

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

На правах рукописи

Антонов Дмитрий Ильич

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-АРОИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ  
С 1,3-С,N И 1,3-N,N БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

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

Пермь – 2023

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1. Взаимодействие 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилов с полиэлектрофильными субстратами (обзор литературы)</b> .....	10
1.1 Основные направления взаимодействия 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилов с полиэлектрофилами .....	10
1.2 Основные направления взаимодействия моноциклических 1H-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилами.....	22
1.2.1 Взаимодействие пирролдионов 1,3-N,N бинуклеофилами .....	23
1.2.2. Взаимодействие пирролдионов 1,3-С,N бинуклеофилами .....	27
1.2.2.1 Взаимодействие пирролдионов с ациклическими енаминами .....	27
1.2.2.2 Взаимодействие пирролдионов с карбоциклическими енаминами	30
1.2.2.3 Взаимодействие пирролдионов с гетероциклическими енаминами .....	36
1.3 Заключение.....	38
<b>Глава 2. Исследование реакций 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с пятичленными 1,3-С,N бинуклеофилами (енаминами) и 1,3-N,N бинуклеофилами (обсуждение полученных результатов)</b> .....	41
2.1 Получение 4,5-добензоил-1H-пиррол-2,3-дионов .....	41
2.2 Получение 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов .....	42
2.3 Получение 5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов .....	43
2.4 Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолами .....	44
2.5. Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с 5-амино-2-метоксикарбонилфураном .....	50
2.6. Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с 3-аминоциклопент-2-еноном.....	53
2.7 Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с 3-ариламино-1H-инден-1-онами.....	56

2.8. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с мочевиной и тиомочевиной.....	60
2.9. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с N-метилтиомочевиной.....	64
2.10. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с N-метилмочевиной.....	67
2.11. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с N,N'-диметилмочевиной .....	71
2.12. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с N,N'-дибутилмочевиной.....	74
2.12. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом .....	76
2.13. Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом .....	80
<b>Глава 3. Экспериментальная часть.....</b>	<b>87</b>
3.1. Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений .....	87
3.2. Исследование полезных свойств соединений.....	116
3.2.1. Исследование антиоксидантной активности: .....	116
3.2.2. Исследование цитотоксической активности .....	117
3.2.3. Исследование противомикробной активности .....	118
3.2.4. Исследование туберкулостатической активности .....	120
3.2.5. Исследование оптических свойств .....	121
<b>Заключение.....</b>	<b>123</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>126</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>127</b>

## Введение

**Актуальность темы.** Разработка новых методов построения функциональных производных гетероциклов и исследование биологической активности полученных продуктов остается одним из самых востребованных направлений тонкого органического синтеза, медицинской химии и фармакологии. Создание новых лекарственных средств и изучение механизмов действия известных лекарственных препаратов невозможно без прогресса в этой области.

Синтез новых производных существующих антибиотиков - это на данный момент самый результативный способ получения бактерицидных лекарственных средств. Быстрая выработка резистентности бактерий к препаратам одного класса в конечном итоге приводит к истощению антимикробного потенциала и вызывает необходимость поиска новых классов противомикробных препаратов. В 2000 году в медицинскую практику вошли синтетические антибиотики на основе нового скаффолда – оксазолидинона, гетероаналога  $\gamma$ -лактамов. Антибиотики этого класса активны по отношению к грамположительным бактериям, в том числе резистентным к другим антибиотикам.

Реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов (пирролдионы, ПД) с ациклическими, пятичленными и шестичленными циклическими 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилами позволяют синтезировать труднодоступные мостиковые, спиро-бис-гетероциклические и конденсированные азагетероциклические системы. Многие из таких систем содержат  $\gamma$ -лактамный фрагмент и потенциально могут проявлять как противомикробную, так и другие виды биологической активности. Однако известно лишь малое число примеров таких реакций 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с участием пятичленных 1,3-С,N и ациклических 1,3-N,N бинуклеофилов. Кроме того, данные реакции протекают по схемам, отличным от схем реакций с участием других пирролдионов, а так же ациклических и шестичленных 1,3-С,N



бинуклеофилов. Это делает их интересными для изучения, систематизации и получения на их основе новых веществ с противомикробной активностью.

**Степень разработанности темы исследования.** Большинство ранее проведенных исследований затрагивают реакции 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими и циклическими шестичленными 1,3-С,N бинуклеофилами, а также 1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих сложноэфирную группу в положении 5, с ациклическими 1,3-N,N бинуклеофилами.

**Цель работы.** Получение новых знаний о ранее неизученных реакциях 4-ароилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилами, в том числе содержащими дополнительные функциональные группы.

**Задачи исследования:**

- Синтез 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ароил-5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ароил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (ПД).
- Исследование взаимодействия этих классов ПД с гетероциклическими пятичленными енаминами (аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминофураном), с аминокиндоном, мочевидами, семикарбазидом и тиокарбогидразидом и их производными.
- Изучение полезных свойств продуктов синтеза.

**Научная новизна:**

- Установлено, что направление взаимодействия 4,5-диароил, как и 4-ароил-5-алкоксикарбонилпирролдионов с циклическими пятичленными енаминами (аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминофураном и аминоклопентеноном) отличается от ранее изученных с шестичленными и ациклическими енаминами, и заключается в последовательной атаке группами β-СН и NH<sub>2</sub> енаминов атома С<sup>5</sup> и карбонильной группы ароильного заместителя в положении 4 пирролдионов с промежуточным разрывом связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup>.

