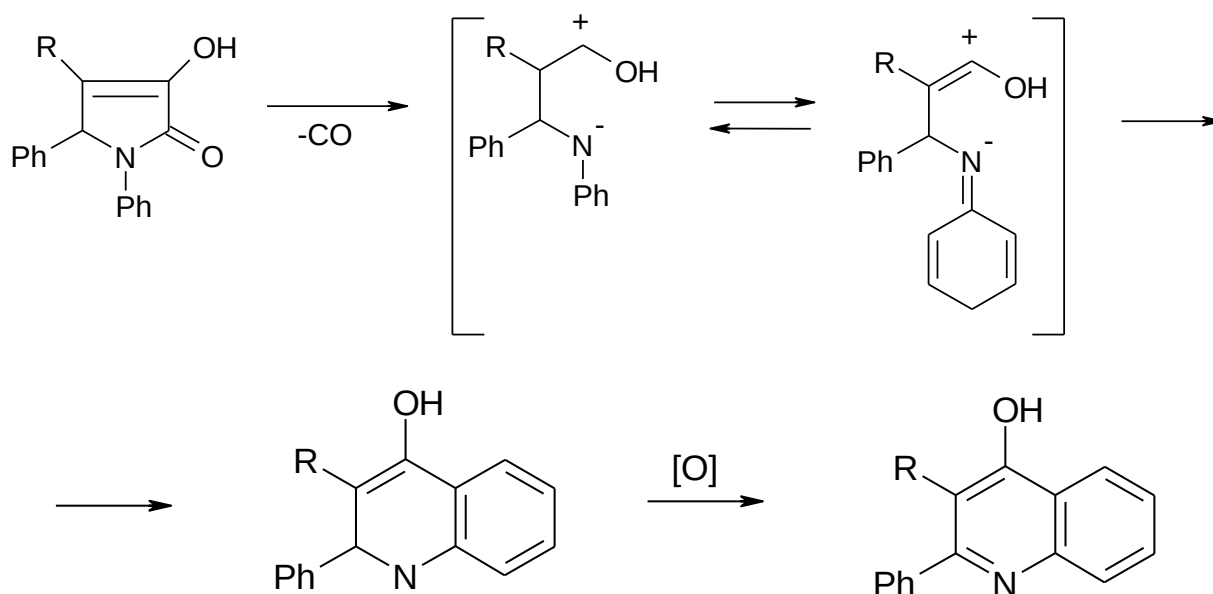


$\text{R}=\text{Ar}, \text{Alk}$

1.2.7. Реакции термоллиза и циклизации

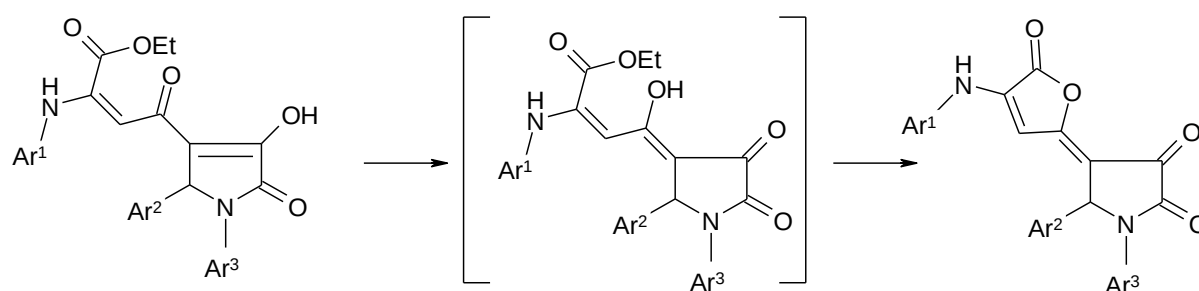
При термических воздействиях тетрагидропирролдионовый цикл подвергается разложению, продукты которого способны к циклизации в другие гетероциклические системы. Так, при термоллизе 4-замещенных 1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов в инертной атмосфере образуются 3-замещенные 2-фенил-4-гидроксихинолины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

Схема 86



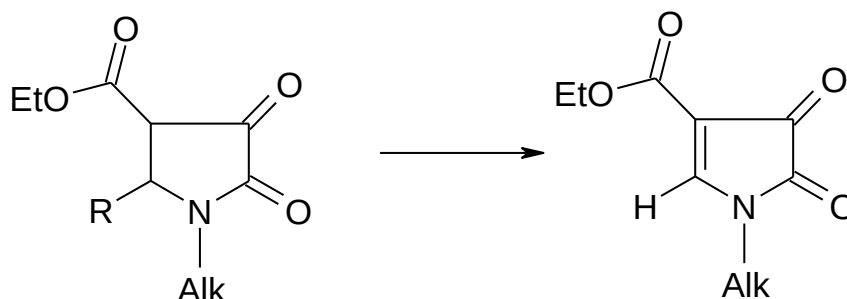
При нагревании этил 4-(3-гидрокси-1,5-диарил-3-пирролин-2-он-4-ил)-2-ариламино-4-оксо-2-бутеноатов до 150-200°C циклизация идет скорее всего в 2 стадии. Сначала происходит изомеризация, а затем циклизация 5-(1,5-диарил-2,3-диоксотетрагидропиррол-4-илиден)-2,5-дигидрофуран-2-оны [28].

Схема 87



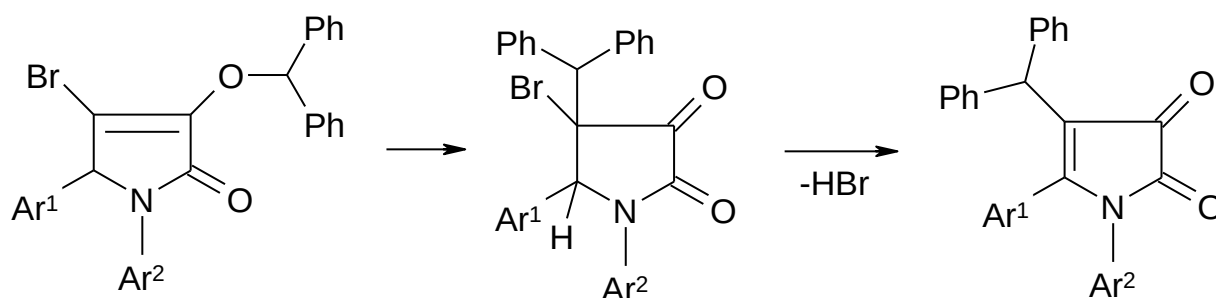
Термолиз 5-алкокси и 5-гидрокситетрагидропиррол-2,3-дионов протекает с отщеплением воды или этилового спирта и приводит к образованию 2,3-дигидропиррол-2,3-дионов [80].

Схема 88



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

Схема 89



Приведенные в обзоре литературные данные позволяют планировать синтез тетрагидропиррол-2,3-дионов с различными заместителями в положениях 1,4 и 5, а также осуществлять на их основе получение различных конденсированных гетероциклических систем.

1.3. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов

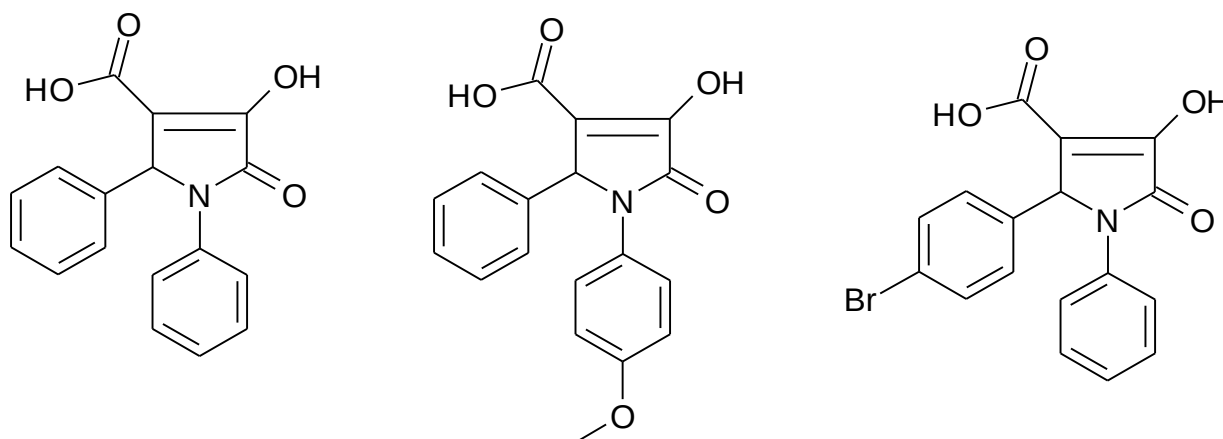
Тетрагидропиррол-2,3-дионы обладают различными видами биологической активности, сравнимой с активностью препаратов, применяемых в медицинской практике, и в тоже время они практически нетоксичны.

Антибактериальная активность

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

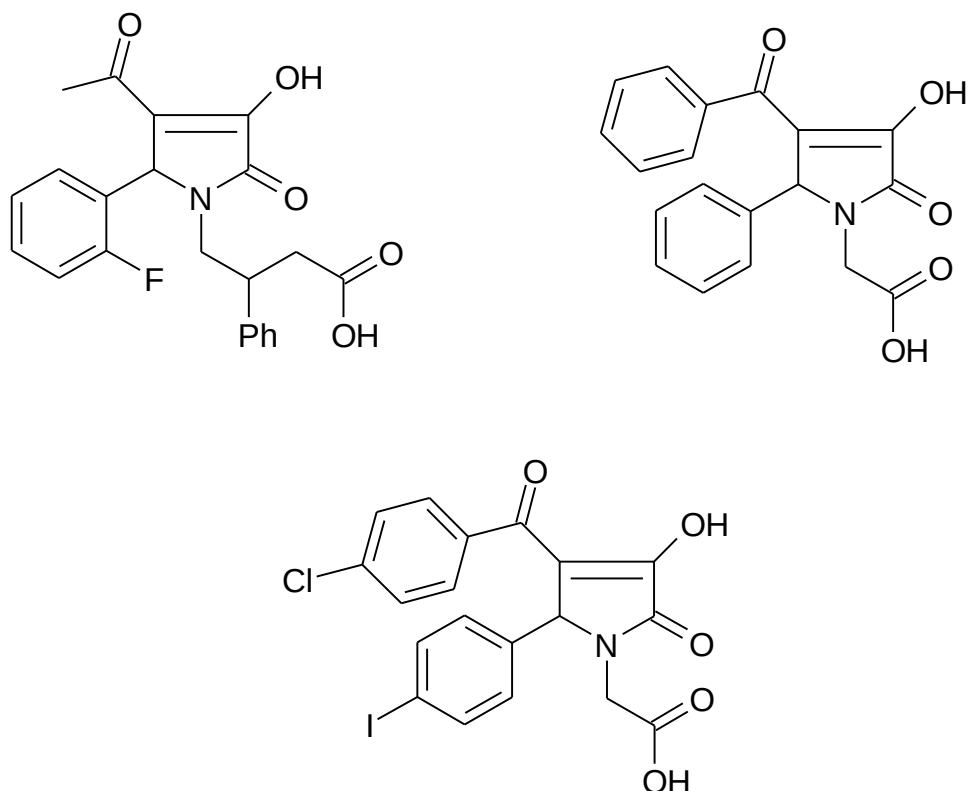
Вероятно, низкая кислотность дифенилметиленовых и *трет*-бутиловых эфиров 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот снижает противостафилококковую активность [106].

Схема 90



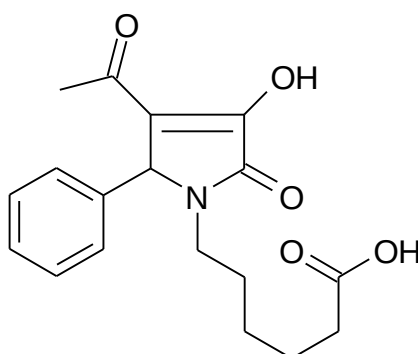
Среди 5-арил-4-ацетил(ароил)-1-карбоксиалкилпирролидин-2,3-дионов 3 соединения обладают заметной активностью в отношении золотистого стафилококка (МПК=125мкг/мл) [107].

Схема 91



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

Схема 92



Установлено, что соединения ряда 5-арил-4-ацил-1-(5-бром-2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают высокой антибактериальной активностью в отношении обоих штаммов (МПК от 3,9 до 250 мкг/мл). Введение в 3 положение гетероцикла остатка ароматического амина приводит к снижению бактериостатического эффекта. 3-Гидрокси-3-пирролин-2-оны с гетероциклическим заместителем

в 1 положении являются перспективными в плане поиска новых противомикробных веществ [18].

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

Высокую антибактериальную активность показали 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Таким образом в положение 1 или 4 пирролидинового цикла гетерильного заместителя повышается противомикробная активность соединений [19].

Противогрибковая активность

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

Противовирусная активность

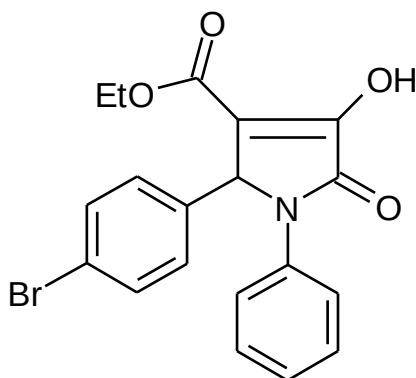
Ряд пиррол-2,3-дионов исследовался на противовирусную активность в отношении нескольких вирусов: герпеса простого I типа (ВГП), осповакцины (ВОВ), Классической чумы птиц (ВКЧП), везикулярного стоматита (ВВС), респираторно-сенцитального (РС) венесуэльского энцефаломиеелита лошадей (ВЭЛ), ЕСНО-6.

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

активность, а у веществ с цианогруппой в 4 положении активности не обнаружено [110].

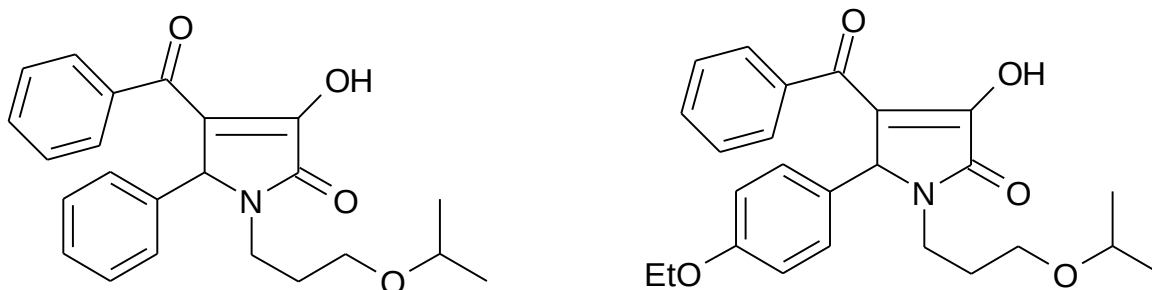
Также, значительную активность проявляет этил 5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-1-фенил-3-пирролин-4-карбоксилат [111].

Схема 93



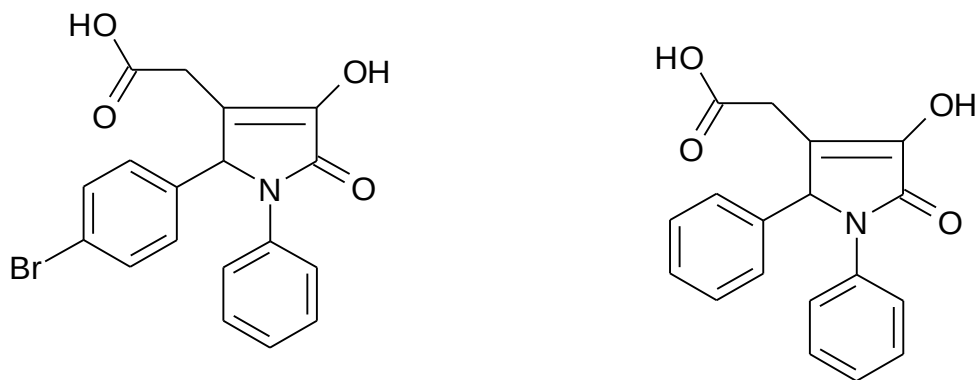
Два соединения, содержащие в положении 1 гетероцикла 3-изопропоксипропильный фрагмент, проявили высокую противовирусную активность сравнимую с ацикловиром [109].

Схема 94



Противовоспалительная активность

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

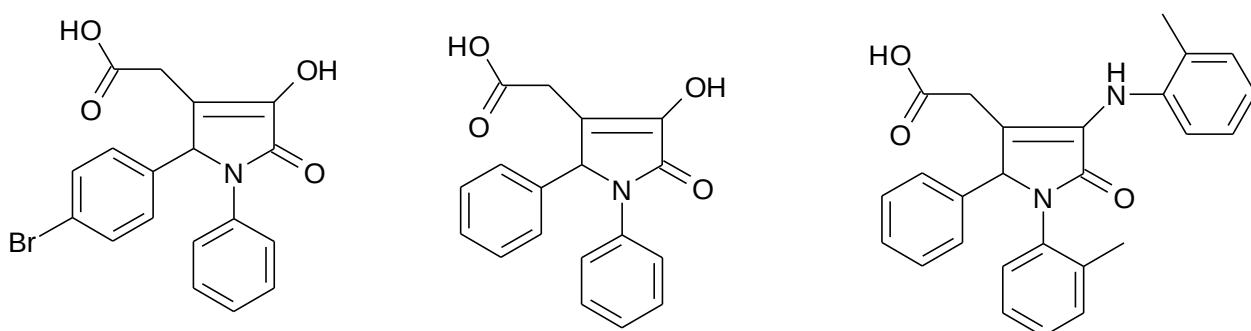


В ряду производных 4-*H*-, 4-арилсульфонил- и 4-ароилтетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружены высокоактивные соединения (эффективная доза 10-50 мг/кг) [113, 114].

Наличие электронодонорных заместителей в *para*- и *meta*-положении в арильном фрагменте в 5 положении гетероцикла способствует более сильному проявлению противовоспалительного действия.

Анальгетическая активность

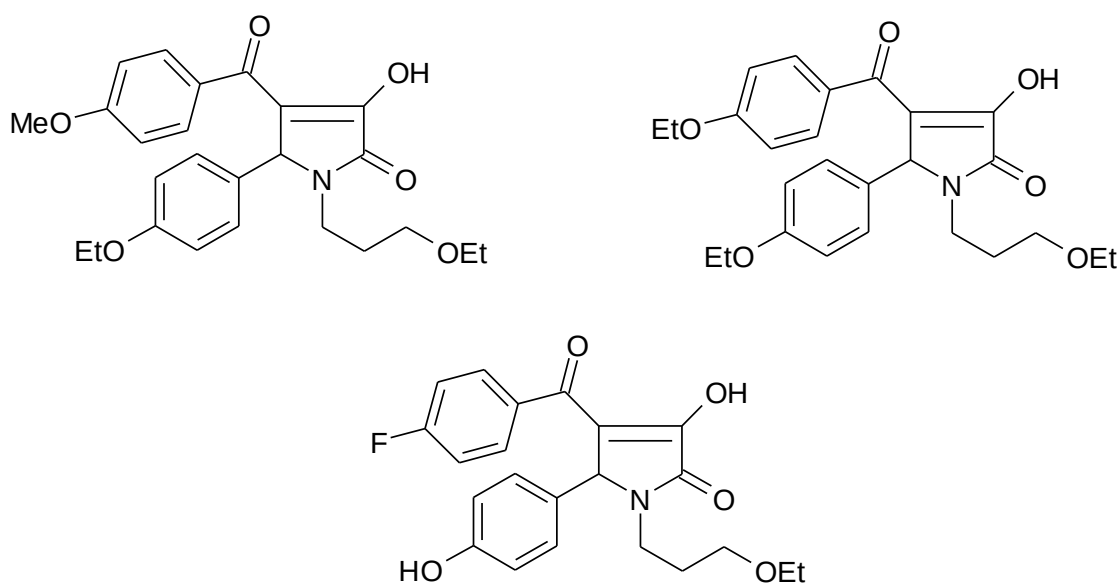
Анальгетическую активность определяли методами «уксусных корчей» и «горячей пластинки». Так, 5-(4-бромфенил)-1-фенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он увеличивает латентное время оборонительного рефлекса, результат сравним с метамизолом натрия. 1,5-Дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он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



Анальгетическая активность увеличивается, если в 1 положении гетероцикла находится карбоксиалкильный заместитель. Например, 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиалкилтетрагидропиррол-2,3-дионы увеличивают латентное время оборонительного рефлекс в дозе 50 мг/кг в 2-3 раза по сравнению с контролем. Также, высокую активность проявляет 4-ацетил(4-метилсульфонил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны с карбоксиметильным заместителем в 1 положении и атомом галогена в *para*-положении бензольного кольца в 5 положении гетероцикла [24].

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

Схема 97



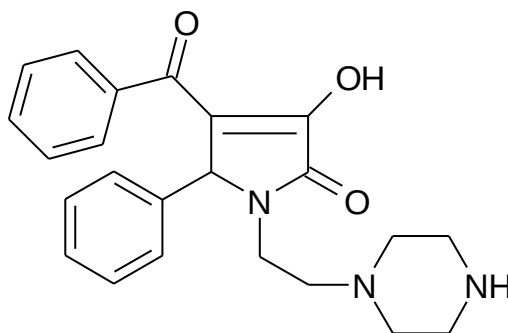
Эти же соединения были проверены на жаропонижающую активность. Из 12 испытанных соединений 4 соединения показали активность равную или превышающую эталон сравнения – ацетилсалициловую кислоту [109].