- Дополнительно установлено, что это взаимодействие может начинаться с атаки группой  $\beta$ -СН енаминов атома  $C^3$  пирролдиона с последующей циклизацией  $NH_2$  группой на карбонильную группу ароильного заместителя в положении 4 ПД, что приводит к мажорным пирроло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинам (в случае реакции 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионон).
- Найдено, что при замене первичной аминогруппы на вторичную в енамине происходит смена направления взаимодействия, при этом циклизация происходит только с участием карбонильной группы в положении 3 4,5-диароил и 4-ароил-5-арилпирролдионов.
- 4,5-Диароилпирролдионы, реагируют с мочевиной с образованием трициклических 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолов, при этом в циклизацию вовлекаются оба ароильных заместителя (в отличие от 4-ароил-5-алкоксикарбонилпирролдионов, которые реагируют только по атому  $C^5$  ПД и сложноэфирной группе).
- Установлено, что метилтиомочевина в жестких условиях способна восстанавливать 4,5-диароилпирролдионы с образованием 4,6-дигидро-1*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дионон.
- Исследованы реакции 4,5-диароилпирролдионов с производными мочевины (тиосемикарбазидом, тиокарбогидразидом), и показано, что эти нуклеофильные реагенты ведут себя как 1,2-*N,N* бинуклеофилы, как аналоги гидразина. Выявлено влияние структуры исходных бинуклеофильных реагентов (тиосемикарбазида, тиокарбогидразида, гидразина) и температурного режима на региоселективность этого взаимодействия.
- Установлено, что тиосемикарбазид и тиокарбогидразид ведут себя как мононуклеофилы в реакциях с 4-бензоил-5-фенилпирролдионами.

**Теоретическая значимость.** Установлены ранее неописанные закономерности протекания реакций 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионон с циклическими пятичленными 1,3-*C,N* и ациклическими 1,3-*N,N*

бинуклеофилами. Определено влияние условий и заместителей в реагентах на регионаправленность реакций.

**Практическая значимость.** Найдены новые подходы к синтезу труднодоступных каркасов – пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, фуоро[2,3-*b*]пиридинов, циклопента[*b*]пиридинов, дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридинов, обладающих противомикробной, противотуберкулезной и противораковой активностью. Разработаны методы синтеза трициклических пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов, ранее не описанных в литературе, а также пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинов и пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридинов, обладающих флуоресценцией.

**Методология и методы исследования.** В ходе проведенных исследований использованы стандартные методы органической химии. Структуры синтезированных соединений установлены современными методами: спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, ультра-ВЭЖХ-МС, элементного, а также рентгеноструктурного анализа. Контроль и оптимизация условий протекания реакций выполнены методами ВЭЖХ, ультра-ВЭЖХ-МС и тонкослойной хроматографии.

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

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 4-арилпирролдионов с аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминифураном, аминоциклопентеноном, замещенными и незамещенными мочевиной и тиомочевиной, тиосемикарбазидом, гидразином и тиокарбогидразидом.
- Разработка новых методов построения гетероциклических систем: пиразолов, аннелированных пиридинов – пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, изоксазоло[3,4-*b*]пиридинов, фуоро[2,3-*b*]пиридинов, спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионов; а также трициклических 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов.
- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

**Достоверность полученных данных.** Строение и чистота полученных соединений подтверждены современными методами – ТСХ, ультра-ВЭЖХ-МС, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также рентгеноструктурным анализом.

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в систематизации литературных данных, планировании эксперимента, анализа полученных результатов, написании научных статей и патентов.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, 5 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций, получено 2 патента РФ на изобретения.

**Апробация.** Результаты работы доложены на Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук» (Пермь, 2016), Всероссийской IV молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2017), Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), Всероссийской научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» (Пермь, 2020), Всероссийской молодежной конференции «Синтез и биологическая активность карбонильных производных гетероциклов» (Пермь, 2020), Всероссийской IX молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2022).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим числом 141 страница машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, заключения, содержит 29 рисунков. Список литературы включает 118 работ отечественных и зарубежных авторов.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность к.х.н. Дмитриеву М.В. за помощь при выполнении работы на различных ее этапах, Галееву А.Р. за

проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.х.н Шкляевой Е.В. и к.х.н Чухланцевой А.Н. за помощь в проведении оптических исследований, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. (все ПГНИУ, г. Пермь), Баландиной С.Ю. и Дробковой В.А. (НИЛ «Бактерицид», ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследования биологической активности и к.х.н. Храмцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведения исследования антиоксидантной активности синтезированных соединений.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №FSNF-2023-0004 «Разработка новых типов антибиотиков, композитных материалов, фотохимических маркеров и биокатализаторов для медицины и биотехнологии», гранта РФФИ 20-33-90264 «Синтез новых производных  $\gamma$ -лактамов на основе реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами с целью поиска соединений с противомикробной активностью») и гранта «Научные школы Пермского края «Биологически активные гетероциклы».

## **Глава 1. Взаимодействие 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофилов с полиэлектрофильными субстратами (обзор литературы)**

Бинуклеофильные реагенты интересны тем, что их реакции с полиэлектрофилами зачастую приводят к соединениям циклического строения. Наиболее интересны в этом плане 1,3-бинуклеофилы, в которых, благодаря оптимальному расположению нуклеофильных центров, становится возможным реализация различных направлений атаки. Наличие в молекуле нуклеофила дополнительных нуклеофильных центров приводит к полиморфности свойств. Такие соединения могут проявить себя не только как 1,3-, но и как 1,2- или 1,4- реагенты, что, несомненно, расширяет спектр синтезируемых соединений.

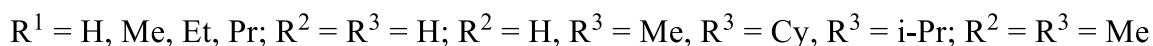
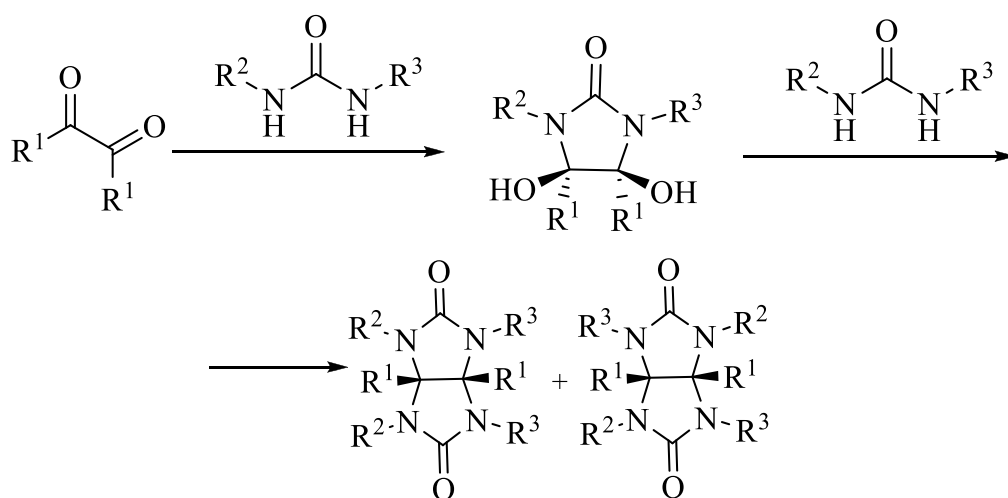
Целью настоящего литобзора является рассмотрение реакций основных типов 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофилов (енаминов, мочевины, гуанидина, семикарбазида и тиокарбогидразида), с полиэлектрофильными субстратами, в т.ч. моноциклическими пирролдионами.

### **1.1 Основные направления взаимодействия 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофилов с полиэлектрофилами**

Большое число работ, посвященное 1,3-N,N бинуклеофильным реагентам, связано с образованием перспективных гетероциклических систем – имидазолов, тиазолов и оксазолов. В этих случаях в качестве нуклеофильных реагентов выступают мочевина и тиомочевина, а также их производные – семикарбазид, тиосемикарбазид, тиокарбогидразид и гуанидин. Целью этого раздела литературного обзора является систематизация литературных данных по направлениям взаимодействия различных типов 1,3-C,N и 1,3-N,N-бинуклеофилов с полиэлектрофильными субстратами.

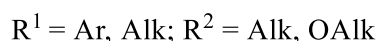
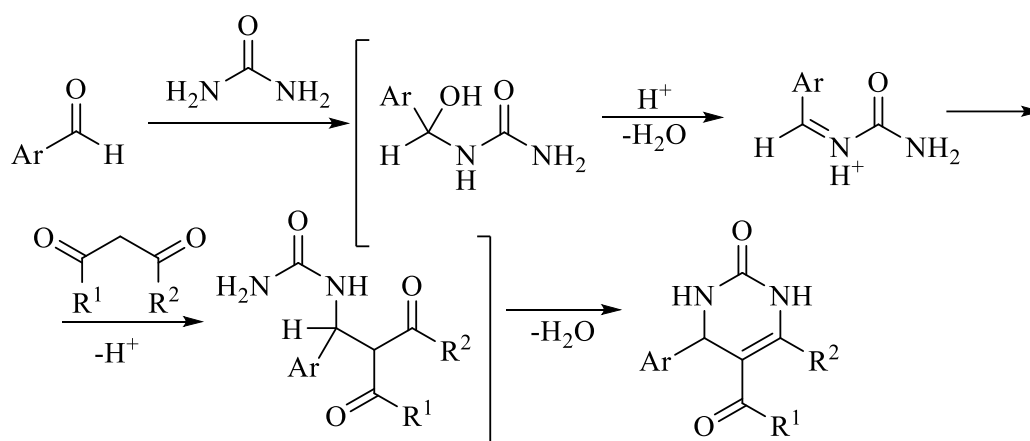
В литературе описано большое число примеров проявления 1,3-N,N бинуклеофильных свойств мочевиной. Например, глиоксаль и циклические

диолы, образованные при реакции глиоксаля с мочевиной, могут реагировать со второй молекулой мочевины с образованием имидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5-дионов (Схема 1.1) [1-3].



**Схема 1.1**

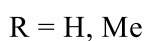
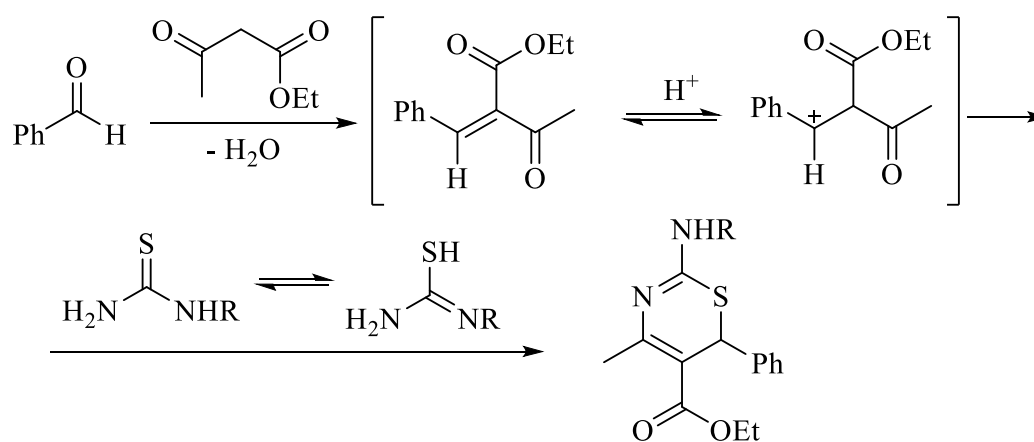
В реакции Биджинелли мочевины также выступает в роли 1,3-*N,N* бинуклеофила. На первой стадии мочевины обратимо атакует своей аминогруппой альдегид, на второй стадии происходит катализируемая кислотой атака иминогруппы атома углерода 1,3-дикарбонильного соединения, а на заключительной стадии атака незадействованной аминогруппой фрагмента мочевины кетонной карбонильной группы приводит к замыканию пиримидинового цикла (Схема 1.2) [4]. С помощью этой реакции удастся функционализировать углеводы, углеродные нано-трубки и многие полимерные материалы [5-7].



**Схема 1.2**

Тиопроизводные мочевины, семикарбазида, карбогидразида реагируют иначе, ввиду присутствия тиокарбонильной группы и бóльшей нуклеофильности серы в сравнении с кислородом, что приводит к совершенно другим продуктам.