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

Антидепрессивная активность

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

Схема 98



Гипогликемическая активность

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

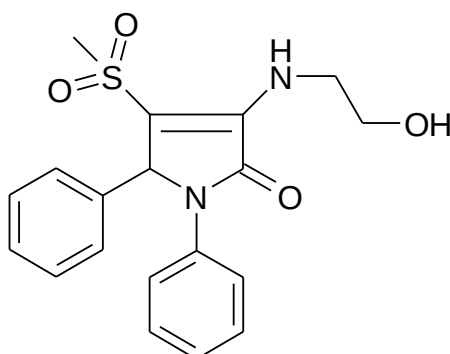
Из 5 изученных соединений ряда 1-(3-алкоксипропил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов у 4 отмечен умеренный эффект, уступающий эталону сравнения гликлазиду. Соединение с ацетильным остатком в 4 положении гетероцикла обеспечивало сохранение сахароснижающего эффекта на протяжении всего 5-ти часового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

Антиагрегантная активность

Некоторые замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы проявляют антиагрегантную активность против тромбоцитов. Так, 3-

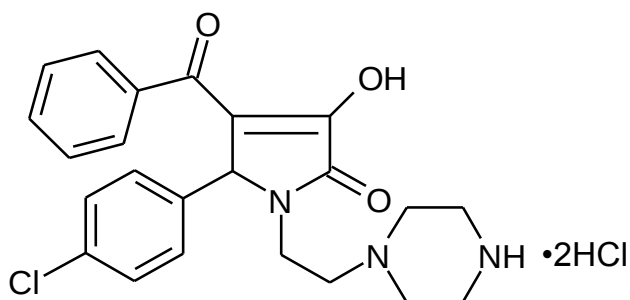
гидроксиэтиламино- 4-метилсульфонил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дион в дозе 0,05 LD₅₀ более активен, чем папаверин в дозе 0,1 LD₅₀ [118].

Схема 99



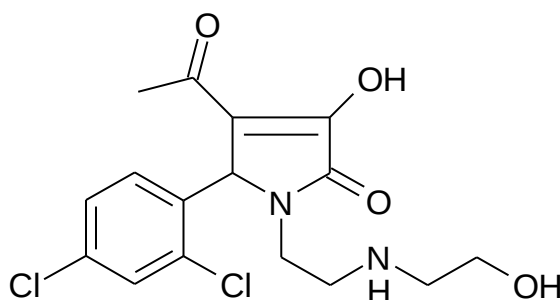
1-(2-пиперазинэтил)-4-бензоил-5-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он дигидрохлорид было обнаружено соединение по гемостатическому действию превосходящее препарат сравнения – этамзилат на 24,9% и 28,3% [116].

Схема 100



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

Схема 101

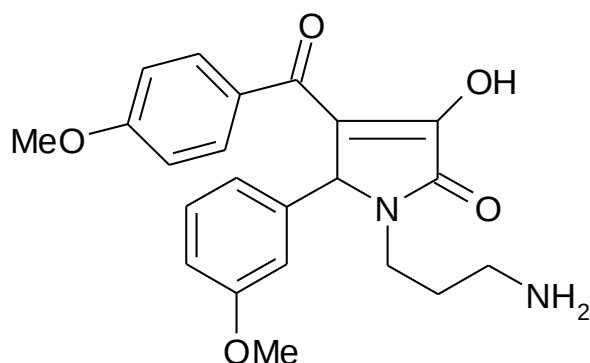


Также в этом ряду обнаружены соединения с гемостатической активностью, сопоставимой с эталоном сравнения – этамзилатом натрия [11].

Миорелаксирующая активность

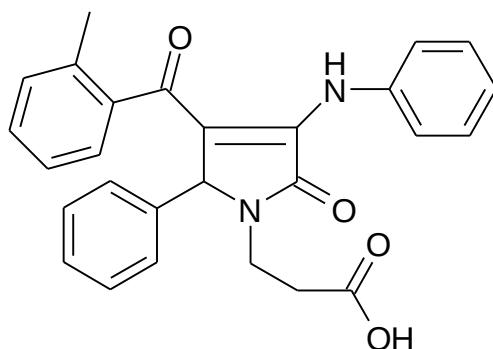
Среди производных пиррол-2,3-дионов обнаружено соединение, обладающее достоверным миорелаксирующим эффектом. Опыт проводился на «вращающемся стержне» и на натянутой проволоке. Согласно заключениям, вещество снижает спонтанную двигательную активность, ориентировочно-исследовательское поведение мышей и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

Схема 102



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

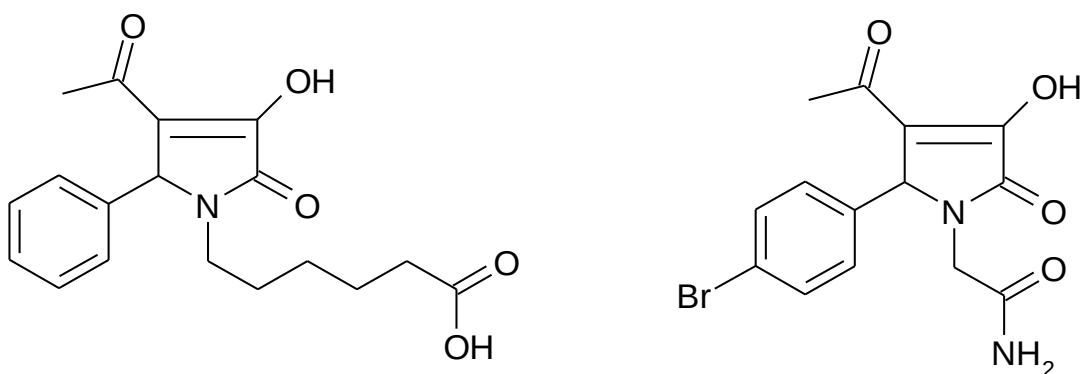
Схема 103



Ноотропная активность

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

Схема 104



Для этих двух, наиболее активных соединений, проведено исследование на антиамнестическое действие при пероральном введении в дозе 1/10 от LD₅₀. При таком пути введения их активность тоже оказалась выше, чем у препарата сравнения – пирацетама.

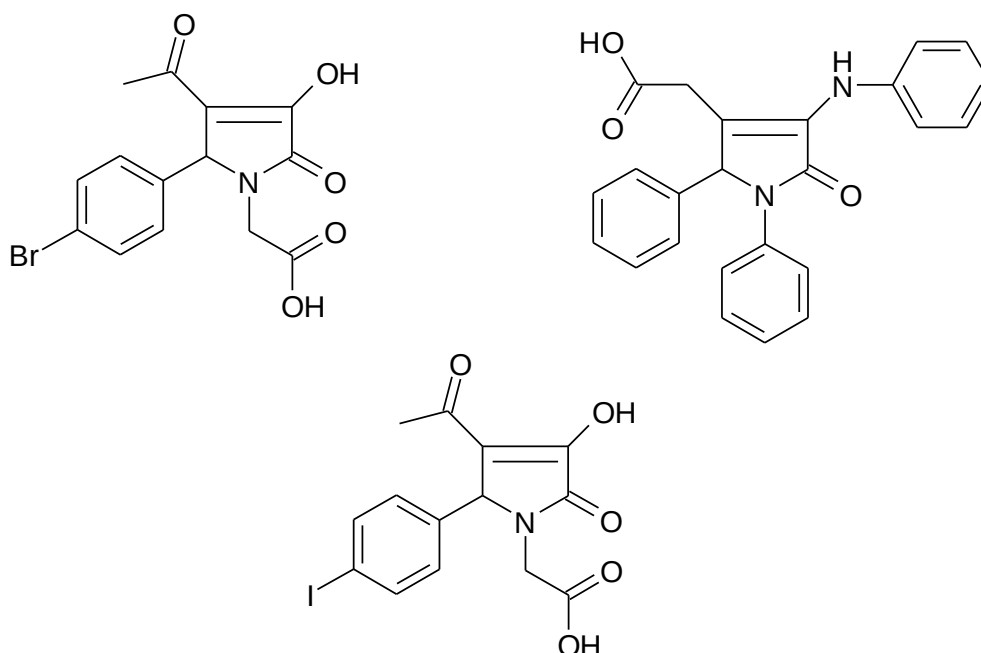
Вещества, имеющие в 1 положении гетероцикла карбоксиметильные группы, практически не обладают ноотропной активностью [120].

Острая токсичность

Исследование острой токсичности соединений ряда тетрагидропиррол-2,3-дионов говорит об их низкой токсичности. Так, LD₅₀ у 4-ацетил-5-(4-бромфенил)-1-карбоксиметилтетрагидропиррол-2,3-диона превышает 1000 мг/кг [121], а производные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-3-пирролин-2-онов показывают значение более 1500 мг/кг

[119], а для 4-ацетил-5-*n*-иодфенил-1-карбоксиметил-3-гидрокси-2,5дигидропиррол-2-она значение превышает 2500 мг/кг [122].

Схема 105



Согласно результатам исследований представителей класса 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с различными по своей природе заместителями в 4 и 1 положениях, тетрагидропиррол-2,3-дионы являются нетоксичными или малотоксичными соединениями по классификации К.К. Сидорова [24,116,119,120].

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

Из всего вышесказанного следует, что производные тетрагидропиррол-2,3-дионоов являются малотоксичными соединениями, обладающие антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической, ноотропной активностью, что свидетельствует о перспективности поиска новых биологически активных веществ в ряду тетрагидропиррол-2,3-дионоов.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ 1-[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)ЭТИЛ]-4-АЦИЛ-5-АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

2.1. Постановка задачи

Замещенные пиррол-2,3-дионы, содержащие в 1, 4 и 5 положении гетероцикла различные функциональные группы в настоящее время интенсивно изучаются. Методы их получения просты и доступны. Продукты их синтеза устойчивы и имеют высокие выходы, а также вступают во взаимодействие с моноклеофильными реагентами благодаря карбонильной группе в 3 положении гетероцикла. Наличие в 4 положении ацильной группы приводит к возможности взаимодействия с бинуклеофильными реагентами с образованием конденсированных гетероциклических систем. Известно, что тетрагидропиррол-2,3-дионы являются малотоксичными веществами [24].

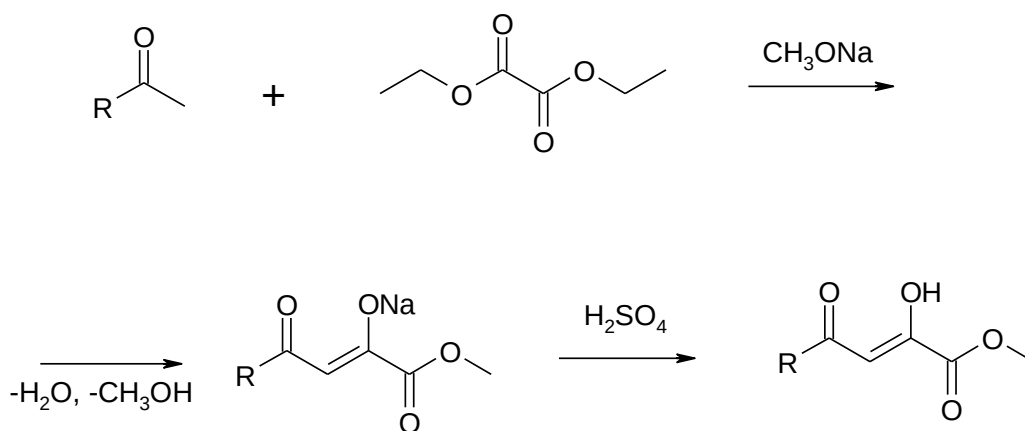
Установлено, что характер заместителя в положении 1 оказывает существенное влияние на биологическую активность замещенных пирролидин-2,3-дионон. В связи с этим нами была поставлена задача получить новые производные тетрагидропиррол-2,3-дионон с 2-(2-гидроксиэтоксн)этильным заместителем в 1 положении и их азотистые аналоги с 2-(2-гидроксиэтиламино)этильным и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильным заместителями в 1 положении гетероцикла, и оценить их влияние на биологическую активность полученных соединений.

2.2. Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот

Синтез метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот был отработан как препаративный и основан на известной методике [24] взаимодействия диэтилоксалата, ацетона или ацетофенона, в метаноле в присутствии метилата натрия. На первой стадии протекает конденсация Кляйзена и образуется натриевая соль метиловых эфиров

ацилпировиноградных кислот, которая под действием серной кислоты, превращается в соответствующие эфиры (I а-и) (схема 106).

Схема 106



I а-и

R = CH₃ (а), C₆H₅ (б), 3-NO₂C₆H₄ (в), 4-CH₃OC₆H₄ (г), 4-CH₃C₆H₄ (д), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (е), 4-NO₂C₆H₄ (ж), 4-BrC₆H₄ (з), 4-FC₆H₄ (и)

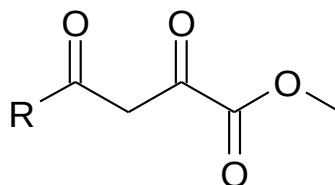
Полученные соединения I а-и представляют собой бесцветные, желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, этиловом спирте, уксусной кислоте и нерастворимые в воде (таблица 1).

В ЯМР¹H спектрах соединений (I а-и) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,11-8,70 м.д., синглет протонов метокси группы 3,82-3,94 м.д., синглет протонов метильной группы 7,60-7,86 м.д. и синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,10-11,22 м.д.

В ИК спектрах соединений (I а-и) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1639-1645 см⁻¹, сложноэфирной карбонильной группы в области 1680-1692 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3420-3432 см⁻¹.

Таблица 1

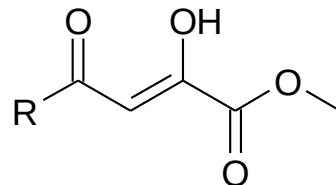
Выходы и температуры плавления метиловых эфиров
ацилпировиноградных кислот (I а-и)



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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот (I а-и)



Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹			Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.			
	CO	COOCH ₃	OH	CH ₃ O (с)	CHCO (с)	Ar (м)	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8
I а	1640	1682	3425	3,82	6,28		2,24 (3H, с, <u>CH₃CO</u>)
I б	1642	1691	3424	3,86	6,97	7,42-7,93 (5H, C ₆ H ₅)	
I в	1637	1680	3430	3,94	7,03	7,63-8,70 (4H, C ₆ H ₄)	
I г	1639	1687	3427	3,84	6,90	7,76-7,92 (4H, C ₆ H ₄)	3,91 (3H, с, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
I д	1639	1692	3428	3,86	6,95	7,18-7,82 (4H, C ₆ H ₄)	2,40 (3H, с, 4- <u>CH₃C₆H₄</u>)
I е	1640	1688	3425	3,87	6,86	7,42-7,60 (3H, C ₆ H ₃)	3,91 (6H, с, 3,4- <u>(CH₃O)₂C₆H₃</u>)
I ж	1642	1689	3420	3,84	6,59	7,18-7,72 (4H, C ₆ H ₄)	
I з	1645	1682	3432	3,86	6,89	7,11-7,62 (4H, C ₆ H ₄)	

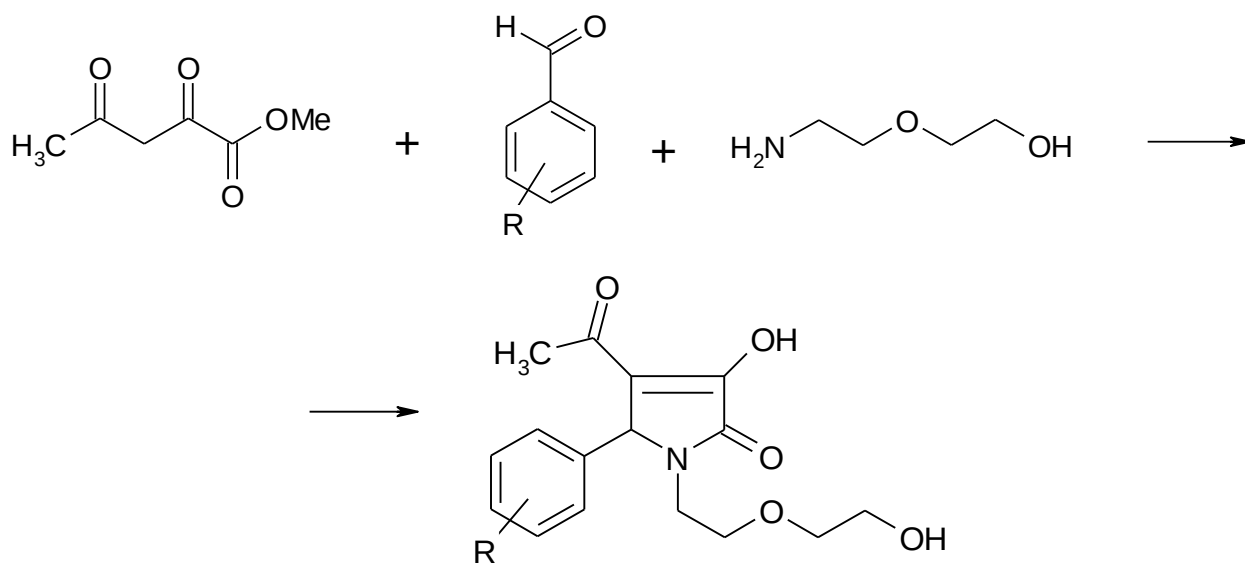
I и	1640	1683	3429	3,82	6,90	7,13-7,61 (4H, C ₆ H ₄)	
-----	------	------	------	------	------	---	--

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

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**II а-ж**) (схема 107).

Схема 107



II а-ж

R=H (а), 2-Cl (б), 4-F (в), 3-NO₂ (г), 3-НО (д), 4-C₂H₅ (е), 2-NO₂ (ж)

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

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - ЯМР¹H – спектроскопии, масс-спектрометрии, данные элементного анализа (табл. 4).

В ИК спектрах соединений (II а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1635-1640 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1680-1692 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3139-3154 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3420-3432 см⁻¹.

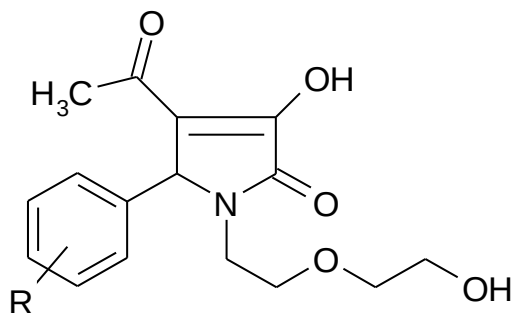
В ЯМР¹H спектрах соединений (II а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,70-8,00 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,10-11,22 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,15-5,27 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,64-2,84 и 3,68-3,83 м.д., а также синглет протона метильной группы в области 2,20-2,35 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,25-3,70 и синглет протона спиртовой гидроксильной группы при 3,58-3,63 м.д..

В масс-спектре соединения II а присутствует пик молекулярного иона с m/z (%) 305 (70) $[M]^+$, а также пики фрагментных ионов с m/z (%) 275 (10) $[M-CH_2O]^+$, 243 (11) $[M-HOCH_2CH_2OH]^+$, 173 (100) $[M-CH_3CO]^+$.