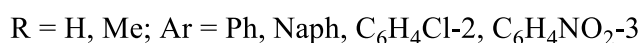
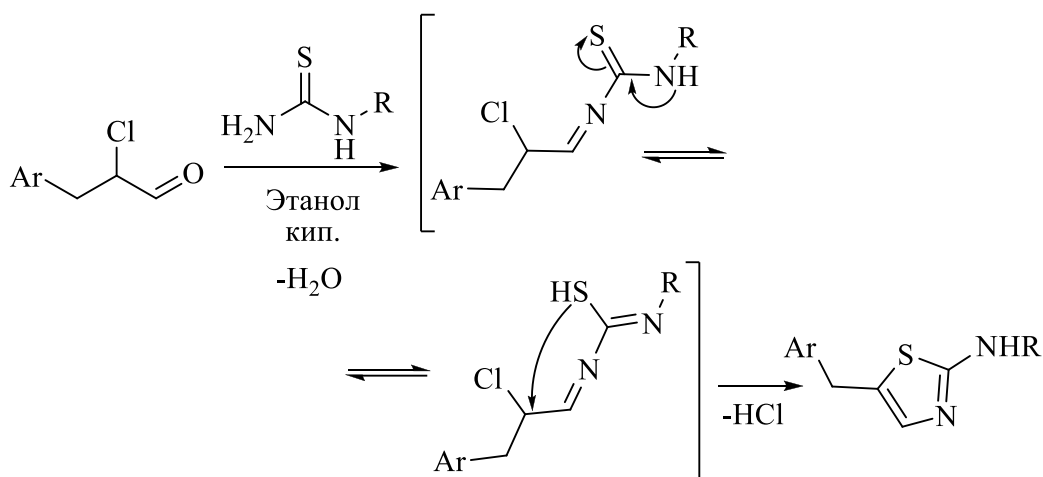
Проявление тиомочевинной не 1,3-N,N а 1,3-S,N свойств также широко описано в литературе. Например, в одном из обзоров на применение реакции Биджинелли [4] упоминается возможность получения тиазинонов вместо пиримидинов при использовании тиомочевинны и метилтиомочевинны (**Схема 1.3**). В этом случае описывается второй из трех возможных механизмов, где первоначально происходит конденсация бензальдегида с 1,3-дикарбонильным соединением.



**Схема 1.3**

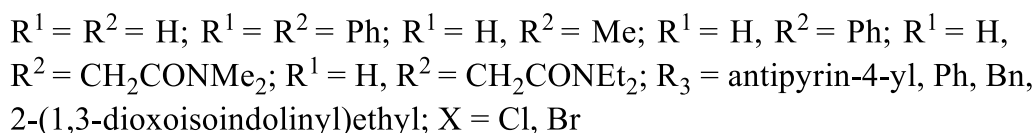
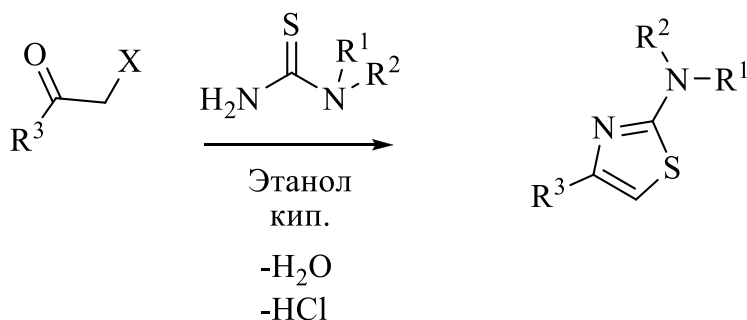


Тиомочевина также проявляет себя как 1,3-N,S бинуклеофил при взаимодействии с  $\alpha$ -галогенальдегидами, что приводит к замыканию тиазольного цикла, вероятно, ввиду преобладания тиольной таутомерной формы в продуктах первоначального присоединения (Схема 1.4) [8-10].



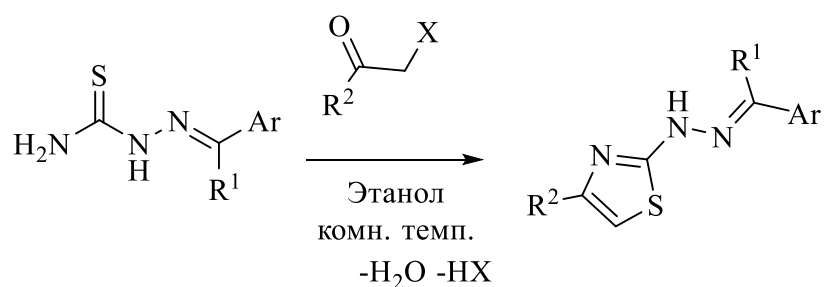
**Схема 1.4**

Аналогичная схема наблюдается и при реакции ( $\alpha$ -хлорацетил)антипирина и других  $\alpha$ -галогенкетонов с N-замещенными тиомочевинами, что позволяет дополнительно «надстроить» тиазольный цикл (Схема 1.5) [11-15].



**Схема 1.5**

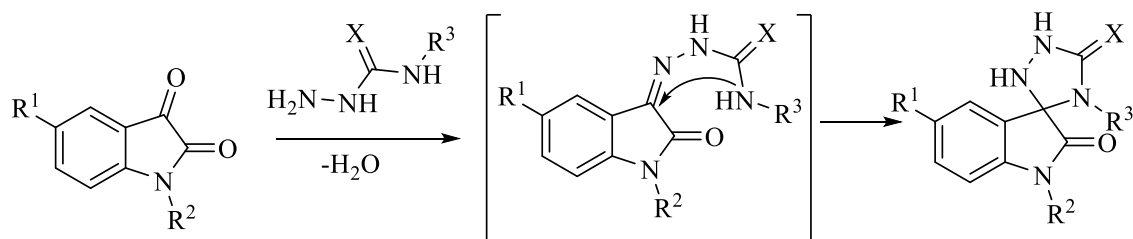
Тиосемикарбазид и тиосемикарбазоны ароматических альдегидов и кетонов также проявляют себя 1,3-N,S бинуклеофилами в реакциях с  $\alpha$ -галогенкетонами (Схема 1.6) [16,17].



$R^2 = C_6H_4Cl-2, C_6H_4Cl-3, C_6H_4Cl-4, C_6H_4Me-4, C_6H_4OMe-4, C_6H_4Ph-4, 1$ -adamantyl,  $C_6H_4NO_2-4, C_6H_4CF_3-4$ ;  $R^1 = H, Ar = \text{Benzo}[b]\text{thiophen-2-yl}, Ar = C_6H_4Me-4, Ar = C_6H_4OMe-4, Ar = Ph$ ;  $R^1 = Me, Ar = \text{pyridin-2-yl}, Ar = \text{pyridin-3-yl}, Ar = \text{pyridin-4-yl}$ ;  $X = Cl, Br$

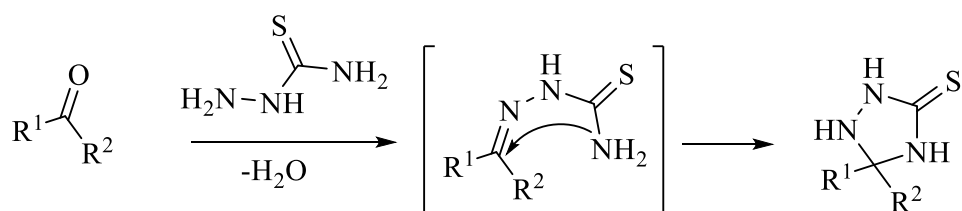
### Схема 1.6

Семикарбазид и тиосемикарбазид используются для формирования триазольных циклов, где они проявляют себя в реакциях как 1,4-N,N бинуклеофилы. Большое число таких работ описано с использованием наиболее электрофильной  $C^3=O$  группы изатина (Схема 1.7) [18, 19], однако встречаются примеры использования других субстратов – циклических кетонов и ацетофенонов (Схема 1.8) [20].



$R^1 = F, Cl, Br, I, NO_2, H, OMe, Me$ ;  $R^2 = H, Me$ ;  $R^3 = H, Me$ ;  $X = O, S$

### Схема 1.7



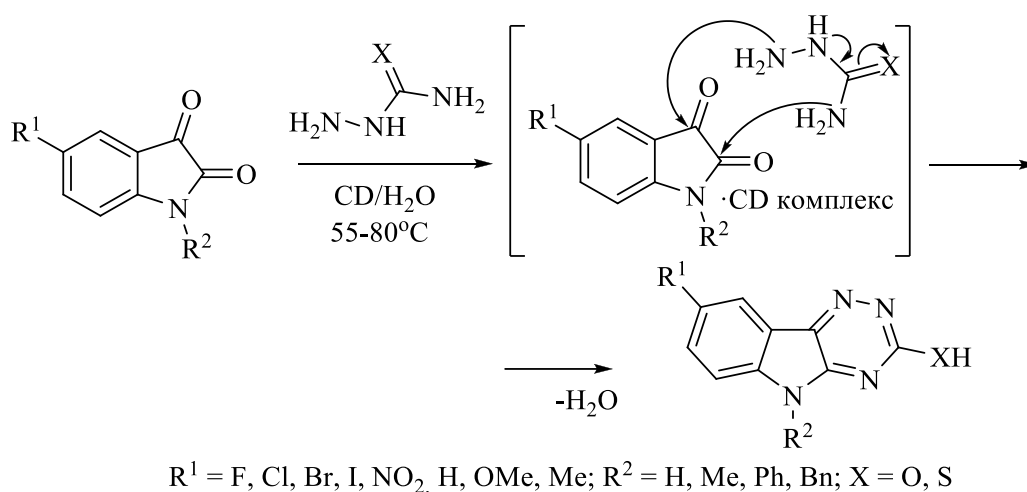
$R^1-R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^1-R^2 = (CH_2)_6$ ;  $R^1-R^2 = (CH_2)_7$ ;  $R^1 = Me, R^2 = Ph, C_6H_4NO_2-3$ ;

### Схема 1.8

На первой стадии происходит атака наиболее нуклеофильного атома азота семикарбазид или тиосемикарбазид по карбонильной группе в положении 3 изатина, а дальнейшая внутримолекулярная циклизация

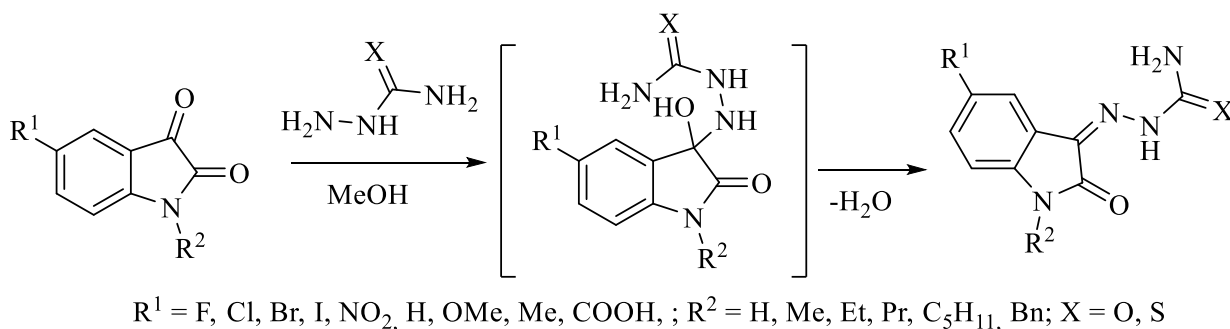
наиболее удаленной аминогруппой по связи  $C^3=N$  приводит к образованию триазольного цикла. Во всех случаях необходимо использование кислотных катализаторов:  $[(Py)_2SO][HSO_4]_2$ , сульфаминовой кислоты, *n*-толуолсульфокислоты или нитрата глицина.