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 3

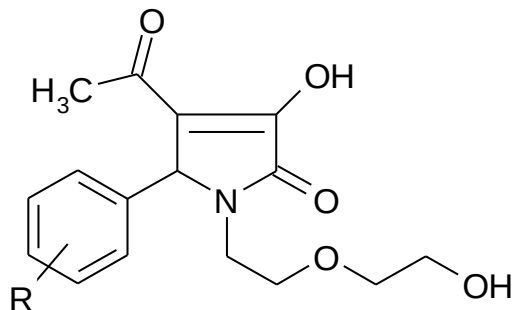
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II а-ж)



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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



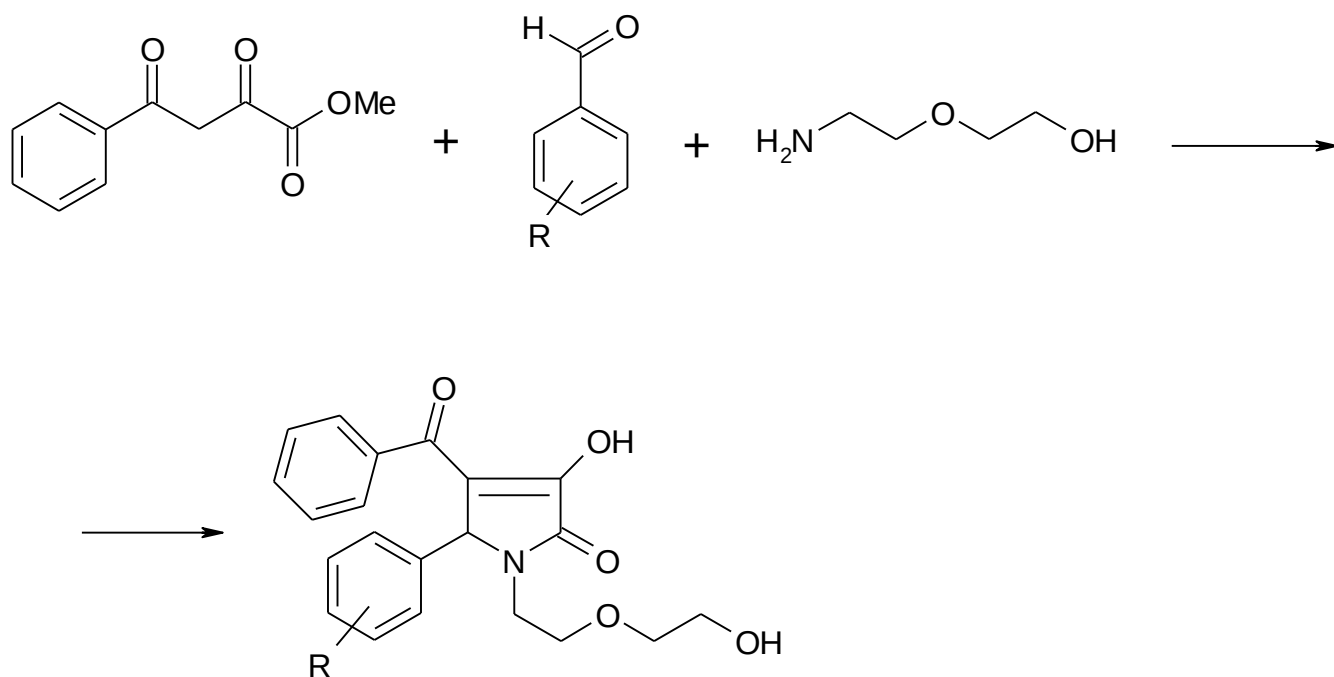
Соед	ИК спектр, ν , см ⁻¹						Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.						
	CO	CON	OH	CH ₂ O H	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CH ₃ C O (с)	CON (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
II а	1640	1692	3150	3432	11,20	7,23-7,33 (5H, C ₆ H ₅)	5,25	3,78	2,64	2,27	3,64	3,44-3,65	
II б	1635	1685	3146	3425	11,10	7,17-7,65 (4H, C ₆ H ₄)	5,27	3,83	2,84	2,35	3,60	3,46-3,70	
II в	1637	1680	3143	3420	11,15	7,12-7,20 (4H, C ₆ H ₄)	5,15	3,70	2,72	2,30	3,62	3,35-3,55	
II г	1639	1684	3154	3424	11,22	7,60-8,10 (4H, C ₆ H ₄)	5,20	3,72	2,84	2,32	3,59	3,32-3,54	
II д	1638	1687	3148	3425	11,15	6,70-7,15 (4H, C ₆ H ₄)	5,15	3,75	2,70	2,25	3,60	3,25-3,48	11,20 (1H, с, 3- HO-C ₆ H ₄)
II е	1639	1689	3139	3422	11,12	7,00-7,20 (4H, C ₆ H ₄)	5,18	3,68	2,82	2,20	3,58	3,30-3,57	1,25 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃ -4) 2,60 (2H, к, C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃ -4)

II ж	1640	1690	3142	3423	11,15	7,50-8,00 (4H, C ₆ H ₄)	5,22	3,75	2,75	2,22	3,63	3,28-3,46	
------	------	------	------	------	-------	---	------	------	------	------	------	-----------	--

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

Представляло интерес заменить ацетильный заместитель в положении 4 на ароильную группу. С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**III а-л**) (схема 108).

Схема 108



III а-л

R=H (а), 3-HO (б), 4-C₂H₅ (в), 4-F (г), 3-NO₂ (д), 4-CH₃O (е), 3-CH₃O, 4-HO (ж), 3-Br (з), 4-HO (и), 2,5-(CH₃O)₂ (к), 2,4-(Cl)₂ (л)

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

Структура полученных соединений подтверждена методами ИК - ЯМР¹H – спектроскопии, данными элементного анализа (табл. 6).

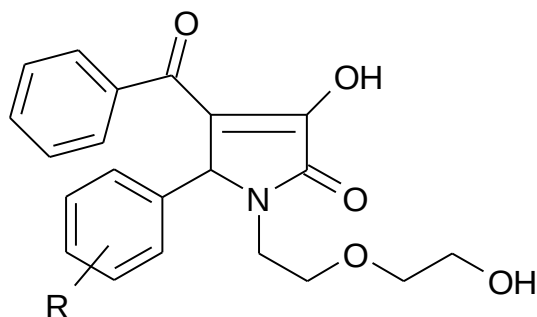
В ИК спектрах соединений (III а-л) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1634-1642 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1681-1692 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3129-3142 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3423-3430 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (III а-л) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60-8,10 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,10-11,22 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-5,62 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,65-2,92 и 3,65-3,82 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,25-3,70 м.д., синглет протона спиртовой гидроксильной группы при 3,57-3,64 м.д..

Соединения (III а-л) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 5

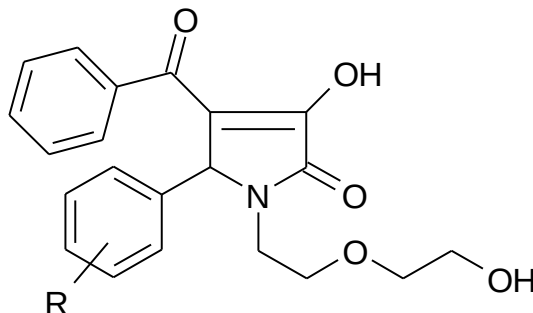
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (III а-л)



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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



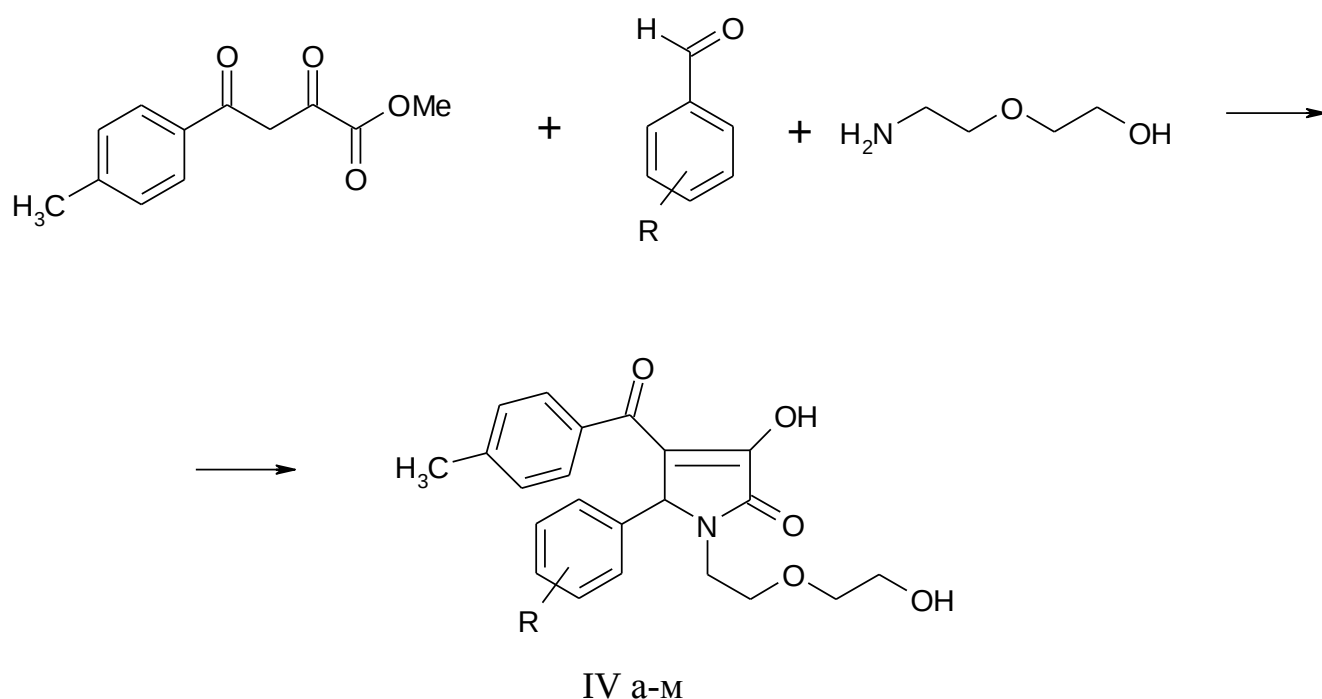
Сое д	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.							
	CO	CO N	OH	CH ₂ OH	C ³ O H (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON (с)	CH ₂ OCH 2CH ₂ OH (м)	Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
III а	1642	1691	3140	3430	11,20	7,23-7,80 (10H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₅)	5,56	3,77	2,65	3,60	3,44-3,70	
III б	1637	1686	3138	3429	11,10	7,17-7,65 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,60	3,82	2,83	3,58	3,39-3,75	11,20 (1H, с, C ₆ H ₄ HO-3)
III в	1635	1683	3127	3427	11,15	7,12-7,20 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,62	3,71	2,72	3,61	3,42-3,69	1,25 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃ -4) 2,60 (2H, кв, C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃ -4)
III г	1636	1681	3131	3426	11,22	7,60-8,10 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,55	3,69	2,84	3,57	3,32-3,54	
III д	1634	1689	3132	3428	11,15	6,70-7,15 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,61	3,74	2,70	3,64	3,25-3,48	

						C ₆ H ₅)						
III е	1637	1687	3129	3429	11,12	7,00-7,20 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,59	3,69	2,82	3,65	3,27-3,55	3,80 (3H, c, 4- <u>CH₃OC</u> ₆ H ₄)
III ж	1640	1686	3140	3430	11,20	6,70-7,30 (8H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	5,63	3,65	2,84	3,61	3,31-3,73	3,80 (3H, c, 3- <u>CH₃OC</u> ₆ H ₃) 11,20 (1H, c, 4- <u>HO</u> C ₆ H ₃)
III з	1639	1687	3142	3425	11,25	7,22-7,35 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,54	3,77	2,92	3,58	3,35-3,55	
III и	1641	1690	3136	3423	11,15	6,60-7,00 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,62	3,75	2,75	3,58	3,46-3,70	11,25 (1H, c, C ₆ H ₄ <u>HO</u> -4)
III к	1638	1689	3137	3430	11,18	6,60-7,10 (8H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	5,64	3,74	2,83	3,64	3,30-3,57	3,80 (6H, c, 2,5- <u>CH₃OC</u> ₆ H ₄)
III л	1637	1692	3130	3426	11,13	7,25-7,80 (8H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	5,59	3,78	2,79	3,63	3,44-3,65	

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокс)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**IV а-м**) (схема 109).

Схема 109



R = H (а), 3-CH₃O (б), 2-Cl (в), 4-Cl (г), 3-NO₂ (д), 2,4-(Cl)₂ (е), 2-F (ж),
 RC₆H₄ = thiophen-2-yl (з), RC₆H₄ = 3-pyridyl (и), 3-Br (к), 4-HO (л), 3-HO (м)

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

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 8).

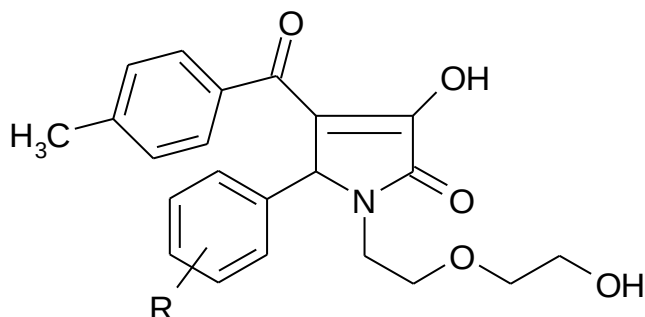
В ИК спектрах соединений (IV а-м) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области $1629-1656\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы в области $1686-1698\text{ см}^{-1}$, енольного гидроксила в области $3147-3162\text{ см}^{-1}$ и спиртовой гидроксильной группы в области $3425-3438\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H спектрах соединений (IV а-м) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60-8,30 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,19 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,56-2,87 и 3,67-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 2,05-2,45 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,15-3,72 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы 3,57-3,65 м.д..

Соединения (IV а-м) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 7

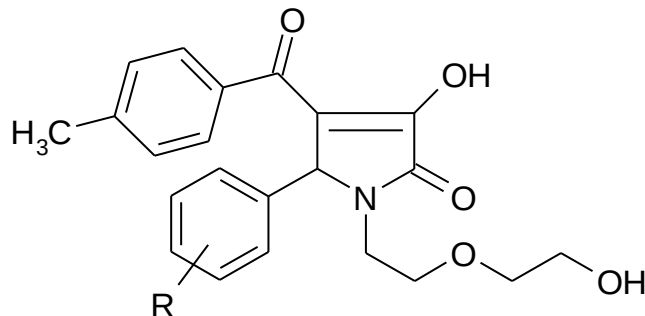
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (IV а-м)



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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



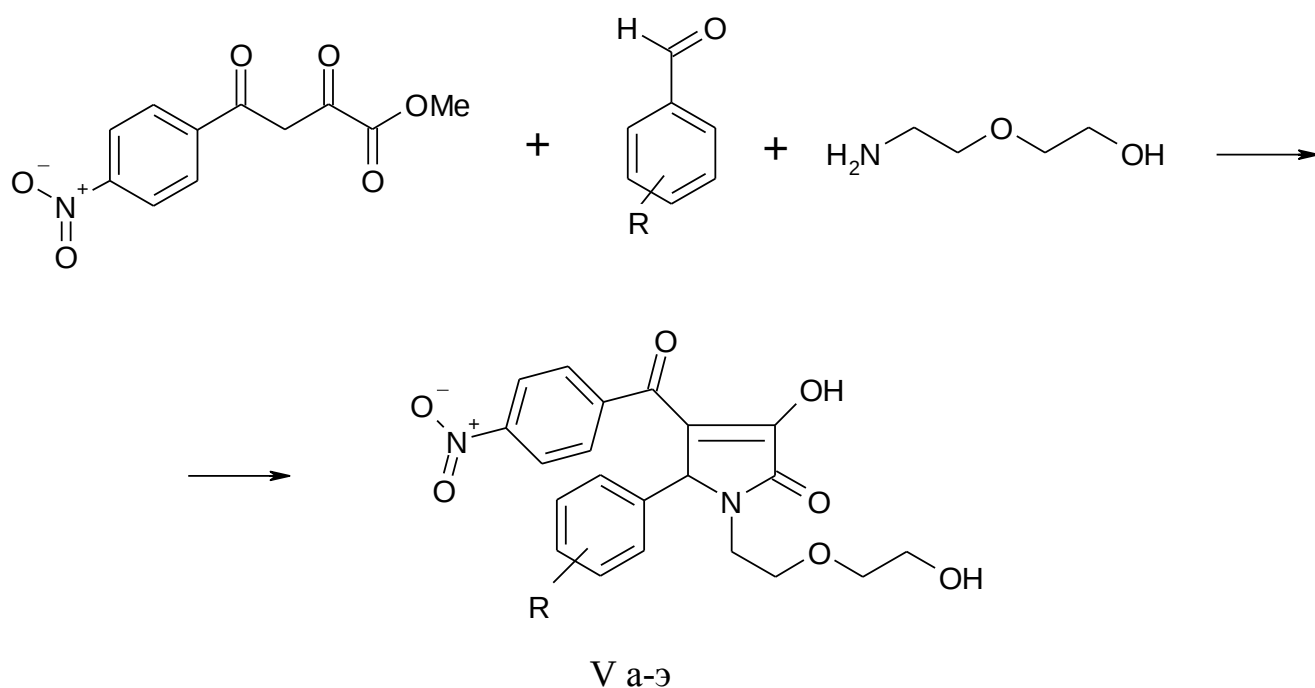
Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.								
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	CH ₃ C ₆ H ₄ (с)	Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
IV а	1643	1692	3156	3437	11,10	7,22-7,40 (9H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	5,62	3,79	2,56	3,60	3,35-3,62	2,35	
IV б	1638	1689	3162	3429	11,05	7,15-7,62 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,58	3,81	2,81	3,59	3,34-3,74	2,20	3,80 (3H, с, 3-CH ₃ OC ₆ H ₄)
IV в	1632	1687	3147	3438	10,60	7,20-7,58 (8H, 2 C ₆ H ₄)	6,20	3,85	2,79	3,63	3,15-3,64	2,05	
IV г	1639	1686	3149	3436	11,05	7,10-7,60 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,60	3,80	2,79	3,57	3,30-3,62	2,25	
IV д	1631	1693	3158	3435	10,05	7,00-7,45 (8H, 2 C ₆ H ₄)	6,30	3,90	2,70	3,62	3,29-3,53	2,05	
IV е	1629	1689	3161	3429	11,17	7,05-7,39 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,54	3,68	2,83	3,59	3,28-3,56	2,42	
IV ж	1644	1692	3159	3428	11,09	6,70-7,15 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,67	3,67	2,81	3,61	3,33-3,61	2,45	

IV з	1639	1688	3159	3429	11,16	7,50-8,30 (7H,C ₆ H ₄ +C ₄ H ₃)	5,54	3,78	2,87	3,65	3,35-3,66	2,30	
IV и	1645	1696	3150	3428	11,11	6,60-7,41 (8H,C ₆ H ₄ +C ₅ H ₄)	5,61	3,76	2,79	3,62	3,41-3,72	2,39	
IV к	1654	1687	3154	3431	11,13	6,85-7,36 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,62	3,75	2,85	3,62	3,35-3,69	2,41	
IV л	1656	1693	3162	3425	11,08	7,25-7,80 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,58	3,79	2,78	3,63	3,42-3,68	2,38	11,20 (1H, c, 4- <u>HO</u> C ₆ H ₄)
IV м	1652	1698	3147	3426	11,16	7,12-7,20 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,64	3,75	2,84	3,59	3,37-3,62	2,37	11,25 (1H, c, 3- <u>HO</u> C ₆ H ₄)

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-нитробензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**V а-э**) (схема 110).

Схема 110



R = H (а), 2-Cl (б), 4-Cl (в), 3-NO₂ (г), 2-F (д), 3-Br (е), 3-F (ж), 4-NO₂ (з), 2,4-(Cl)₂ (и), 4-Br (к), 3-CH₃O (л), 3,4-(CH₃O)₂ (м), 2,4-(CH₃O)₂ (н), 2,5-(CH₃O)₂ (о), 3-CH₃O - 4-HO (п), 2-CH₃O (р), 4-CH₃O (с), 4-C₂H₅O (т), 3-C₂H₅O - 4-HO (у), 4-CH₃ (ф), 4-C₂H₅ (х), 3-C₂H₅ (ц), 4-*i*-C₃H₇ (ч), 4-*tert*-C₄H₉ (ш),
RC₆H₄ = 3-pyridyl (щ), RC₆H₄ = 2-pyridyl (э)

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

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

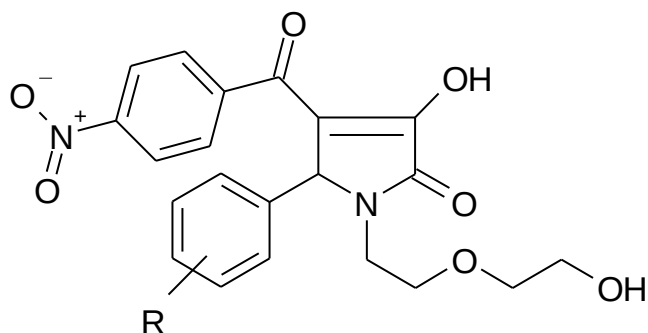
В ИК спектрах соединений (V а-э) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями нитрогруппы в области 1464-1472 см⁻¹, кетонной карбонильной группы в области 1624-1640 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1660-1688 см⁻¹, енольного гидроксила при 3141-3156 см⁻¹ и спиртовой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

В ЯМР¹H спектрах соединений (V а-э) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,90-8,30 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,20 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,87 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,76-3,82 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы при 3,57-3,65 м.д..