В некоторых случаях удается задействовать в циклизации обе карбонильные группы изатина. Так, при выдерживании изатина с тиосемикарбазидом в воде с добавлением поташа или  $\beta$ -циклодекстрина в качестве катализатора происходит образование [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (Схема 1.9) [21-23].

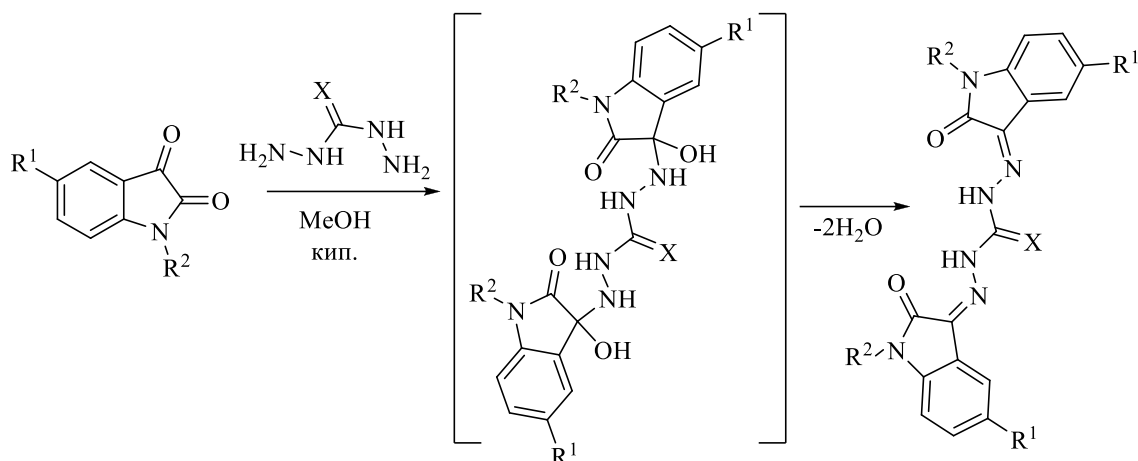


**Схема 1.9**

В некоторых реакциях семикарбазид и тиосемикарбазид реагируют как мононуклеофилы, образуя семикарбазоны и тиосемикарбазоны (Схема 1.10), соответственно, а тиокарбогидразид – дизамещенные тиокарбогидразоны (Схема 1.11) [24-28].

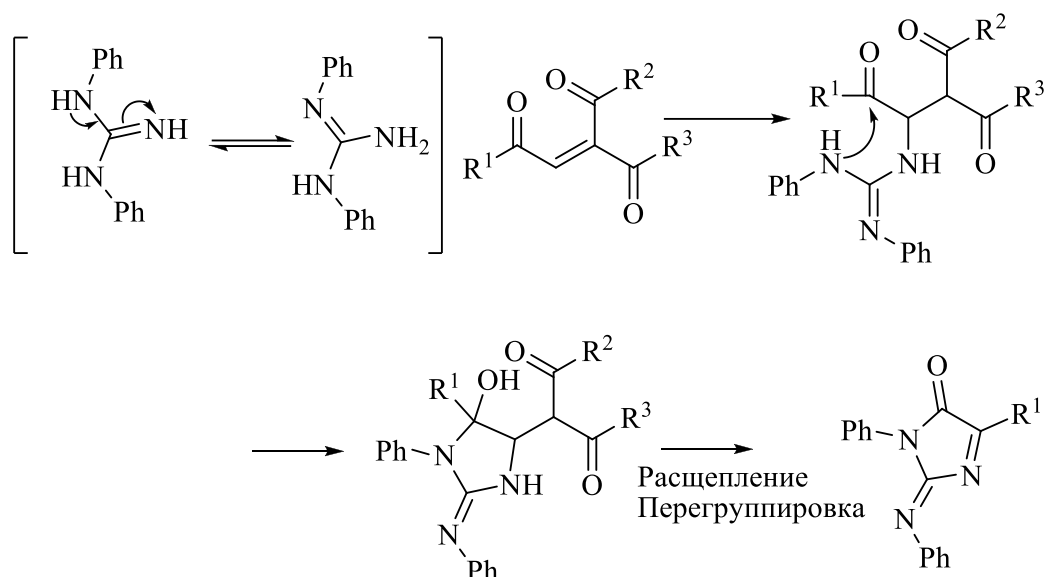


**Схема 1.10**



**Схема 1.11**

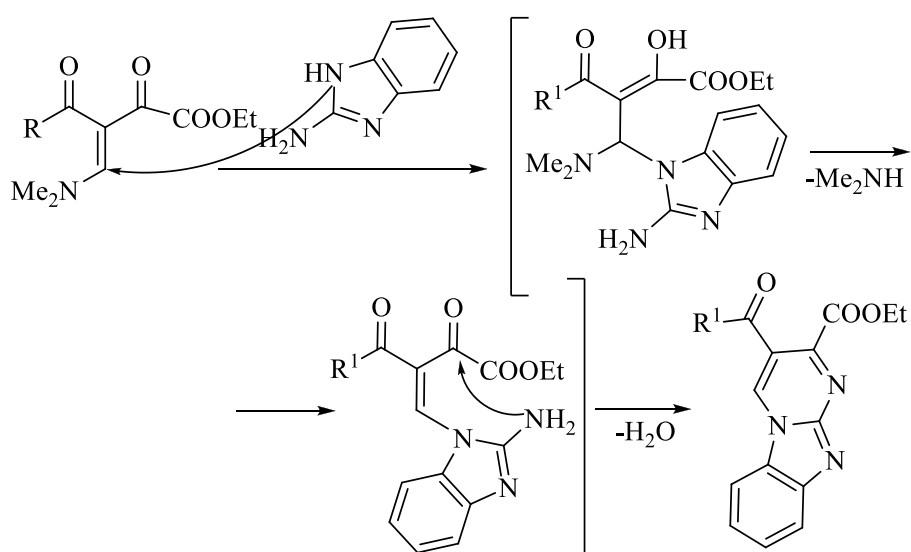
Гуанидин также может проявлять двойственную реакционную способность. В зависимости от структуры заместителей в гуанидине и в зависимости от электронных характеристик «партнера по взаимодействию» в реакциях могут участвовать различные таутомерные формы гуанидина. В литературе описано взаимодействие дифенилгуанидина с 2-ацил-1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-дионом в присутствии ацетата меди (**Схема 1.12**) [29]. Первоначально первичная аминогруппа одной из таутомерных форм дифенилгуанидина реагирует по Михаэлю (аза-присоединение) с образованием промежуточного соединения, которое в дальнейшем подвергается циклизации.