Соединения (V а-э) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 9

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

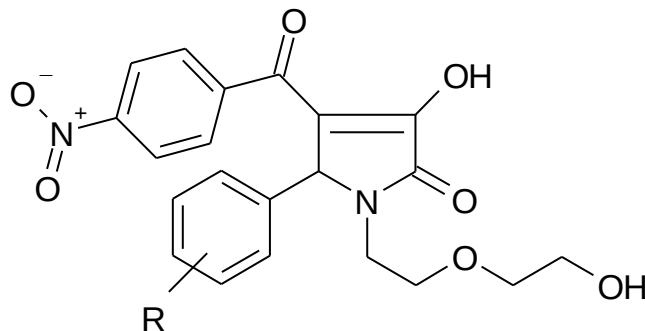


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C	Брутто-формула*
V а	H	68	186-188	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₇
V б	2-Cl	63	181-183	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₇
V в	4-Cl	65	194-196	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₇
V г	3-NO ₂	65	193-195	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₉
V д	2-F	80	194-196	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O ₇
V е	3-Br	74	190-192	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₇
V ж	3-F	73	188-190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

V p	2-CH ₃ O	60	181-183	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₈
V c	4-CH ₃ O	59	195-197	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₈
V т	4-C ₂ H ₅ O	64	192-194	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₈
V y	3-C ₂ H ₅ O - 4-HO	69	182-184	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₉
V ф	4-CH ₃	74	193-195	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₇
V х	4-C ₂ H ₅	73	180-182	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₇
V ц	3-C ₂ H ₅	68	192-194	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₇
V ч	4 - <i>i</i> -C ₃ H ₇	69	187-189	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇
V ш	4 – <i>tert</i> -C ₄ H ₉	71	175-177	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₇
V щ	RC ₆ H ₄ = 3-pyridyl	68	179-181	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₇
V э	RC ₆ H ₄ = 2-pyridyl	65	180-182	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₇

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹					Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.							
	NO ₂	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
									H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
V а	1464	1632	1660	3147	3428	11,20	7,10-8,45 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	5,58	3,59	2,52	3,61	3,40-3,79	
V б	1464	1631	1682	3150	3435	10,70	7,15-8,43 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,62	3,60	2,51	3,63	3,45-3,62	
V в	1464	1632	1680	3153	3437	10,78	7,05-8,20 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,50	3,80	2,79	3,57	3,31-3,64	
V г	1464	1632	1680	3149	3435	10,15	7,00-8,35 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,60	3,80	2,79	3,59	3,30-3,62	
V д	1464	1624	1684	3151	3428	10,60	6,90-8,40 (8H, 2 C ₆ H ₄)	6,30	3,90	2,70	3,61	3,29-3,53	
V е	1464	1630	1676	3150	3435	10,68	7,05-8,20 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,54	3,68	2,83	3,63	3,28-3,56	
V ж	1464	1632	1680	3146	3430	10,25	7,06-8,26 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,67	3,67	2,81	3,64	3,33-3,61	

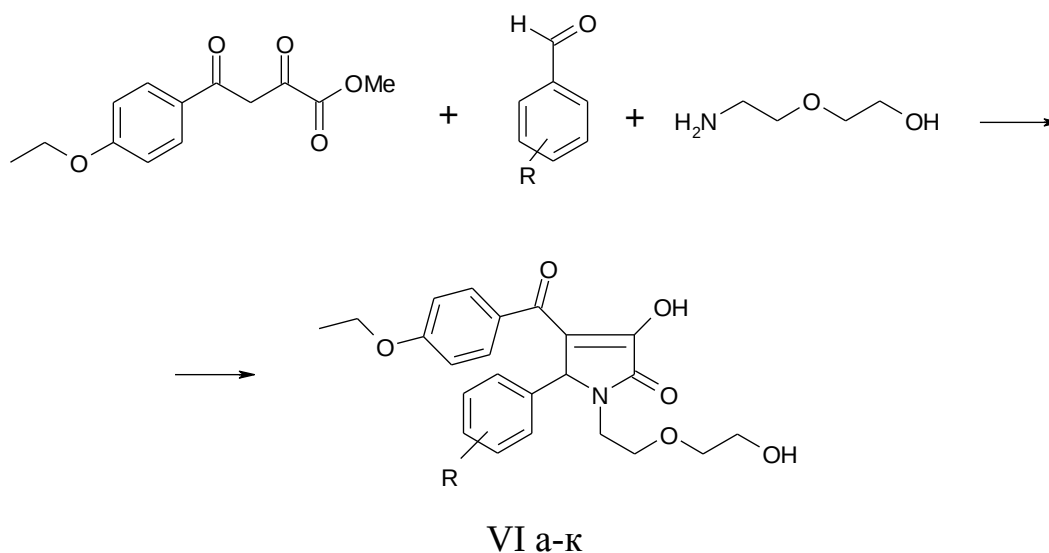
В з	1464	1632	1684	3153	3441	10,70	7,15-8,17 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,63	3,65	2,84	3,61	3,31-3,73	
В и	1472	1640	1688	3143	3437	10,82	7,08-8,26 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,54	3,77	2,92	3,57	3,35-3,55	
В к	1468	1632	1680	3141	3439	11,04	7,07-8,27 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,62	3,75	2,75	3,58	3,46-3,70	
В л	1464	1632	1688	3148	3441	11,00	7,08-8,45 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,64	3,74	2,83	3,60	3,30-3,57	3,80 (3H, c, 3- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
В м	1464	1632	1688	3151	3425	10,56	7,00-8,35 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,59	3,78	2,79	3,58	3,44-3,65	3,75 (6H, c, 3,4- <u>(CH₃O)₂C₆H₃</u>)
В н	1468	1632	1684	3141	3429	10,78	7,15-8,17 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,60	3,80	2,79	3,60	3,30-3,62	3,77 (6H, c, 2,4- <u>(CH₃O)₂C₆H₃</u>)
В о	1468	1632	1676	3146	3438	10,90	6,92 -8,26 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	6,30	3,90	2,70	3,62	3,29-3,53	3,75 (6H, c, 2,5- <u>(CH₃O)₂C₆H₃</u>)
В п	1464	1636	1680	3149	3440	11,05	6,67-8,23 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,54	3,68	2,83	3,63	3,28-3,56	3,80 (3H, c, 3- <u>CH₃OC₆H₃</u>) 11,20 (1H, c, 4- <u>HO₂C₆H₃</u>)
В р	1464	1632	1681	3153	3440	11,16	7,00-8,25 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,67	3,67	2,81	3,59	3,33-3,61	3,82 (3H, c, 2- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
В с	1468	1630	1680	3156	3437	11,35	7,10-8,47 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,63	3,65	2,84	3,65	3,31-3,73	3,83 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
В т	1464	1624	1684	3149	3436	10,86	7,06-8,35 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,54	3,78	2,87	3,62	3,35-3,66	1,25 (3H, т, C ₆ H ₄ OCH ₂ <u>CH₃</u> -4) 3,85 (2H, кв, C ₆ H ₄ O <u>CH₂CH₃</u> -4)
В у	1468	1632	1684	3148	3439	10,92	6,90-8,31 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	5,50	3,80	2,79	3,61	3,31-3,64	1,35 (3H, т, C ₆ H ₃ OCH ₂ <u>CH₃</u> -3) 3,95 (2H, кв, C ₆ H ₃ O <u>CH₂CH₃</u> -3)

													11,25 (1H, c, 4- <u>HOC</u> ₆ H ₃)
V φ	1472	1632	1672	3141	3429	11,14	7,04-8,39 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,63	3,65	2,84	3,58	3,31-3,73	2,35 (3H, c, C ₆ H ₄ <u>CH</u> ₃ - 4)
V x	1464	1631	1682	3148	3433	11,28	7,00-8,36 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,54	3,77	2,92	3,57	3,35-3,55	1,42 (3H, т, C ₆ H ₄ <u>CH</u> ₂ <u>CH</u> ₃ -4) 2,60 (2H, кВ, C ₆ H ₄ <u>CH</u> ₂ <u>CH</u> ₃ -4)
V ц	1464	1628	1682	3141	3437	10,88	7,12-8,41 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,62	3,75	2,75	3,64	3,46-3,70	1,48 (3H, т, C ₆ H ₄ <u>CH</u> ₂ <u>CH</u> ₃ -3) 2,74 (2H, кВ, C ₆ H ₄ <u>CH</u> ₂ <u>CH</u> ₃ -3)
V ч	1464	1632	1688	3150	3434	10,72	6,85-8,30 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,64	3,74	2,83	3,61	3,30-3,57	1,05-2,65 (7H, м, C ₆ H ₄ <u>CH</u> <u>CH</u> ₃ <u>CH</u> ₃ -i-4)
V ш	1464	1632	1680	3153	3436	11,34	7,01-8,38 (8H, 2 C ₆ H ₄)	5,59	3,78	2,79	3,65	3,44-3,65	1,45 (9H, м, C ₆ H ₄ <u>C</u> <u>CH</u> ₃ <u>CH</u> ₃ <u>CH</u> ₃ - tr-4)
V щ	1464	1624	1684	3146	3440	11,15	7,08-8,45 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,67	3,67	2,81	3,59	3,33-3,61	
V э	1464	1631	1682	3148	3441	11,19	7,00-8,30 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,63	3,65	2,84	3,60	3,31-3,73	

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-этоксibenзоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**VI а-к**) (схема 111).

Схема 111



R = H (а), 3-Br (б), 3-HO (в), 2-F (г), 4-F (д), 4-C₂H₅ (е), 4-*i*-C₃H₇ (ж), 2,5-(CH₃O)₂ (з), 3,4-(CH₃O)₂ (и), 3-CH₃O - 4-HO (к)

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

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 12).

В ИК спектрах соединений (**VI а-к**) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в

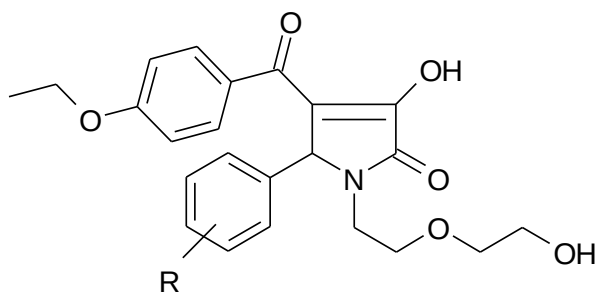
области $1632\text{--}1658\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы в области $1676\text{--}1685\text{ см}^{-1}$, енольного гидроксила в области $3103\text{--}3122\text{ см}^{-1}$ и спиртовой гидроксильной группы в области $3429\text{--}3440\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VI а-к) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,60–7,85 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 10,60–11,16 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,45–5,85 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,62–2,87 и 3,67–3,90 м.д., два синглета протонов этокси группы в области 1,40–1,53 м.д. и 3,86–4,20 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,23–3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы ghb 3,57–3,65 м.д..

Соединения (VI а-к) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 11

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

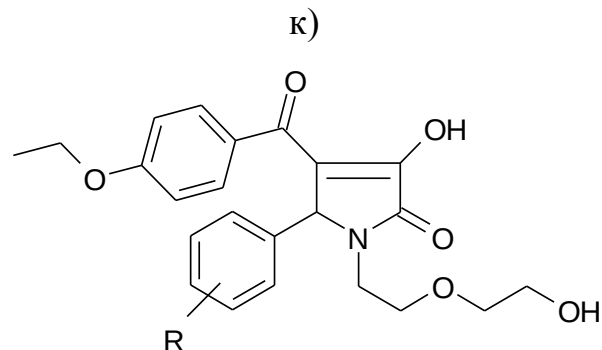


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C	Брутто-формула*
VI а	H	72	188-190	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆
VI б	3-Br	71	179-181	C ₂₃ H ₂₄ BrNO ₆
VI в	3-HO	65	193-195	C ₂₃ H ₂₅ NO ₇
VI г	2-F	69	193-195	C ₂₃ H ₂₄ FNO ₆
VI д	4-F	74	185-187	C ₂₃ H ₂₄ FNO ₆
VI е	4-C ₂ H ₅	72	187-189	C ₂₅ H ₂₉ NO ₆
VI ж	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇	73	195-197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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 12

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



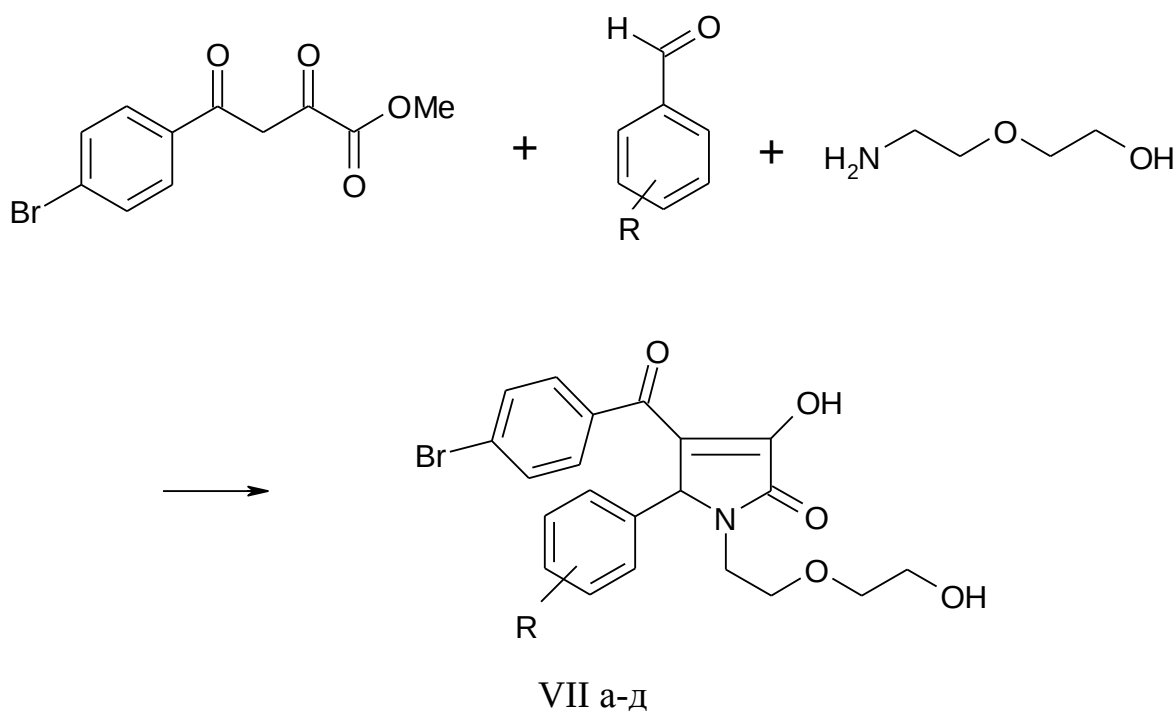
Соединение	ИК спектр, ν , см-1				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.									
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON	$\frac{\text{CH}_2\text{OCH}_2}{2\text{CH}_2\text{OH}}$ (м)	C ₂ H ₅ O		Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)			$\frac{\text{OCH}_2}{\text{CH}_3}$	$\frac{\text{OCH}_2}{2\text{CH}_3}$	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
VI а	1632	1688	3119	3431	11,15	7,20-7,62 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	5,54	3,85	2,62	3,58	3,40-3,82	1,50	3,90	
VI б	1632	1684	3115	3439	11,05	7,10-7,42 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,58	3,69	2,65	3,60	3,42-3,62	1,45	3,86	
VI в	1632	1676	3117	3431	11,05	7,10-7,60 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,61	3,90	2,79	3,61	3,23-3,61	1,53	4,05	11,20 (1H, с, 3- <u>НОС</u> C ₆ H ₄)
VI г	1636	1680	3122	3440	11,07	6,95-7,73 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,80	3,86	2,70	3,62	3,41-3,62	1,42	4,10	

VI д	1632	1681	3117	3432	10,60	6,85-7,72 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,62	3,80	2,80	3,60	3,45-3,62	1,40	4,11	
VI е	1635	1681	3120	3436	11,16	6,85-7,65 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,54	3,78	2,87	3,58	3,41-3,61	1,41	4,05	1,25 (3H, т, 4- C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃) 2,60 (2H, кв, 4- C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃)
VI ж	1654	1684	3115	3440	11,10	6,85-7,70 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,59	3,80	2,81	3,65	3,39-3,58	1,40	4,05	1,20-2,80 (7H, м, 4- <i>i</i> - C ₆ H ₄ CHCH ₂ C H ₃)
VI з	1644	1685	3103	3436	11,10	6,71-7,82 (7H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₃)	5,85	3,82	2,74	3,63	3,40-3,63	1,45	4,10	3,75 (6H, с, 2,5- (CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃)
VI и	1646	1683	3120	3432	11,10	6,69-7,85 (7H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₃)	5,79	3,67	2,79	3,61	3,45-3,61	1,41	4,20	3,83 (6H, с, 3,4- (CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃)
VI к	1658	1682	3110	3429	11,05	6,60-7,75 (7H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₃)	5,45	3,77	2,69	3,57	3,41-3,63	1,45	4,15	3,81 (3H, с, 3- CH ₃ OC ₆ H ₃) 11,25 (1H, с, 4- HOC ₆ H ₃)

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-бромбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**VII а-д**) (схема 112).

Схема 112



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

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

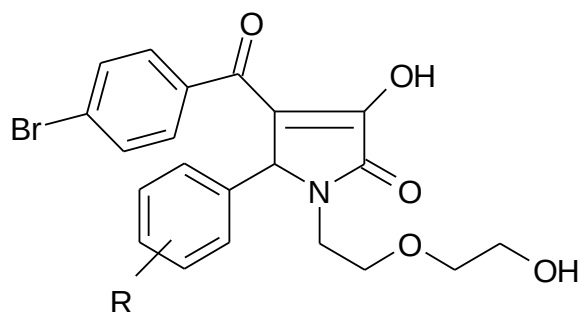
В ИК спектрах соединений (VII а-д) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области $1639\text{--}1641\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы в области $1685\text{--}1691\text{ см}^{-1}$, енольного гидроксила в области $3138\text{--}3147\text{ см}^{-1}$ и спиртовой гидроксильной группы в области $3423\text{--}3426\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VII а-д) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,84-7,71 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,85-12,05 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,51-5,75 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,77-2,80 и 3,75-3,82 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,36-3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы 3,58-3,65 м.д..

Соединения (VII а-д) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 13

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

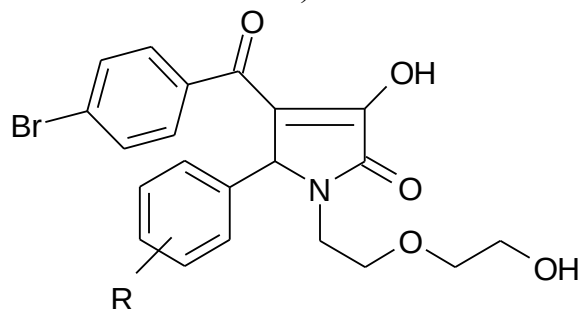


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
VII а	H	62	187-189	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₅
VII б	2-Cl	58	188-190	C ₂₁ H ₁₉ BrClNO ₅
VII в	3-F	63	195-197	C ₂₁ H ₁₉ BrFNO ₅
VII г	4-CH ₃	62	189-191	C ₂₂ H ₂₂ BrNO ₅
VII д	4-C ₂ H ₅ O	71	190-192	C ₂₃ H ₂₄ BrNO ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 14

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

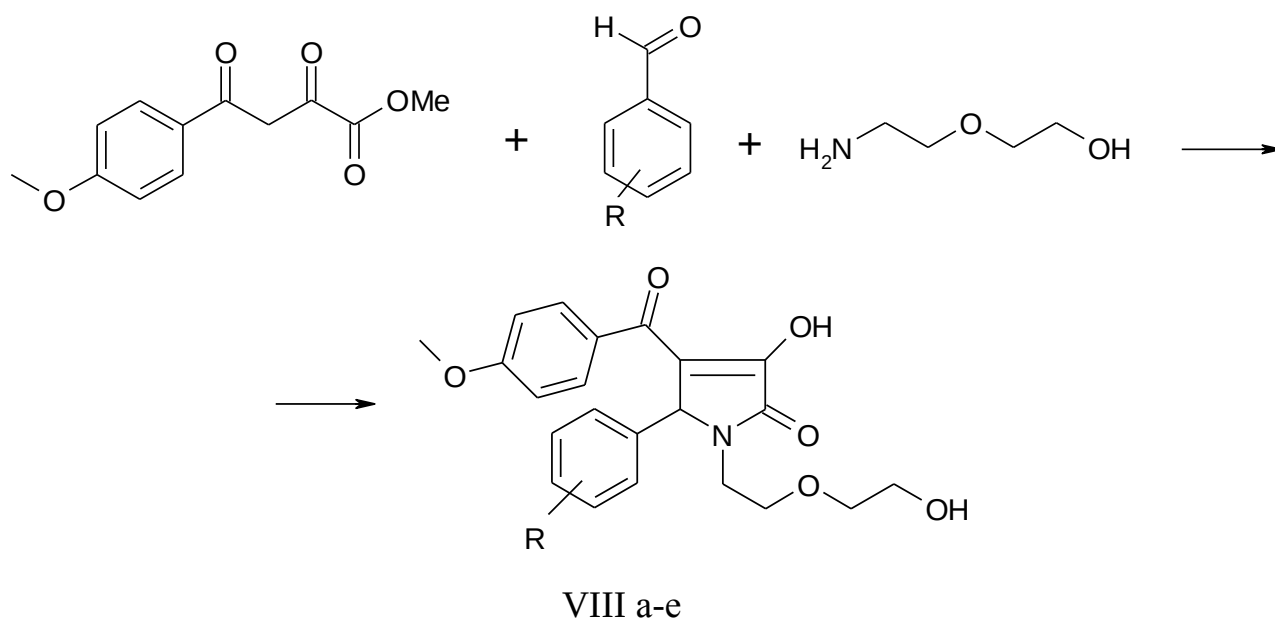


Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.							
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
VII а	1639	1689	3138	3425	12,05	7,26-7,71 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	5,75	3,77	2,80	3,65	3,36-3,76	
VII б	1640	1691	3143	3423	11,95	7,25-7,70 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,75	3,78	2,78	3,62	3,36-3,74	
VII в	1641	1689	3147	3426	11,95	7,11-7,67 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,62	3,82	2,80	3,58	3,38-3,82	
VII г	1639	1685	3139	3426	11,90	7,11-7,68 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,53	3,78	2,77	3,61	3,37-3,75	2,50 (3H, с, 4-C ₆ H ₄ CH ₃)
VII д	1640	1690	3142	3423	11,85	6,84-7,67 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,51	3,75	2,77	3,63	3,37-3,72	1,28 (3H, т, 4-C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₃) 3,99 (2H, кв, 4-C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₃)

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метоксибензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-метоксибензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**VIII a-e**) (схема 113).

Схема 113



R=H (a), 2-Cl (б), 4-Cl (в), 3-NO₂ (г), 2-F (д), 3-Br (е)

Полученные соединения **VIII a-e** представляют собой бесцветные или бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 15).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 16).

В ИК спектрах соединений (**VIII a-e**) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной

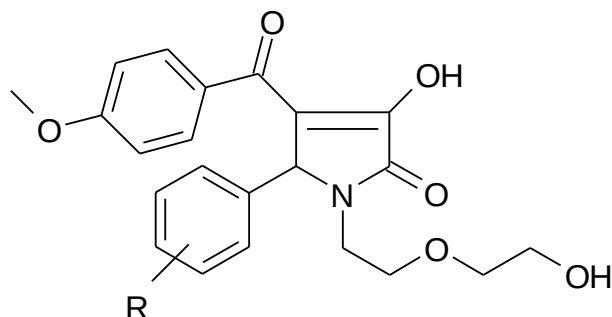
карбонильной группы в области $1658-1666\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы в области $1675-1687\text{ см}^{-1}$, енольного гидроксила в области $3103-3145\text{ см}^{-1}$ и спиртовой гидроксильной группы в области $3429-3464\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР¹H спектрах соединений (VIII а-е) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,90-8,30 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 10,05-11,20 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,54-6,30 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,87 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,76-3,82 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы ghb 3,58-3,63 м.д..

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 15

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

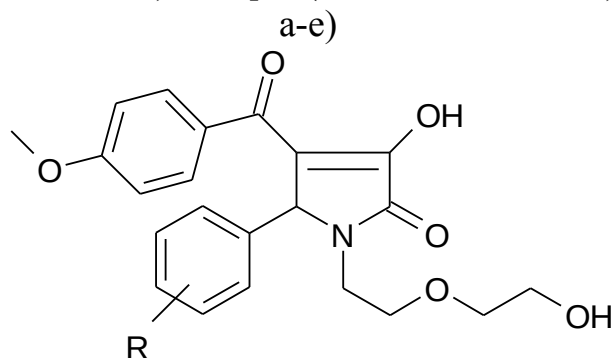


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
VIII а	H	68	197-199	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆
VIII б	2-Cl	72	192-194	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₆
VIII в	4-Cl	74	187-189	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₆
VIII г	3-NO ₂	50	181-183	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₈
VIII д	2-F	69	195-197	C ₂₂ H ₂₂ FNO ₆
VIII е	3-Br	65	192-194	C ₂₂ H ₂₂ BrNO ₆

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 16

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

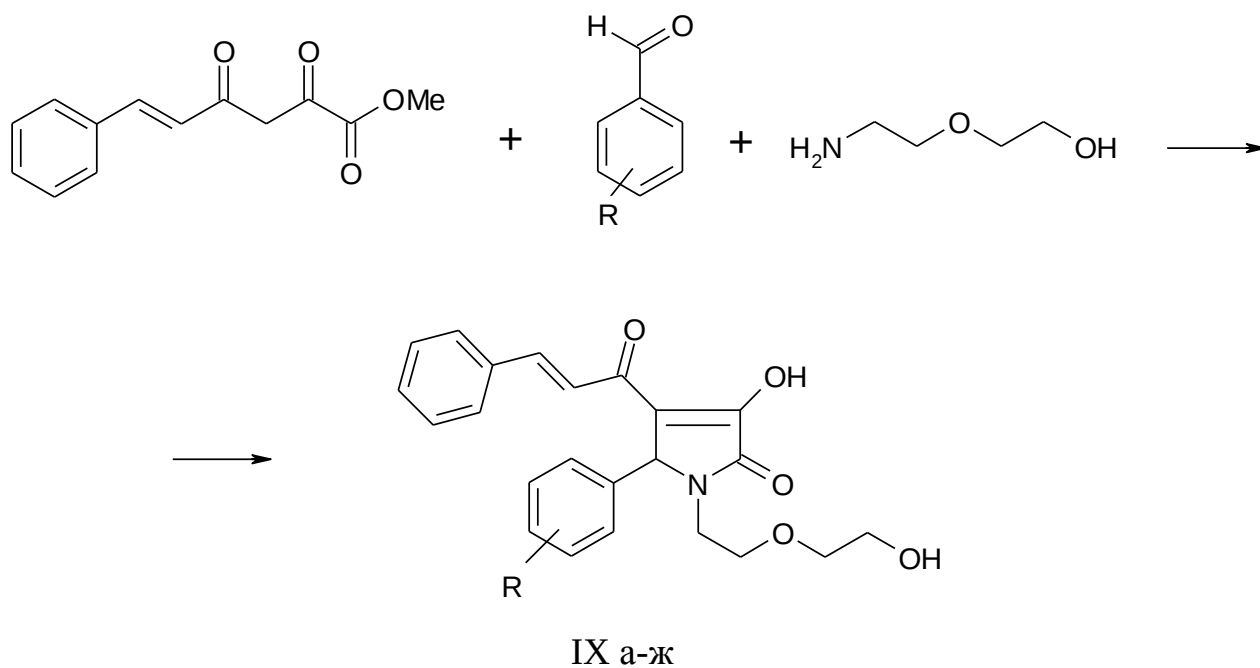


Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.							
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		COH (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	CH ₃ O (с)
								H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
VIII а	1663	1687	3117	3464	11,20	7,00-7,80 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	5,58	3,60	2,54	3,59	3,40-3,82	3,80
VIII б	1666	1683	3120	3432	10,60	7,10-7,65 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,62	3,69	2,55	3,63	3,42-3,62	3,82
VIII в	1658	1681	3145	3446	11,05	7,10-7,60 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,72	3,80	2,79	3,60	3,25-3,64	3,81
VIII г	1664	1685	3103	3456	10,05	7,00-7,45 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	6,30	3,90	2,70	3,58	3,22-3,62	3,76
VIII д	1658	1682	3110	3429	10,60	6,90-7,72 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,65	3,74	2,51	3,61	3,29-3,51	3,79
VIII е	1665	1675	3112	3438	11,16	7,50-8,30 (8H, C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	5,54	3,78	2,87	3,62	3,32-3,66	3,80

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира циннамоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IX а-ж) (схема 114).

Схема 114



R = H (а), 3-Br (б), 2-F (в), 4-F (г), 4-*i*-C₃H₇ (д), 4-CH₃O (е), 3,4-(CH₃O)₂ (ж)

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

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 18).

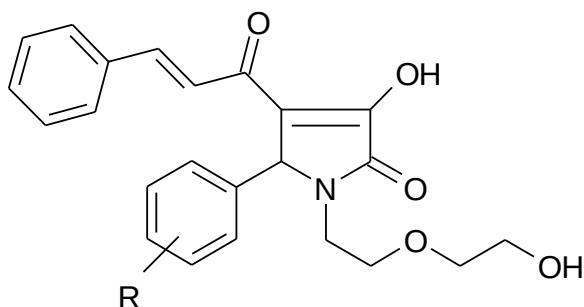
В ИК спектрах соединений (IX а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области $1631\text{--}1641\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы в области $1685\text{--}1690\text{ см}^{-1}$, енольного гидроксила в области $3143\text{--}3153\text{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

В ЯМР¹H спектрах соединений (IX а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,88–8,62 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,90–12,30 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,41–5,67 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,73–2,87 и 3,73–3,80 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,29–3,76 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы при 3,56–3,63 м.д., а так же квадруплет протонов $\text{CH}=\text{CH}$ группы с центром при 7,50–7,56 м.д. с $J=6,43\text{ Гц}$.

Соединения (IX а-ж) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 17

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

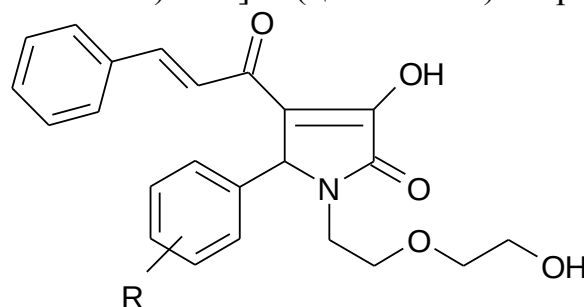


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
IX а	H	72	195-197	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅
IX б	3-Br	54	188-190	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₅
IX в	2-F	69	183-185	C ₂₃ H ₂₂ FNO ₅
IX г	4-F	68	189-191	C ₂₃ H ₂₂ FNO ₅
IX д	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇	76	195-197	C ₂₆ H ₂₉ NO ₅
IX е	4-CH ₃ O	71	188-190	C ₂₄ H ₂₅ NO ₆
IX ж	3,4-(CH ₃ O)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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 18

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

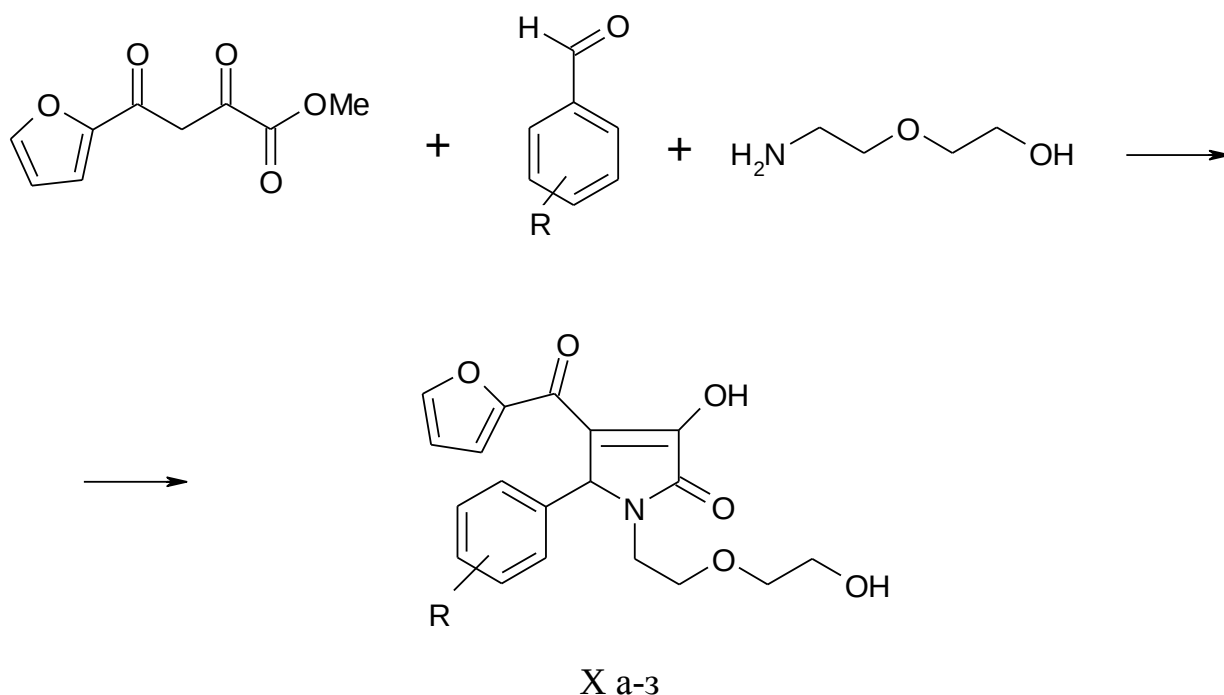


Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.								
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	CHCH C ₆ H ₅ (кв)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CO H (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
									H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
IX а	1639	1687	3148	3425	11,90	7,36-8,62 (10H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₅)	7,50	5,54	3,79	2,76	3,56	3,35-3,76	
IX б	1641	1690	3143	3423	11,95	7,14-7,69 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	7,56	5,66	3,78	2,78	3,58	3,36-3,74	
IX в	1639	1681	3147	3446	11,95	7,13-7,79 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	7,52	5,67	3,80	2,79	3,63	3,35-3,72	
IX г	1641	1685	3151	3446	11,90	7,05-7,85 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	7,55	5,57	3,79	2,76	3,61	3,29-3,62	
IX д	1632	1687	3149	3438	12,30	7,15-7,65 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	7,54	5,42	3,74	2,87	3,62	3,35-3,70	1,19-2,67 (7H, м, 4- <i>i</i> -C ₆ H ₄ CH(CH ₃) ₂)
IX е	1639	1686	3153	3436	12,05	6,88-7,64 (9H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	7,52	5,43	3,73	2,73	3,62	3,37-3,71	3,75 (3H, с, 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄)
IX ж	1631	1693	3143	3435	12,00	6,90-7,65 (8H, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₃)	7,55	5,41	3,76	2,78	3,58	3,35-3,74	3,73(6H, с, 3,4-(H ₃ CO) ₂ C ₆ H ₃)

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 2-фуранпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**X а-з**) (схема 115).

Схема 115



R= H (а), 4-CH₃ (б), 3-HO (в), 4-HO (г), 4-F (д), 4-*i*-C₃H₇ (е), 4-CH₃O (ж), 4-C₂H₅O (з)

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

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 20).

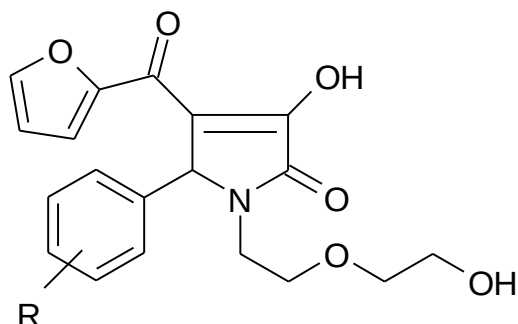
В ИК спектрах соединений (X а-з) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1635-1643 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1680-1690 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3153-3162 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3420-3430 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (X а-з) присутствуют сигналы ароматических протонов и фураноильного остатка в области 6,50-7,88 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 9,10-10,60 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,45-5,65 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,51-2,82 и 3,60-3,90 м.д., синглет протона метильной группы в области 3,71-3,84 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,31-3,62 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы при 3,58-3,63 м.д..

Соединения (X а-з) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 19

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

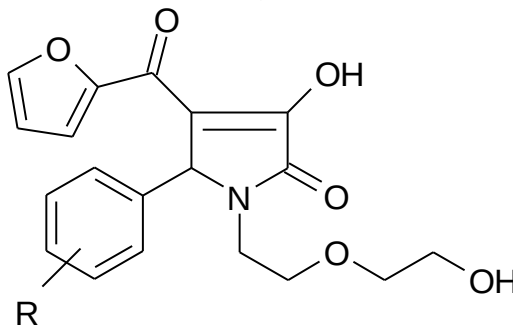


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C	Брутто-формула*
X а	H	69	189-191	C ₁₉ H ₁₉ NO ₆
X б	4-CH ₃	69	193-195	C ₂₀ H ₂₁ NO ₆
X в	3-НО	72	187-189	C ₁₉ H ₁₉ NO ₇
X г	4-НО	73	195-197	C ₁₉ H ₁₉ NO ₇
X д	4-F	61	188-190	C ₁₉ H ₁₈ FNO ₆
X е	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇	60	183-185	C ₂₂ H ₂₅ NO ₆
X ж	4-CH ₃ O	74	189-191	C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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 20

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



Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.							
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CON (с)	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
								H _A (м)	H _B (м)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
X а	1640	1686	3160	3430	9,60	7,05-7,72 (8H, C ₆ H ₅ + C ₄ H ₃)	5,60	3,75	2,75	3,60	3,40-3,62	
X б	1639	1687	3158	3425	10,60	7,05-7,65 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,62	3,73	2,69	3,63	3,42-3,61	2,35 (3H, с, 4-C ₆ H ₄ CH ₃)
X в	1641	1690	3153	3423	9,36	6,54-7,88 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,45	3,71	2,73	3,59	3,31-3,44	11,20 (1H, с, 3-HOC ₆ H ₄)
X г	1635	1685	3157	3425	9,10	6,65-7,80 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,52	3,73	2,55	3,58	3,42-3,61	11,25 (1H, с, 4-HOC ₆ H ₄)
X д	1637	1680	3159	3420	10,20	6,50-7,72 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,65	3,84	2,51	3,60	3,41-3,60	
X е	1639	1684	3162	3424	10,15	6,60-7,75 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,60	3,75	2,82	3,61	3,40-3,62	1,30 (7H, м, 4- <i>i</i> -C ₆ H ₄ CHCH ₃ CH ₃)
X ж	1638	1687	3160	3425	10,10	6,60-7,72 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,56	3,72	2,55	3,58	3,40-3,60	3,75 (3H, с, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄)

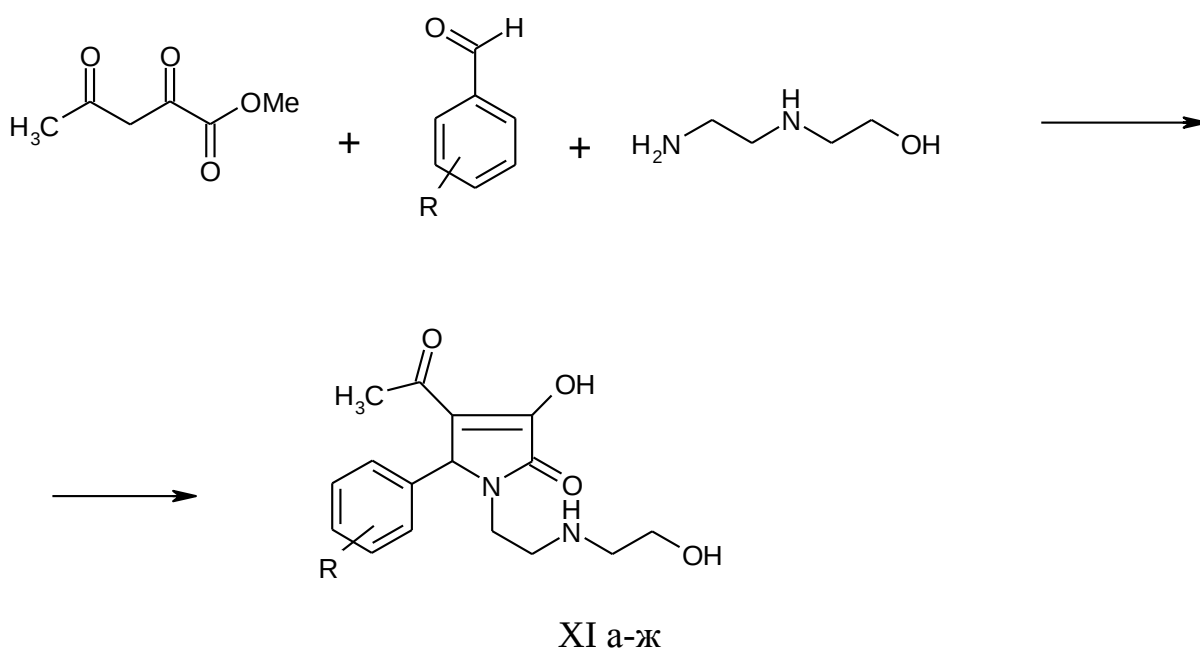
Х з	1643	1682	3158	3429	10,09	6,56-7,75 (7H, C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	5,59	3,73	2,75	3,62	3,39-3,62	1,40 (3H, т, 4- C ₆ H ₄ OCH ₂ <u>CH</u> ₃) 3,98 (2H, кВ, 4- C ₆ H ₄ O <u>CH</u> ₂ CH ₃)
-----	------	------	------	------	-------	---	------	------	------	------	-----------	--

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

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтиламино)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (XI а-ж) (схема 116).

Схема 116



R = 4-CH₃ (а), 3-CH₃O (б), 2-CH₃O (в), 4-*tert*-C₄H₉ (г), 4-C₂H₅ (д), 4-(CH₃)₂N (е), 3-HO (ж)

Полученные соединения XI а-ж представляют собой желтые, оранжевые или бесцветные кристаллические вещества, растворимые в

ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 21).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 22).

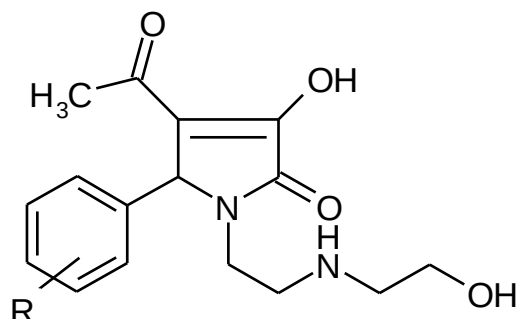
В ИК спектрах соединений (XI а-ж) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1629-1644 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1689-1693 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3158-3161 см⁻¹, вторичной аминогруппы в области 3448-3457 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3428-3435 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (XI а-ж) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,70-7,40 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,05-11,20 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,05-5,48 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы 9,05-9,15 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,54-2,70 и 3,60-3,78 м.д., также синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,10-2,20 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,22-3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы 3,57-3,61 м.д..