$R^1 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}, 2\text{-benzofuryl}, 3\text{-thienyl}, \text{Me}; R^2 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}; R^3 = \text{OEt}, \text{OMe}, \text{Ph}$

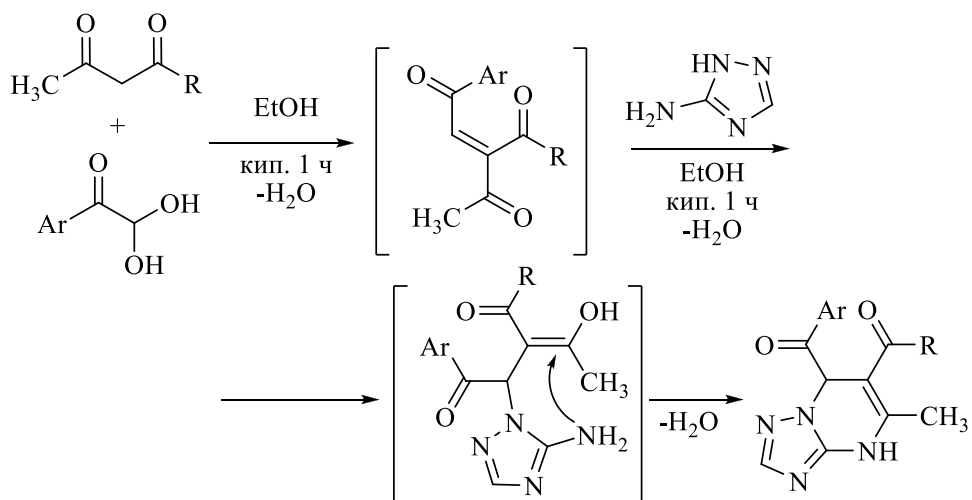
**Схема 1.12**

Циклические аналоги гуанидина – 2-аминобенз[*d*]имидазол и 5-амино-1,2,4-триазол реагируют аналогичным образом. На первой стадии происходит аза-присоединение по Михаэлю вторичной аминогруппы по двойной связи субстрата, а затем на второй стадии первичная аминогруппа фрагмента гуанидина атакует карбонильную группу, соседнюю с двойной связью (Схемы 1.13-1.15) [30-32].



$R = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}, 2\text{-furyl}$

**Схема 1.13**



R = Me, OEt; Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>-3,4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>-3,4

Схема 1.14

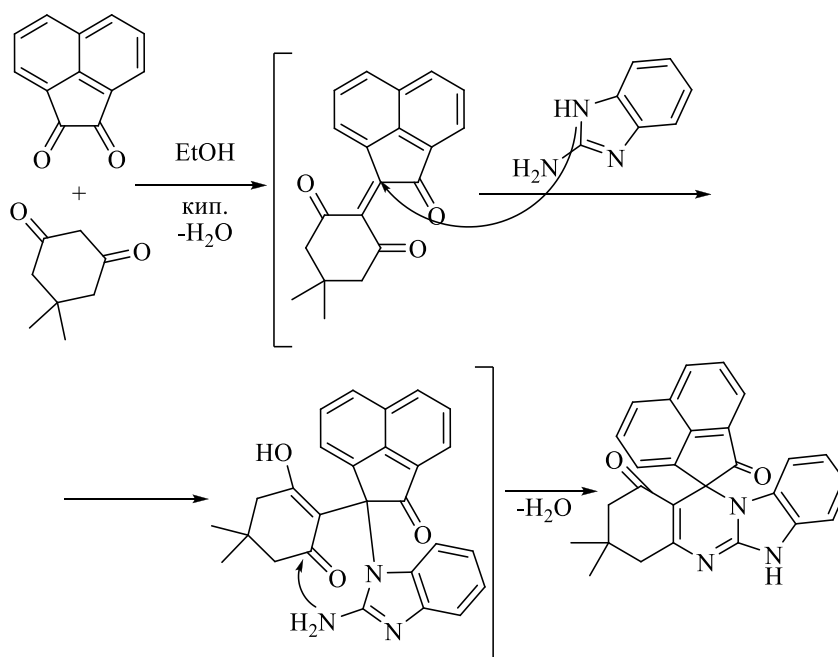


Схема 1.15

Аналогично ведут себя сам гуанидин и его гетероциклические структурные аналоги – пирролидин-, морфолин- и пиперидин-1-карбоксимидамиды. Эти соединения, вступая в реакцию с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом, первоначально атакуют первичной аминогруппой гуанидина связь С<sup>2</sup>-О с раскрытием хроменового цикла. Последующая атака фенольной группы альдегидной группы С<sup>3</sup>-СНО и аминогруппы гуанидина

карбонильной группы C<sup>4</sup>=O фрагмента хромена приводит к трициклическим амина-5*H*-хромено[4,3-*d*]пиримидинам (Схема 1.16) [33,34].