Все синтезированные соединения данного ряда дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 21

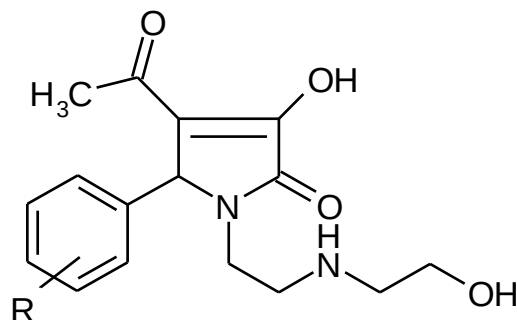
Выходы и температуры плавления 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XI а-ж)



№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C	Брутто-формула*
XI а	4-CH ₃	62	212-214	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄
XI б	3-CH ₃ O	68	208-210	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₅
XI в	2-CH ₃ O	71	211-213	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₅
XI г	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	50	210-212	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄
XI д	4-C ₂ H ₅	69	206-208	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄
XI е	4-(CH ₃) ₂ N	64	204-206	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄
XI ж	3-HO	67	209-211	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



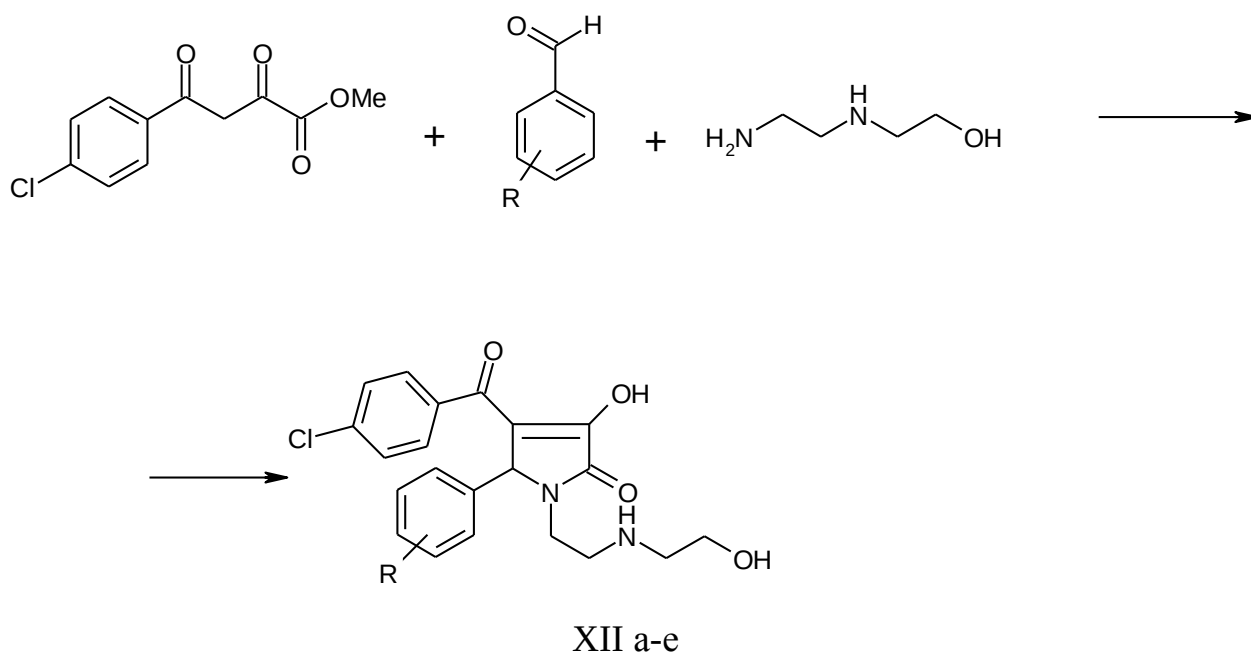
Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹					Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.									
	CO	CON	OH	CH ₂ O H	NH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	CH ₃ CO (с)	C ¹ H ₂		CO H (с)	CH ₂ N HCH ₂ (с)	CH ₂ NHC H ₂ CH ₂ O H (м)	Другие протоны
										H _A (м)	H _B (м)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
XI а	1635	1690	3160	3430	3450	11,15	7,15-7,40 (4H, C ₆ H ₄)	5,25	2,12	3,70	2,55	3,60	9,05	3,36-3,74	2,35 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)
XI б	1631	1693	3158	3435	3448	11,20	6,95-7,25 (4H, C ₆ H ₄)	5,15	2,07	3,65	2,64	3,57	9,08	3,38-3,82	3,80 (3H, с, 3- H ₃ CO-C ₆ H ₄)
XI в	1629	1689	3161	3429	3457	11,05	7,15-7,35 (4H, C ₆ H ₄)	5,35	2,20	3,60	2,48	3,59	9,15	3,37-3,75	3,88 (3H, с, 2- CH ₃ OC ₆ H ₄)
XI г	1639	1690	3158	3432	3452	11,12	7,05-7,40 (4H, C ₆ H ₄)	5,20	2,18	3,68	2,45	3,61	9,11	3,37-3,72	1,45 (9H, м, C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃ CH ₃ CH ₃ - tr-4)
XI д	1644	1692	3159	3428	3453	11,18	7,10-7,35 (4H, C ₆ H ₄)	5,38	2,12	3,62	2,67	3,60	9,13	3,31-3,44	1,25 (3H, т, 4- C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃) 2,60 (2H, кв, 4 C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃)

XI е	1640	1693	3158	3430	3456	11,10	7,07-7,24 (4H, C ₆ H ₄)	5,45	2,15	3,74	2,70	3,60	9,15	3,22-3,74	3,06 (6H, с, 4- <u>(CH₃)₂NC₆H₄</u>)
XI ж	1636	1691	3160	3428	3449	11,15	6,70-6,90 (4H, C ₆ H ₄)	5,05	2,10	3,78	2,65	3,61	9,05	3,35-3,81	11,10 (1H, с,3- <u>HOC₆H₄</u>)

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

С целью синтеза 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты со смесью 2-(2-гидроксиэтиламин)этиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**XII a-e**) (схема 117).

Схема 117



R = 4-CH₃ (а), 4-HO (б), 4- *tert* -C₄H₉ (в), 4-CH₃OOC (г), 4-(CH₃)₂N (д), RC₆H₄=
3-pyridyl (е)

Полученные соединения **XII a-e** представляют собой желтые, оранжевые или бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 23).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 24).

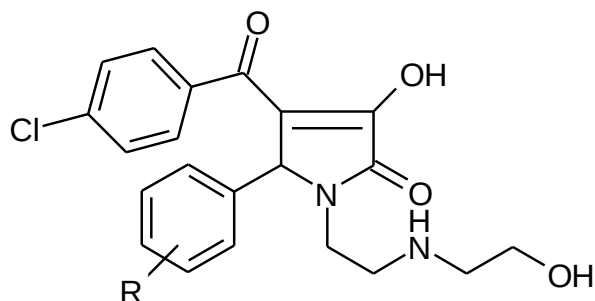
В ИК спектрах соединений (XII а-е) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1629-1644 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1689-1693 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3153-3161 см⁻¹, вторичной аминогруппы в области 3447-3456 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3428-3436 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (XII а-е) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,08-8,45 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,05-11,20 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,25-5,67 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы 9,10-9,15 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,50-2,85 и 3,60-3,78 м.д., мультиплет трех метиленовых групп в области 3,00-3,78 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы 3,59-3,63 м.д..

Соединения (XII а-е) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 23

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

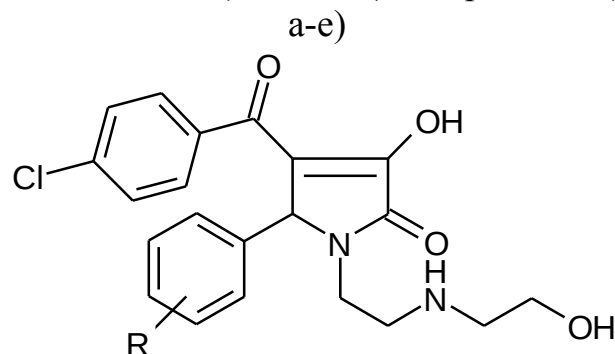


№ соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
XII а	4-CH ₃	62	216-218	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₄
XII б	4-OH	58	193-195	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₅
XII в	4- <i>tert</i> -C ₄ H ₉	63	218-220	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₂ O ₄
XII г	4-CH ₃ OOC	62	219-221	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₆
XII д	4-(CH ₃) ₂ N	71	213-215	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₄
XII е	RC ₆ H ₄ = 3-pyridyl	73	223-225	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₄

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 24

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

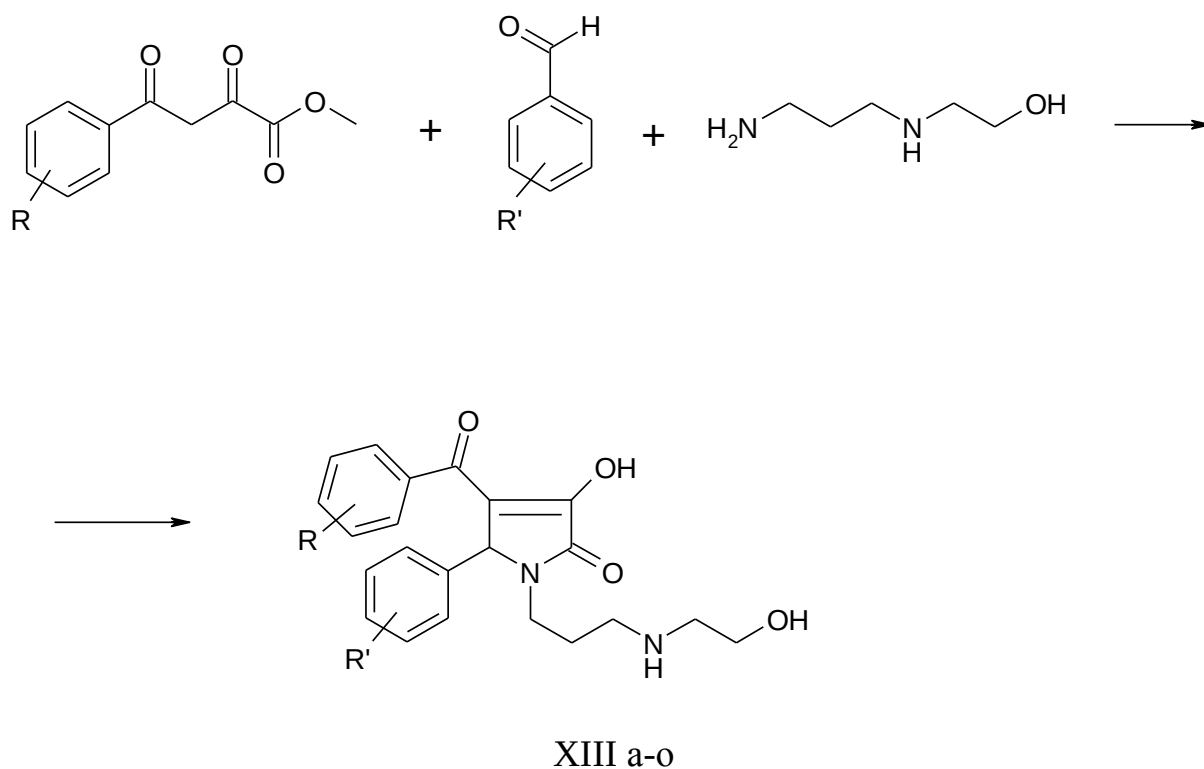


Со еди нен ие	ИК спектр, ν , см ⁻¹					Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.								
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	NH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CO H (с)	CH ₂ N HCH ₂ CH ₂	CH ₂ NHC H ₂ CH ₂ OH (м)	Другие протоны
									H _A (м)	H _B (м)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
XII а	1638	1690	3160	3435	3456	11,10	7,05-7,70 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,25	3,60	2,50	3,60	9,12	3,10-3,75	2,35 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₃)
XII б	1639	1691	3153	3436	3454	11,05	7,20-7,75 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,35	3,70	2,85	3,59	9,15	3,22-3,78	11,25 (1H, с, HOC ₆ H ₄)
XII в	1629	1689	3161	3429	3447	11,15	7,20-7,70 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,30	3,78	2,65	3,63	9,10	3,00-3,65	1,25 (9H, с, C ₆ H ₄ CCH ₃ CH ₃ CH ₃ - tr-4)
XII г	1637	1691	3156	3430	3450	11,20	7,25-7,75 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,40	3,72	2,78	3,60	9,14	3,25-3,75	2,30 (3H, с, 4- CH ₃ OOCC ₆ H ₄)
XII д	1631	1693	3158	3435	3455	11,12	7,18-8,45 (8H, C ₆ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,35	3,67	2,81	3,61	9,12	3,33-3,61	3,10 (6H, с, 4- (CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄)
XII е	1644	1692	3159	3428	3449	11,18	7,08-8,30 (8H, C ₅ H ₄ + C ₅ H ₄)	5,67	3,69	2,83	3,63	9,10	3,39-3,60	

2.5. Синтез 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

С целью синтеза 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира 4-метил(4-метокси)бензоилпировиноградной кислоты со смесью 3-(2-гидроксиэтиламино)пропиламина и ароматического альдегида. Исследования показали, что при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (**XIII а-о**) (схема 118).

Схема 118



R = 4-CH₃ (а-ж), 4-CH₃O (з-о); R' = 4-Cl (а, и), 2-Cl (б, к), 3-NO₂ (в, л), 4-F (г, м), 2-CH₃O (д, н), 4-CH₃O (е, о), 4-HO (ж, з)

Полученные соединения **XIII а-о** представляют собой желтые, оранжевые или бесцветные кристаллические вещества, растворимые в

ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде (табл. 25).

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК - и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 26).

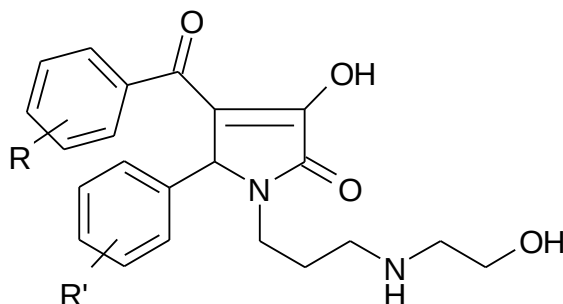
В ИК спектрах соединений (XIII а-о) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы в области 1632-1640 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1676-1688 см⁻¹, енольного гидроксила в области 3141-3153 см⁻¹, вторичной аминогруппы в области 3445-3458 см⁻¹ и спиртовой гидроксильной группы в области 3425-3440 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах соединений (XIII а-о) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,85-7,90 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в области 11,00-11,20 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,15-5,81 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы 9,25-9,37 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,70-2,83 и 3,65-3,90 м.д., мультиплет четырех метиленовых групп в области 3,20-3,82 м.д. и синглет протона спиртовой гидроксильной группы 3,57-3,63 м.д..

Соединения (XIII а-о) дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что наряду со спектральными данными свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии и растворе в енольной форме.

Таблица 25

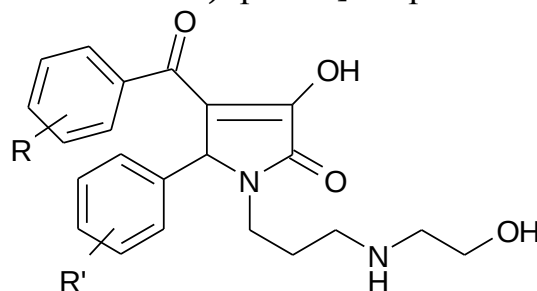
Выходы и температуры плавления 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XIII а-о)



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

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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



Со еди нен ие	ИК спектр, ν , см ⁻¹					Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.									
	CO	CON	OH	CH ₂ OH	NH	C ³ OH (с)	Ar (м)	C ² H ₂ (м)	C ⁵ H (с)	C ¹ H ₂		CO H (с)	CH ₂ N H(C H ₂) ₂ O H (м)	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OH (м)	Другие протоны
										H _A (м)	H _B (м)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
XII I а	1633	1680	3147	3430	3450	11,10	7,10-7,75 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,87	5,30	3,65	2,80	3,60	9,25	3,40-3,80	2,35 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)
XII I б	1632	1676	3146	3438	3445	11,10	7,15-7,85 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,95	5,62	3,75	2,75	3,57	9,27	3,46-3,70	2,30 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)
XII I в	1638	1682	3150	3429	3449	11,15	7,10-7,75 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,90	5,45	3,74	2,83	3,58	9,25	3,30-3,57	2,40 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)
XII I г	1640	1688	3143	3437	3458	11,22	7,20-7,80 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,85	5,25	3,78	2,79	3,63	9,23	3,44-3,65	2,25 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)
XII I д	1632	1680	3141	3439	3455	11,15	6,90-7,75 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,90	5,60	3,80	2,79	3,59	9,29	3,30-3,62	2,38 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃) 3,75 (3H, с, 4- CH ₃ OC ₆ H ₄)
XII I е	1632	1688	3148	3441	3452	11,12	6,90-7,60 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,85	5,20	3,90	2,70	3,57	9,30	3,29-3,53	2,40 (3H, с, 4- C ₆ H ₄ CH ₃)

															3,85 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I ж	1636	1680	3149	3440	3457	11,05	7,05-7,60 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,85	5,15	3,78	2,78	3,61	9,21	3,36-3,74	2,25 (3H, c, 4- C ₆ H ₄ <u>CH₃</u>) 11,25 (1H, c, 4- <u>HOC₆H₄</u>)
XII I з	1632	1681	3153	3440	3447	11,20	7,05-7,65 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,75	5,15	3,82	2,80	3,62	9,25	3,38-3,82	3,80 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>) 11,10 (1H, c, 4- <u>HOC₆H₄</u>)
XII I и	1637	1681	3152	3432	3450	11,25	6,90-7,95 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,90	5,80	3,78	2,77	3,59	9,27	3,37-3,75	3,90 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I к	1632	1688	3151	3425	3452	11,15	7,05-7,90 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,95	5,51	3,75	2,77	3,60	9,27	3,37-3,72	3,85 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I л	1632	1684	3141	3429	3453	11,18	7,05-7,90 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,95	5,45	3,71	2,73	3,61	9,34	3,31-3,44	3,90 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I м	1634	1685	3148	3430	3458	11,13	6,90-7,95 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,85	5,30	3,75	2,80	3,59	9,32	3,20-3,65	3,95 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I н	1638	1679	3150	3439	3454	11,20	6,85-7,90 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,80	5,75	3,70	2,75	3,57	9,23	3,30-3,57	3,95 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>) 3,93 (3H, c, 2- <u>CH₃OC₆H₄</u>)
XII I о	1635	1683	3144	3433	3450	11,00	6,90-7,85 (8H, 2 C ₆ H ₄)	1,90	5,70	3,74	2,77	3,58	9,37	3,44-3,65	3,95 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>) 3,95 (3H, c, 4- <u>CH₃OC₆H₄</u>)

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Спектры ЯМР¹H – на спектрофотометре Bruker 500 с рабочей частотой 500, 13 МГц в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан, Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц.

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

Температуру плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400.

Метилловые эфиры ацилпировиноградных кислот

(I а-и). Общая методика

К 200 мл раствора метанола небольшими количествами добавили 0,5 моль натрия. После растворения всего натрия к полученному метилату добавляли смесь 0,5 моль метилкетона и 0,5 моль диэтилоксалата. Содержимое колбы по мере добавления реагентов интенсивно перемешивали. На следующий день к выпавшему осадку добавляли 200 мл эфира, тщательно перемешивали реакционную смесь и отфильтровывали натриевую соль на воронке Бюхнера. Полученную соль переносили в стакан, содержащий 150 мл холодной воды и 100 г колотого льда. Затем в стакан добавляли концентрированную серную кислоту 25 мл, предварительно смешанную со льдом, до явно кислой реакции среды. Образовавшееся масло экстрагировали хлороформом 3 раза порциями по 60 мл. Объединенные хлороформные вытяжки промывали водой, раствором соды, затем снова водой. Сушили и растворитель выпаривали. Полученные соединения (I а-и) табл. 1 перекристаллизовывали из смеси эфир: гексан в соотношении 1:1.

1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (II а-ж). Общая методика

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

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

Общая методика

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

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

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

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

К раствору 0,01 моль метилового эфира 2-фуранноилпировиноградной кислоты и 0,01 ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0,01 моль 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина и оставляют на 1 сутки при

комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

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

Испытания на антибактериальную и противогрибковую активности проводилось на кафедре микробиологии ПГФА под руководством доцента, к.ф.н., Новиковой Валентины Васильевны.

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

Автор принимал участие в исследовании полученных веществ на антигипоксическую, анальгетическую, гипогликемическую активности и острую токсичность.

4.1. Антибактериальная активность

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

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

бактериальному стандарту. Полученную взвесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация 5 млн. микробных тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. В итоге, микробная нагрузка при определении антимикробной активности составила 250 000 микробных тел в 1 мл.

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

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

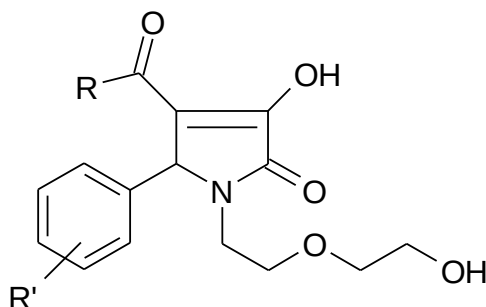
В результате исследований установлено, что синтезированные соединения подавляют рост золотистого стафилококка в большей степени, чем рост кишечной палочки. Хотя четкой зависимости увеличения антибактериальной активности от структуры соединений установить не удалось, некоторые выводы сделать можно.

Так, относительно высокую активность по сравнению с другими соединениями показали вещества (II д, е, III в, е, ж, к, IV б, в, д, ж), содержащие в 4 положении гетероцикла ацетильный, бензоильный и 4-метилбензоильный заместители. Соединения с 4-нитробензоильным

заместителем в 4 положении проявили низкую антибактериальную активность (МПК от 500 до 1000 мкг/мл).

Таблица 27

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



№ соединения	ПМА			
	S. aureus		E. coli	
	Развед.	МПК, мкг/мл	Развед.	МПК, мкг/мл
II г	1/1	1000	1/2	500
II д	1/2	500	1/4	250
II е	1/2	500	1/2	500
III а	1/2	500	1/1	1000
III б	1/1	1000	1/1	1000
III в	1/2	500	1/2	500
III г	1/1	1000	1/2	500
III д	1/1	н\а	1/1	1000
III е	1/2	500	1/2	500
III ж	1/4	250	1/2	500
III з	1/1	1000	1/1	н\а

III и	1/1	1000	1/1	1000
III к	1/4	250	1/2	500
IV б	1/2	500	1/2	500
IV в	1/1	1000	1/4	250
IV д	1/2	500	1/2	500
IV е	1/1	н/а	1/2	500
IV ж	1/4	250	1/2	500
IV з	1/2	500	1/1	1000
IV и	1/1	1000	1/1	н/а
V а	1/2	500	1/1	1000
V б	1/1	1000	1/1	1000
V в	1/2	500	1/1	1000
V г	1/1	1000	1/1	1000
V д	1/2	500	1/1	1000
V е	1/2	500	1/1	1000
V ж	1/1	1000	1/1	1000
V з	1/2	500	1/1	1000
V и	1/1	1000	1/1	1000
V к	1/1	1000	1/1	1000
V л	1/1	1000	1/1	1000
V м	1/2	500	1/1	1000
V н	1/1	1000	1/1	1000
V о	1/2	500	1/1	1000
V п	1/1	1000	1/1	1000

V p	1/1	1000	1/1	1000
V c	1/2	500	1/1	1000
V т	1/1	1000	1/1	н/а
V y	1/1	1000	1/1	1000
V ф	1/1	1000	1/1	1000
V x	1/1	1000	1/1	1000
V ц	1/1	1000	1/1	1000
V ч	1/1	1000	1/2	500
V ш	1/2	500	1/1	1000
V щ	1/2	500	1/1	1000
V э	1/1	1000	1/1	1000
VII б	1/2	500	1/1	1000
VII в	1/2	500	1/1	1000
VII г	1/1	1000	1/1	1000
IX в	1/2	500	1/1	1000
IX г	1/1	н/а	1/1	1000
IX д	1/1	1000	1/1	1000
IX е	1/1	н/а	1/1	н/а
Диоксидин		500		31

4.2. Противогрибковая активность

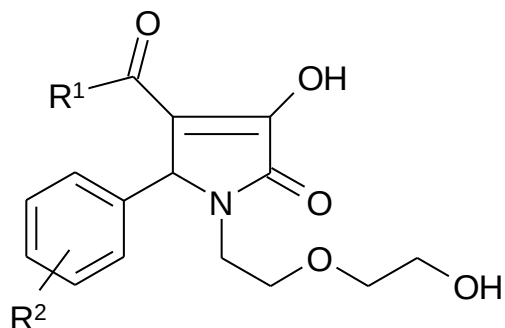
В связи с отсутствием в литературе данных о противогрибковой активности пирролин-2,3-дионов с 2-(2-гидроксиэтокси)этильным заместителем в 1 положении гетероцикла, для нас представляло интерес изучить данный вид активности для различных 4,5-дизамещенных 1-[2-(2-гидроксиэтокси) этил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [123]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: *C. albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с различной концентрацией испытуемых соединений. Изучаемое соединение в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл жидкой среды Сабуро. Для определения противогрибковой активности использовалась 18-20 часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси грибка производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн. грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Полученную взвесь разводили стерильной жидкой средой Сабуро в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация – 5 млн. грибковых тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. Таким образом, нагрузка при определении противогрибковой активности составила 150000 грибковых тел в 1 мл.

Учет результатов проводили через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок при температуре 25°C. Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-гриба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол. Противогрибковая активность была определена у 12 исходных соединений. Испытанные соединения показали низкую противогрибковую активность (табл. 28).

Таблица 28

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



№ соединения	C. albicans ATCC 885-653	
	Разведение	МПК мкг/мл
1	4	5
V ж	1/1	1000
V л	1/1	1000
V р	1/2	500
V т	1/1	1000
V х	1/1	1000
VII б	1/2	500
VII в	1/1	1000
VII г	1/2	500
IX г	1/2	500
IX д	1/2	500
IX е	1/1	1000
Флуконазол		32

4.3. Антигипоксическая активность

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

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

Модель экзогенной нормобарической гипоксии с последующей гиперкапнией. Исследуемые химические вещества и препараты сравнения вводили мышам внутрибрюшинно в 0,9% растворе натрия хлорида за 20 минут до опыта. Препараты сравнения – пирацетам и мексидол. Животным контрольной группы таким же образом вводили 0,9% раствор натрия хлорида. После 20 минут ожидания животных по одному помещали в герметически закрываемые банки объемом 200 см³. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок. Регистрировали время смерти животных.

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

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

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

В результате исследования методом нормобарической гипоксии выяснили, что соединения (III а, б, г, д, з, и) показали выраженную

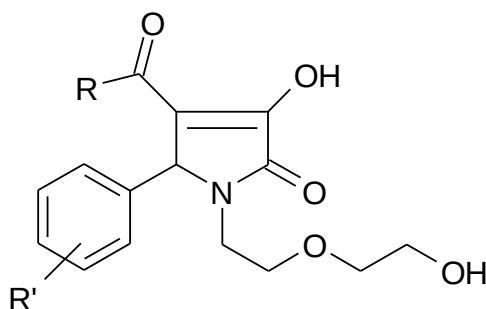
антигипоксическую активность (табл. 29). Соединения III а, з значительно превосходят препараты сравнения – Пирацетам и Мексидол.

Результаты исследования методом гемической гипоксии показали высокую активность веществ III а, д, з (табл. 30). Результаты веществ III д, з значительно превосходили результаты препарата сравнения. Вероятно, это связано с наличием соответствующих заместителей (NO_2 , Br) в мета-положении фенильного кольца в 5 положении гетероцикла. Перспективно дальнейшее исследование рядов с данными заместителями.

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

Таблица 29

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



№ соединения (100 мг/кг)	Время жизни, t, мин	Прирост времени жизни, %
Контроль (0,9% NaCl)	20,83 ± 0,98	-
II б	23,30 ± 4,32	11,86
II д	19,25 ± 2,34	-7,58
II е	22,45 ± 4,32	7,78
III а	36,17 ± 1,17*[#]	73,64
III б	28,12 ± 2,01*	34,99

III в	$23,67 \pm 2,66$	13,63
III г	$25,17 \pm 2,54$	20,83
III д	$27,45 \pm 1,14^*$	31,78
III з	$40,67 \pm 1,97^{* \#}$	95,25
III и	$25,50 \pm 1,87$	22,42
IV в	$21,89 \pm 6,02$	5,09
IV г	$20,66 \pm 1,39$	-0,82
IV е	$24,72 \pm 2,78$	18,67
IV к	$22,56 \pm 1,46$	8,30
IV л	$18,92 \pm 3,01$	-9,17
IV м	$21,63 \pm 2,21$	3,84
V б	$21,35 \pm 3,42$	2,50
V в	$24,56 \pm 1,02$	17,91
V г	$20,50 \pm 1,87$	-1,58
V д	$23,74 \pm 4,31$	13,79
V е	$24,71 \pm 2,78$	18,65
V и	$20,71 \pm 2,08$	-0,58
V к	$20,36 \pm 4,09$	2,26
V л	$20,90 \pm 2,61$	0,34
V р	$20,85 \pm 1,96$	0,10
V с	$20,23 \pm 3,34$	-2,88
V т	$19,87 \pm 4,32$	-4,61
V ф	$18,62 \pm 3,41$	-10,61
Пирацетам	$24,73 \pm 1,87$	18,72

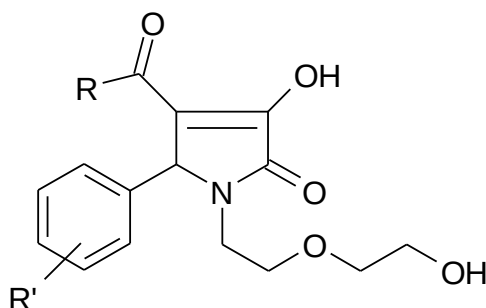
Мексидол	$27,5 \pm 1,05^*$	32,02
----------	-------------------	-------

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

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

Таблица 30

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



№ соединения (100 мг/кг)	Время жизни, t, мин	Прирост времени жизни, %
Контроль (NaNO ₂)	$11,33 \pm 1,05$	-
III а	$15,00 \pm 2,00$	32,35%*
III б	$11,00 \pm 2,19$	-2,94%
III г	$12,00 \pm 1,41$	5,88%
III д	$18,33 \pm 1,03$	61,76%*
III з	$17,00 \pm 1,41$	50,00%*
Мексидол	$15,00 \pm 0,89$	32,35%*

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

4.4. Анальгетическая активность

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

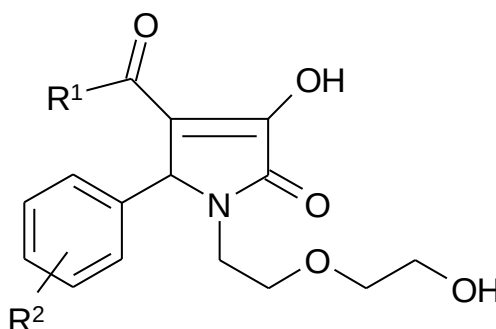
Изучение анальгетической активности проводилось методом «горячая пластина» [123]. Исследуемые соединения вводили в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи. Для экспериментов использовались нелинейные белые мыши весом 20-30 гр. Через 30 минут животных помещали на разогретую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

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

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

Таблица 31

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



№ соединения	Время оборонительного рефлекса, сек	Увеличение времени, %

1	4	5
V ж	39,17	11,90
V л	19,67	-43,81
V p	30,00	-14,29
V с	38,83	10,95
V т	39,50	12,86
V х	31,00	-11,43
VIII г	31,83	-9,05
VIII д	39,67	13,33
VIII е	44,50	27,14*
IX б	35,83	2,38
Метамизол натрия	16,33	53,34*
Контроль (2% крахмальная слизь)	35,00	-

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

4.5. Гипогликемическая активность

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

Опыты проведены на интактных белых нелинейных крысах массой 150-225 г, сгруппированных в серии по 6 голов. Изучаемые соединения с учетом небольшого количества их субстанций вводили внутрибрюшинно на 1% крахмальной слизи в скрининговой дозе 25 мг/кг [125]. В контроле животным вводили эквиобъемные количества крахмальной слизи.

Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500до, а также спустя 3 и 5 часов после введения веществ. Препаратами сравнения служили пероральные противодиабетические средства гликлазид (группа сульфонилмочевины) и метвормин (группа бигуанида).

Статистическую обработку результатов проводили на компьютере «Pentium-4». Результаты обработаны статистически с определением t-критерия Стьюдента Минимальный уровень статистической значимости $p \leq 0,05$. Расчеты выполнялись при помощи пакетов программы MS Excel 2007.

Животные содержались на стандартном пищевом режиме в условиях вивария.

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

В ряду производных 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(4-нитробензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов достоверное гликемическое действие отмечено у соединения V г. Уменьшение глюкозы в крови животных на 24,4% за 3 часа и 15,6% за 5 часов. Оба вещества проявляют высокую гипогликемическую активность. Гипогликемическое действие соединения проявляли как после 3, так и после 5 часов после начала исследования.

В ряду производных 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов достоверное гипогликемическое действие отмечено у соединения XIII ж. Он обладал наиболее выраженным гипогликемическим действием, снижая уровень сахара на 10,6% за 3 часа и на 23,4% за 5 часов. Вероятно это с наличием в ароильном заместителе в 5 положении гидроксильной группы.

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

Таблица 32

Вещество	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
	исходный	ч/з 3 часа	ч/з 5 часов	3 часа	5 часов
V в	4,4	3,6	3,9	-18,2	-11,4
V г	4,5	3,4	3,8	-24,4*	-15,6*
Контроль	5,5	4,6	5,2	-16,4	-5,5
Гликлазид	4,3	2,9	3,7	-32,6*	-14,0*
Метформин	5,1	5,3	5,4	3,9	5,9

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

Рисунок 1

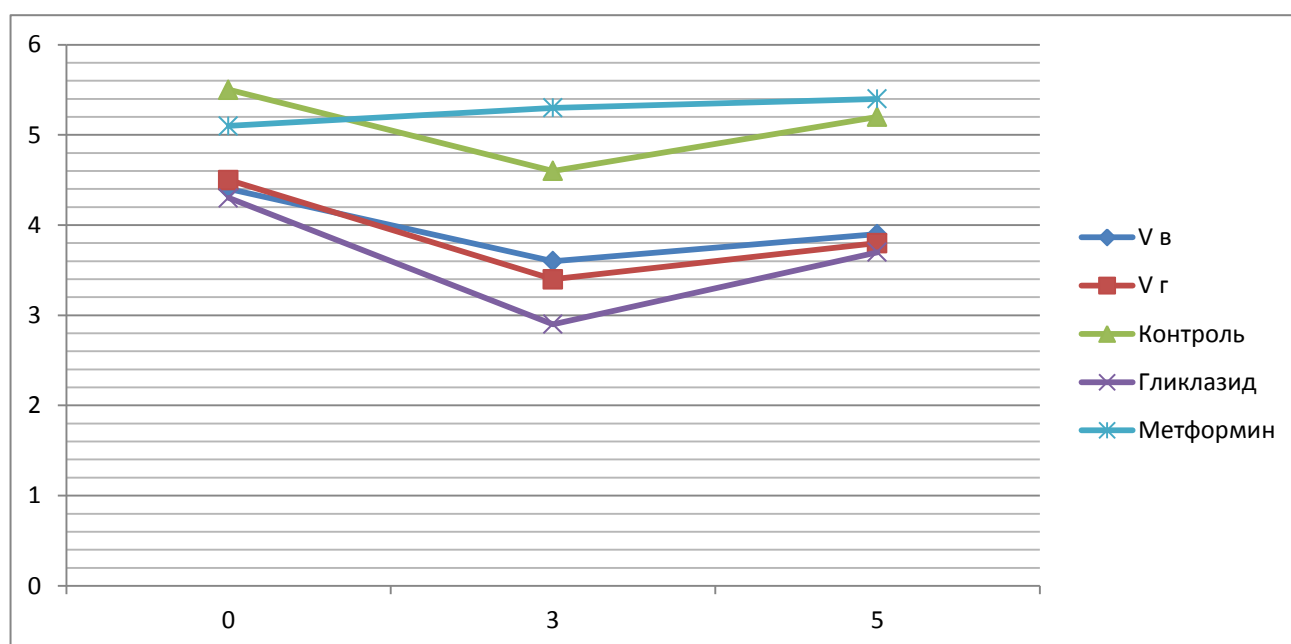
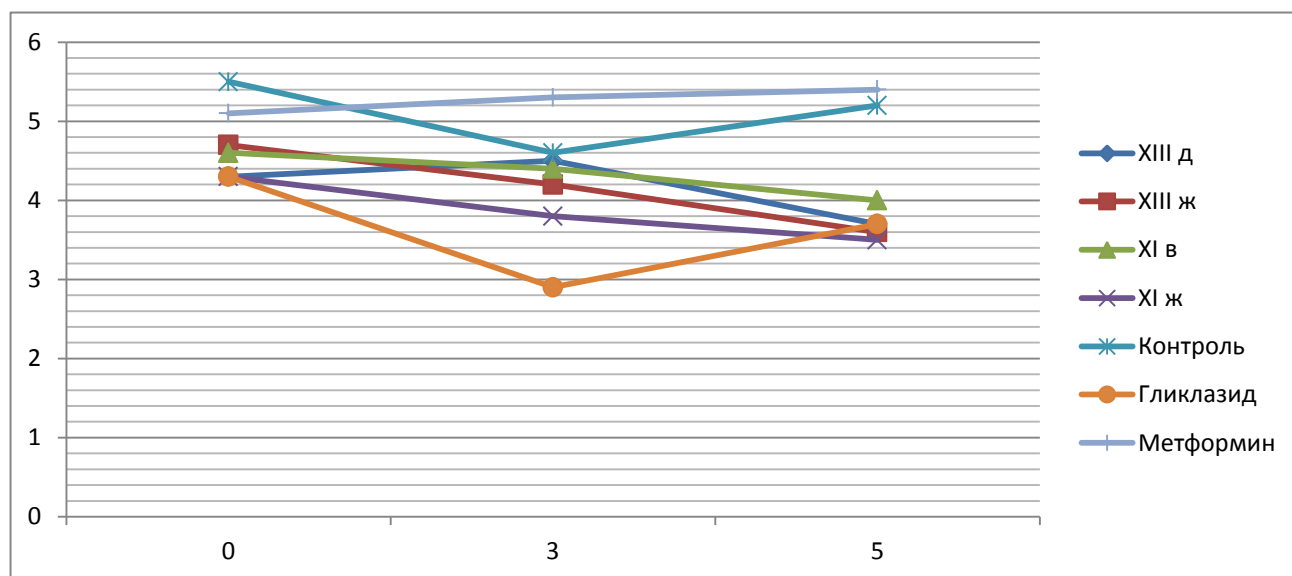


Таблица 33

Вещество	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
	исходный	ч/з 3 часа	ч/з 5 часов	3 часа	5 часов
ХІІІ д	4,3	4,5	3,7	4,7	-14,0
ХІІІ ж	4,7	4,2	3,6	-10,6*	-23,4*
ХІ в	4,6	4,4	4	-4,3	-13,0
ХІ ж	4,3	3,8	3,5	-11,6*	-18,6*
Контроль	5,5	4,6	5,2	-16,4	-5,5
Гликлазид	4,3	2,9	3,7	-32,6*	-14,0*
Метформин	5,1	5,3	5,4	3,9	5,9

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

Рисунок 2



4.6. Острая токсичность

Вещества ІІІ а, з, проявили антигипоксическую активность, превышающую значения контроля и препаратов сравнения, а соединение V г высокую. Целесообразно было исследовать острую токсичность высокоактивных соединений.

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

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

Таблица 34

Острая токсичность соединений III а, д, з.

№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг, перорально	Степень токсичности по Сидорову К.К.
III а	2000	мало токсично
III з	1500	мало токсично
V г	2000	мало токсично
Метамизол натрия [128]	3300	мало токсично
Аспирин [128]	1000	умерено токсично

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана общая методология формирования 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов на основе трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина.
2. Обнаружено, что замена 2-(2-гидроксиэтокси)этиламина на 2-(2-гидроксиэтиламино)этиламин или 3-(2-гидроксиэтиламино)пропиламин приводит к образованию 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацил- и 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов соответственно.
3. Изучена биологическая активность 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]замещенных пиррол-2,3-дионов и их азотистых аналогов. Соединения исследованы на антибактериальную, противогрибковую, антигипоксическую, анальгетическую, гипогликемическую активности.
4. Для дальнейших углубленных исследований предложены малотоксичные соединения: III а, з, обладающие высокой антигипоксической активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schiff, R. Synthese substiturter bihydrobiketopyrrolocarbons aureester mitteles oxalesigester et aldehydoaminobasen / R. Schiff, C.Bertini // Ber. - 1897. - Bd. 30. - P. 601 - 604.
2. Merchant, L.R. Synthesis and reactions of some pyrrolidine-2,3-diones and pyrrolidine-2,3,5-triones / L.R. Merchant, R.M. Bhandarkar // J. Indian. Chem. Soc. 1963. - Vol. 40, № 5. - P. 353 - 358.
3. Minchilli, M. Derivatives of 8-chlorrhinoline / M. Minchilli // Atti link. - 1948. Vol. 6. - P. 511 - 526.
4. Shah, R.J. Studies in the reactions of ketoacids / R.J. Shan, J.R. Merchant // Current science. - 1958. - Vol. 27. - № 11. - P. 441 - 442.
5. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XV. Синтез и 1,3-сигматропная перегруппировка 1,5-диарил-3-фенилметокси-4-этоксикарбонил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских // Химия гетероцикл. соединений. - 1990. - № 6. - С. 753 - 757.
6. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и строение 1,5-диарилтетрагидро-2,3-пирролдионов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И. Иваненко // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 10. - С. 2208 - 2213.
7. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. VII. Синтез 4-арилсульфонил-1-арил-5-фенилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их взаимодействие с аминосоединениями и гидразином / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Журн. органич. химии. - 1988. - Т. 24, вып. 4. - С. 875 - 881.
8. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / J.R. Merchant, R.J. Shan, R.M. Bhandarkar // Rec. Trav. Chim. - 1962. - Vol. 81, № 2. - P. 131 - 143.

9. Синтез и биологическая активность 1-алкоксиарил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2011. - № 6. – С. 38 – 41.
10. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2010. - № 7. – С. 30 – 33.
11. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтиламиноэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2007. - № 9. – С. 22 – 25.
12. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2012. - № 1. – С. 26 – 28.
13. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2005. - № 9. – С. 33 – 36.
14. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2015. - № 3. – С. 32 – 34.
15. Синтез и противомикробная активность 1-(4-гидроксифенил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2011. - № 3. – С. 33 – 35.
16. Противовоспалительная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-1-гетерил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2008. - № 5. – С. 24 – 26.
17. Синтез и противомикробная активность 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2007. - № 4. – С. 30 – 32.

18. Синтез и противомикробная активность 3-гидрокси и 3-ариламино-5-арил-4-ацил-1-(пиридил)-3-пирролин-2-онов / Т.А. Силина [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2003. - № 11. – С. 20 – 22.
19. Гейн, В.Л. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.С. Платонов, Э.В. Воронина // Хим. - фарм. журн. – 2004. - № 6. – С. 31 – 32.
20. Merchart, J.R. Synthesis and reaction of 2,3-pyrrolidinedione derivates / J.R. Merchart, V. Srinivasan // J.R. Ree. Trav. Chim. - 1962. - Vol. 81, № 2. - P. 144 - 155.
21. Катаева, А.В. Новый способ введения метилсульфонильной группы в гетероциклическую систему 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / А.В. Катаева, В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 4. - С. 697-700.
22. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Под ред. Ю.С. Андрейчикова. Пермь. - 1994. – С. 287-350.
23. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы / Гейн В.Л. – 2004. – С. 7-16.
24. Гейн, Л.Ф. Синтез, химические свойства и биологическая активность 1,4-дизамещенных 5-акрил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов : автореф. дис. ... докт.фарм.наук : 14.04.02 . - Пермь, 2009. – 51. С.
25. Гейн, В.Л. Взаимодействие 2-кетоглутаровой кислоты с основаниями Шиффа / В.Л. Гейн, А.В. Попов, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. - 1992. Т. 62, вып. 12. - С. 2774 - 2779.
26. Гейн, В.Л. Образование 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-онов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. - 1992. - Т. 62, вып. 7. - С. 1675 - 1677.
27. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметилтетрагидропиррол-2,3-дионов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Э. Колла // Хим.-фарм. журн. - 1993. - № 5. - С. 42 - 45.

28. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XVI. Синтез 1,4-дизамещенных 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионов на основе взаимодействия диэтилоксалилацетона с азометинами / Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Журн. органич. химии. – 1989. – Т. 25, вып. 12. – С. 2494 – 2500.
29. Rearrangement of pyruvates to malonates. B-Lactams by ring contraction / D. R. Bender [et al.] // Journ. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, № 19. – P. 3439 – 3440.
30. Rearrangement of pyruvates to malonates. Synthesis of .beta.-lactams / D. R. Bender [et al.] // Journ. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40, №9. – P. 1264 – 1269.
31. Southwick, P.L. The Cyclization of Arylaminomethyl Styryl Ketones to 1-Aryl-5-phenyl-3-pyrrolidones / Philip L. Southwick , Harold L. Dimond // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76, № 22. – P. 5667 – 5671.
32. A study of some 2,3-di-oxopyrrolidines and derived pyrrolidines / P.L. Southwick, E.P. Previc, I. Casanova [et al.] // J. Org. Chem. - 1956. - Vol. 21, № 9.-P. 1087 - 1095.
33. Southwick, P.L. The Condensation of Oxalic Esters with Esters of β -Alanine and N-Substituted β -Aminopropionic Acids. Synthesis of Some Derivatives of 2,3-Dioxopyrrolidine and 2-Oxo-3-methoxy-3-pyrroline / Philip L. Southwick , Robert T. Crouch // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75, № 14. - P. 3413 – 3417.
34. Southwick, P.L. The condensation of oxalic esters with esters of alanine and N-substituted aminopropionic acids / P.L. Southwick, R.T. Crouch // J. Amer. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 75, № 14. - P. 3413 - 3417.
35. Чиркова, М.В. Синтез, свойства и биологическая активность 5-замещенных 1-арилпирролидин-2,3-дионов и их производных: автореф. дис... канд. фарм. наук: 14.04.02. – Пермь, 2004. – 21 с.
36. Синтезы на основе 5-метил-5-этоксикарбонил-1-арилпирролидин-2,3-дионов / М.В. Чиркова [и др.] // Материалы трет, молод, шк. конф. по орг.

синтезу «Органический синтез в новом столетии» [Тез.докл.]. – СПб - 2002.

37. Чиркова, М.В. Синтез 3-гидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионон / М.В. Чиркова, В.А. Михалёв, В.Л. Гейн // Материалы межвуз. науч.-практ. конф. «Вузы и регионы» [Тез.докл.]. - Пермь, 2002. - С.40.
38. Kosugi, Y. Synthesis of 3,5,5-trimethoxy-2-pyrrolidinone and its derivatives / Y. Kosugi [et al.] // Heterocycles. - 1982. - Vol. 19, № 6. - P. 1013 - 1017.
39. Southwick, P.L. Reactions of 1,4-Diphenyl-1-bromo-3-butene-2-one. I. A Synthesis of 1-Aryl-2,5-diphenyl-3-pyrrolidones / Philip L. Southwick, David I. Sapper, L. A. Pursglove // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – Vol. 72, № 11. - P. 4940 – 4944.
40. Southwick, P.L. Ends of 4-bromo- and 4-methyl-2,3-dioxopyrrolidines / P.L. Southwick, J.A. Vida // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 9. - P. 3075 - 3079.
41. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и 1,5-сигматропные перегруппировки 4-ацил-3-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Химия гетероцикл. соединений. - 1987. - № 5. - С. 625 - 628.
42. Wasserman, H.H. Studies of 1,5-diphenyl-3-pyrrolidines and related compounds / H.H. Wasserman, R.C. Koch // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1. - P. 35 - 39.
43. Lactam analogs of penicillanic and carbopenicillanic acids / G.E. Baldwin, M.F. Chan, G. Gallacher [et al.] // Tetrahedron. - 1984. - Vol. 10, № 21. - P. 4513 - 4523.
44. Ruhemann, S. Diketodiphenylpyrroline and its analogs / S. Ruhemann // J. Chem. Soc. 1909. - Vol. 95. - P. 984 - 992.
45. Ruhemann, S. Studies on 1,4,5-triphenyl-2,3-dihydrodioxopyrrolidine / S. Ruhemann // J. Chem. Soc. - 1909. - Vol. 95. – P. 1603 - 1609.

46. Biotransformation Reactions of Five-Membered Aromatic Heterocyclic Rings / Deepak K. Dalvie [et al.] // Chem. Res. Toxicol. - 2002. - Vol. 15, № 3. - P. 270 – 272.
47. Гейн, В.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXVII. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он-4-карбоновых кислот и их функциональных производных с дифенилдиазометаном и термолиз продуктов реакции / В.Л. Гейн, Э.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков // Журн. общ. химии. – 1992. – Т. 62, вып. 8. – С. 1897 - 1902.
48. Sano, T. Dioxopyrrolidines. XXIX. Solvolytic behavior of 3-ethoxycarbonyl-2-phenylpyrroline-4,5-diones in protic solvents / T. Sano, Y. Voriguchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. - 1985. - Vol. 33, № 1. - P. 110 - 120.
49. Tsuda, Y. Synthesis and cycloaddition 3-phenylpyrroline-4,5-dione, a new dienophile / Y. Tsuda, K. Isobe, A. Ukai // Chem. Commun. - 1971. - № 23. – P. 1554 - 1555.
50. Tsuda, Y. Stereoselective total synthesis of alkaloid haemothamine / Tsuda Y., Isobe K. // J. Chem. Soc. - 1971. - № 23. – P. 1555 - 1559.
51. Масливец, А.Н. Андрейчиков, Ю.С. // Енамины в органическом синтезе: тез. докл. II Региональной конференции: Пермь, 1991. С.11.
52. Исследование взаимодействия 4-Ацил-2,3-дигидро-2,5-пирролдионов с 1,2-бинуклеофилами / А.Н. Масливец, О.И. Иваненко, Л.И. Смирнова [и др.] // Енамины в органическом синтезе: тез. докл. II Региональной конференции: Пермь, 1991. - С. 44.
53. Andreichikov Yu.C., Kozlov A.P., Maslivets A.N. // Abstracts of 10th IUPAC Conference of Physical Organic Chemistry: Haifa. Israel, 1990. -P.236.
54. Рециклизация 4-изопропоксалил-1*H*-пиррол-2,3-дионон по действием ариламинов / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, П.С. Силайчев // Журн. общ. химии. – Т. 44, № 12. - 2008. – С. 336 - 338.

55. Sano, T. Photochemical cycloaddition of 3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-pyrroline-4,5-dione with olefins / T. Sano, Y. Tsuda // *Heterocycles*. - 1976. - Vol. 4, № 7. - P. 1229 - 1232.
56. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptane-3,4-diones (2): a novel epimerization reaction of C7-substituents / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // *Heterocycles*. - 1981. - Vol. 16, № 3. - P. 355 - 358.
57. Sano, T. Synthesis of Heterocyclic Compounds, containing nitrogen Utilizing Dioxopyrrolines / T. Sano // *J. Synth. Org. Chem. Japan*. - 1984. - Vol. 42, № 4. - P. 340 - 354.
58. Maslivets, A.N. [4+2]-Cycloaddition of alkyl vinyl ethers to 3-arylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2-dione / A. N. Maslivets, P. S. Silaichev, M. A. Kryuchkova // *Russ.Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 1204 - 1205.
59. Silaichev, P. S. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LXXXVII. [4+2]-cycloaddition of alkyl vinyl ethers and 3,4-dihydro-2H-pyran to 4,5-diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones / P. S. Silaichev, N. V. Kudrevatykh, A. N. Maslivets // *Russ.Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, № 8. – P. 1103 - 1106.
60. Silaichev, P. S. [4+2]-cycloaddition of alkyl vinyl ethers to 4,5-diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones / P. S. Silaichev, A. N. Maslivets // *Russ.Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, № 10. – P. 1571.
61. Chigira, Y. Reactions of *N*-(*L*-acetoxycinnamoyl)-*N*-hydroxyderivats of D,L-its transformations into pyrrolidindione and oxazolidinone / Y. Chigira, H. Masaki, M. Ohta // *Bull. Chem. Soc. Japan*. - 1969. - Vol. 42, № 1. - P. 228 - 232.
62. Winans, C.F. Synthesis and reactions of certain nitrogen ring compounds over nickel / C.F. Winans, H. Adkins // *J. Amer. Chem. Soc.* - 1933. - Vol. 55. - P. 4167 - 4176.
63. Taylor, W.C. The reactions of aromatic Schiff bases with Dimethylacethylenedicarboxylate. I. Reactions in the presence of water / W.C. Taylor, A. Vadacz // *Aust. J. Chem.* - 1982. - Vol. 35, № 6. - P. 1227 - 1230.

64. Muiphy, Sh.T. The reactions of aromatic Schiff bases with Dimethyl-acethylenedicarboxylate. I. Reactions in Organic Solvent / Sh.T. Murphy, W.C. Taylor, A. Vadacz // Aust. J. Chem. 1982. - Vol. 35, №6. - P. 1215-1225.
65. Kurihara, T. Reactions of 2-aminobenzamide analogs and 2-aminothio-phenol with ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxovalerate / T. Kurihara [et al.] // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 5. - P. 945 - 951.
66. Horwitz, L. Synthesis and properties of some 4,5,6,7,-tetrahydroisatins / L. Horwitz // J. Amer. Chem. Soc. - 1953. - Vol. 75, № 16. - P. 4060 - 4063.
67. Андрейчиков, Ю.С. Рециклизация 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фуран-диона с образованием 4-бензоил-3-окси-1-п-толил-5-фенил-2,5-дигидро-2-пирролона / Ю.С. Андрейчиков, А.Н. Масливец, О.И. Иваненко // Журн. органич. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 8. - С.1790 - 1791.
68. 5-Aril-2,3-dihydro-2,3-furandiones in reactions with nucleophiles and dienofiles / S.N. Shurov [et al.] // Vth International symposium on furan chemictry. – Riga, 1988. – P.135 - 137
69. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю.С. Андрейчикова, В.Л. Гейн, В.Л.Залесов [и др.] // Пермь: Изд-во Перм. гос.ун-та, 1994. С.37.
70. Barrett G.C., Kane V.V., Lowe G. // J. Chem. Soc. - 1964. - Vol. 2. - P. 783 - 787.
71. Southwick, P.L. The Nitro Enol, 3-Hydroxy-4-nitro-5-phenyl-3-pyrrolin-2-one and Its Reactive Methyl Ether / P.L Southwick., R. Madhav, J.A.Fitzgerald // J.Org.Chem. - 1969. - Vol. 34, № 11. - P. 3279 - 3285.
72. Joannic, M. Acides diaryl-1,5-охо-2-pyrrolidyl-4-carboxyliques/ M.Joannic, D. Humbert, M. Pesson //C.r. Acad. Sc. Paris. - 1972. - Т. 275. - P. 45 - 48.
73. Синтез и противомикробная активность тетрагидропиррол- и теттрагидрофуран-2,3-дионоов / Т. А. Силина, Э.В. Воронина, Э.Н. Безматерных // Сб. науч. тр. Перм. ин-та. Моск. ин-та комерции. Пермь, 1998. - С.54.

74. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / Merchant J.R., Shan R.J., Bhandarkar R.M. // *Rec. Trav. Chim.* - 1962. - Vol. 81, №2.-P. 144 - 155.
75. Vaughan, W.R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones / W.R. Vaughan, I.S. Covey // *J. Amer. Chem. Soc.* - 1958. - Vol. 80, № 9. - P. 2197 - 2201.
76. Simon, R. // *C.r. Acad. Sc. Paris.* – 1982. - Vol. 134. – P. 1063 - 1072
77. Heterocyclic compounds: Part V. Hydrolysis of some 2,3-pyrrolidinedionens / J.R. Merchant, [et al.] // *Indian J. Chem.* - 1963. - Vol. 1, № 4. - P. 165 - 167.
78. Необычное взаимодействие конденсированных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с о-фенилендиамином / И. В. Машевская [и др.]// *Химия гетероцикл. соединений.* - 2000. - № 5. – С. 289-301.
79. Гейн, В.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и свойства 1,5-диарил-4-бром-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов / В.Л. Гейн, О.И. Иваненко, А.Н. Масливец // *Журн. органич. химии.* - 1990. - Т. 26, вып. 12. - С. 2628 - 2634.
80. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов и их взаимодействие с водой и спиртами / Ю.С. Андрейчиков [и др.] // *Журн. органич. химии.* - 1987. – Т.23, вып. 7. - С. 1534 - 1543.
81. Синтез, анальгетическая и антибактериальная активность продуктов взаимодействия гетерено[а]2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с ариламинами. / И. В. Машевская [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* - 2001. - Т. 35, № 2. – С. 175-177.
82. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXXII. Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-1-метил- и 4-алкоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с этаноламином и диалкиламиноэтанолами / В.Л. Гейн [и др.] // *Журн. органич. химии.* - 1994. – Т.64, вып. 7. - С. 1203-1209.

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

- Андрейчиков // Журн. органич. химии. – 1989. – Т.25, вып. 2. – С. 398 - 402.
92. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. Влияние характера растворителя на особенности катализа карбоновыми кислотами. Присоединение метанола к 4-арил-5-метоксикарбонил-1-фенил-2,3-дигиропиррол-2,3-дионам / А.П. Козлов [и др.] // Журн. органич. химии. – 1989. – Т.25, вып. 2. – С. 403 - 409.
93. Воронина, Э.В. Синтез и химические свойства 1,5-диарил-3-гидрокси-4-трет.-бутоксикарбонил-2,5-дигидро-2,3-пирролов : дис. ... канд. хим. наук : 14.04.02. – Пермь, 1993. – 150 с.
94. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия гетарено[е[пиррол-2,3-дионон с арил- и гетарилгидразинами] / Л. В. Куслина [и др.] // Хим.-фарм. журнал . - 2013. - Т.47, № 9. - С. 26 - 29.
95. Синтез и антибактериальная активность 3-гидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-дионон / В.Л. Гейн, [и др.] // Хим. - фармац. журн. – 2005. - № 8. – С. 19 - 22.
96. Ring contraction of a 3-hydroxy- 1-pyrazoline derivative to a cyclopropanol derivative / P.L. Southwick, N. Latif, J.E. Klijanovicz [et al.] // Tetrahedron Lett. -1970. - № 21. - P. 1767-1770.
97. Синтез, взаимодействие с арилами и антибактериальная активность 4-арилгидразонов 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3,4-трионон / В.Л. Гейн, [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2003. - № 2. – С. 25 - 28.
98. Новый способ введения метилсульфонильной группы в гетероциклическую систему 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / А.В. Катаева [и др.] // Журн. общ. химии. - 1999. - Т.69. - вып.4. - С. 697 - 698.
99. Гейн, В.Л. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил 3-пирролин-2-онон с мочевиной, гидразином, этилендиамином и орто-

- фенилендиамином / В.Л. Гейн, А.В. Катаева, Л.Ф. Гейн // Химия гетероцикл. соединений. - 2007. - №11. - С. 1631-1636.
100. Гейн, В.Л. Синтез 2,3-диарил-4-метилсульфонилпирроло-2,3-хиноксалин-2-онов / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, А.В. Катаева // Химия гетероцикл. соединений. - 1999. - №12. - С.1692.
 101. Vaughan, W.R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones. XII. Enamines and the pseudopyrrolidinediones. / W.R. Vaughan, R.C. Tripp // J. Amer. Chem. Soc. -1960. Vol. 82. - № 16. - P. 4370-4376.
 102. Madhav, R. 2-Amino-4-aryl-6-(w-carboxyalkyl)-5H-pyrrolo3,4-B.pyrimidin-7[6H]-ones / R. Madhav, C.A. Snyder, P.L. Southwick // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 6. -P. 1231 - 1235.
 103. Southwick, P.L. Compounds in the pyrrolo[3,4-b]pyrimidine series. Synthesis based on 2,3-dioxopyrrolidines / P.L. Southwick, G.H. Hofmann // J. Org. Chem. - 1963.-Vol. 28.-№5.-P. 1332-1336.
 104. Soutwick, P.L. A new synthesis of D,L-vasicine and methoxyanalog. // J. Am. Chem. Soc. - 1958. - Vol. 80, № 5. - P. 1168 - 1179.
 105. Southwick, P.L. 4-Benzylidene-2,3-dioxopyrrolidines and 4-benzyl-2,3-dioxo-pyrrolidines. Synthesis and experiments on reduction and alkylation / P.L. Southwick, E.F. Barnas // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 1. - P. 98 - 106.
 106. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных / В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – №2. – С. 25 – 26.
 107. Синтез и фармакологическая активность 1-замещенных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1998. - № 9. — С. 23 - 25.
 108. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-морфолиноалкил-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 2007. - № 5. — С. 25 - 31.

109. Бобылева, А.А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.02. – Пермь, 2012. – 23 с.
110. Синтез 4-замещенных 1-метил-5-арил- и 1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их противовирусное действие / В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских, Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1991. - № 12. - С. 37-40.
111. А.с. 1573813 (СССР). 5-(п-Бромфенил)-1-фенил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дион, проявляющий противовирусную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских. Публикация в открытой печати запрещена.
112. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 1,4,5-триарил-2,6-диоксо-3-арилметилен-2,3,4,6-тетрагидропирроло-[3,4-в]-пирролов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Э. Колла // Хим.-фарм. журн. - 1995. - № 9. - С. 35 - 36.
113. А.с. 1115429 (СССР). 4-(п-Бромбензол)-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидро-пиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина, А.С. Закс, Е.А. Усачев. - Публикация в открытой печати запрещена.
114. А.с. 1210372 (СССР). 1-Фенил-3-фениламино-5-(п-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-2-оны, проявляющий противовоспалительную активность
115. Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И. Иваненко, А.Н. Масливец, Н.И. Коршенинникова. Публикация в открытой печати запрещена.
116. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.]. // Хим.-фарм. журн. - 2010. - № 7. - С. 30-33.

117. Дозморова, Н.В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.04.02. – Пермь, 2009. – 17. С.
118. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – С. 1206
119. А.с. 1118026 (СССР). 1,5-Дифенил-3-оксиэтиламино-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-он, обладающий антиагрегационной активностью против тромбоцитов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина, С.Ю. Солодников, В.П. Васильев, Б.Я. Сыропятов. Публикация в открытой печати запрещена.
120. Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 1,3-диаминопропана и фармакологическая активность полученных соединений / В.Л. Гейн [и др.]. // Хим.-фарм. журн. - 2007. - № 7. - С. 25 - 29.
121. Кылосова, И.А. Синтез, свойства и биологическая активность 5-арил-4-ацил -3-гидрокси-1-карбоксиалкил-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.04.02. – Пермь, 2007. – 19. С.
122. Гейн, В.Л. Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиалкилтетрагидропиррол-2,3-диононов / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева // Хим.-фарм. журн. - 1997. - Т. 31, № 5. - С. 33 - 36.
123. Патент 2067575 РФ. 4-Ацетил-5-п-иодфенил-1-карбоксиметил-3-гидрокси-2,5дигидропиррол-2-он, проявляющий анальгетическую активность / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Л.Г. Марданова, Н.Ю. Порсева. №94028194/04; заявл. 27.07.94; опубл. 10.10.96, Бюл. № 28.
124. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. пособие для послевуз. проф. образования врачей / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 829 .

125. Дубровина, С.С. Поиск веществ с противомикробной активностью среди производных антраниловой кислоты, полиоксосоединений и гетероциклических азотсодержащих соединений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Пермь, 2009. – 19. С.
126. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильева А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва. 2012. – С. 276.
127. Прозоровский, В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. - № 4. – С. 497-502.
128. Сидоров, К.К. О классификации токсических ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.

ПРИЛОЖЕНИЕ

«УТВЕРЖДАЮ»:

Ректор ФГБОУ ВО Пермского
государственного медицинского университета
имени академика Е.А. Вагнера

И.П. Корюкина
«15 сентября 2017 г.



Акт о внедрении результатов
кандидатской диссертационной работы

Рогачёва С.Н.

Разработанные методики синтеза 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил] (2-(2-гидроксиэтиламино)этил) (3-(2-гидроксиэтиламино)этил)-3-пирролин-2-онов, изложенные в диссертационной работе Рогачёва С.Н. на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», выполненной в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, используются в научно-исследовательской работе кафедры общей и биоорганической химии химического факультета ФГБОУ ВО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

кандидат химических наук, доцент
кафедры общей и биоорганической химии
химического факультета
ФГБОУ ВО Пермского государственного
медицинского университета имени
академика Е.А. Вагнера.

Акт

Плахина Г.Д.



«УТВЕРЖДАЮ»:



Ректор ФГБОУ ВПО Пермского
государственного национального
исследовательского университета

И.Ю. Макарихин

«21» сентября 2015г.

Акт о внедрении результатов
кандидатской диссертационной работы
Рогачёва С.Н.

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

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

Масливец А.Н.