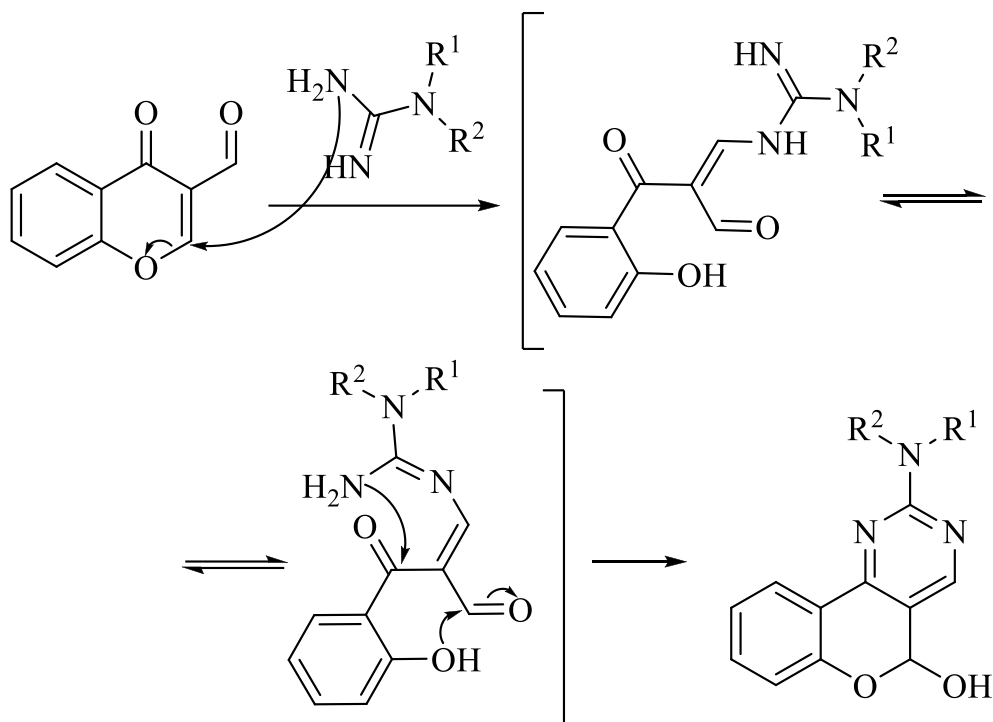


Схема 1.16

Строение 1,3-С,N бинуклеофилов (енаминов) предполагает наличие кратной С=C связи, непосредственной соединенной с первичной или вторичной аминогруппой. При этом возможна енамино-иминная таутомерия (Схема 1.17), а атака электрофильных центров всегда происходит енаминной формой. Образование региоизомеров в этом случае возможно лишь при наличии двух и более электрофильных центров в молекуле атакуемого субстрата.

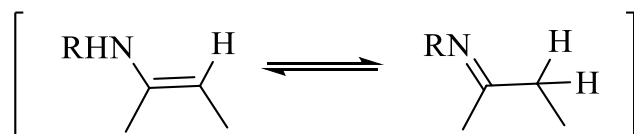


Схема 1.17

В литературе описано большое число примеров такого взаимодействия. Основная их часть посвящена реакциям енаминов с 1*H*-пиррол-2,3-дионами и

будет описана в следующем разделе, однако встречаются реакции и с другими полиэлектрофилами. Так, 2-ацетил-1,4-бензохинон реагирует с енаминами (метил 3-аминокротонатом, 3-аминоциклогекс-2-енонами) по схеме двух последовательных атак группами  $\beta$ -СН и NH<sub>2</sub> енаминофрагмента атома углерода С<sup>3</sup> бензохинона и карбонильной группы ацетильного фрагмента (Схема 1.18) [35, 36].

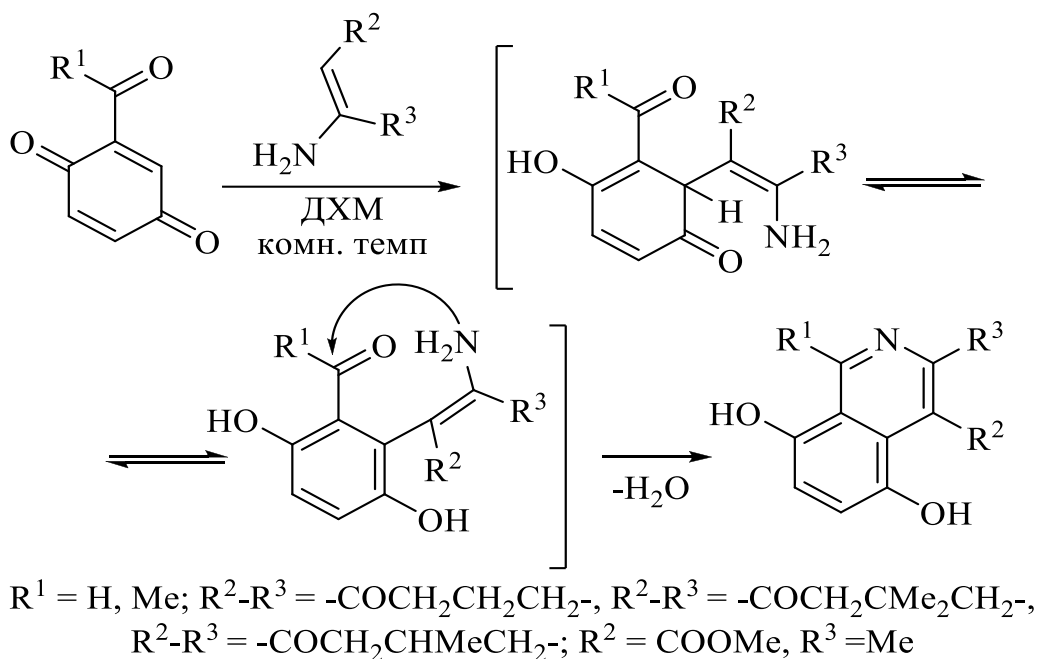


Схема 1.18

Енамины, содержащую вторичную аминогруппу, способны циклизоваться с образованием изохинолинов, однако для этого необходимо использовать сильные кислоты, молекулы которых протонируют третичную гидроксильную группу и способствуют ее отрыву (Схема 1.19) [37].



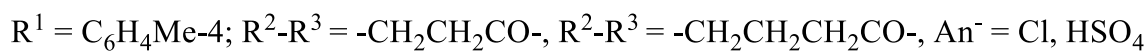
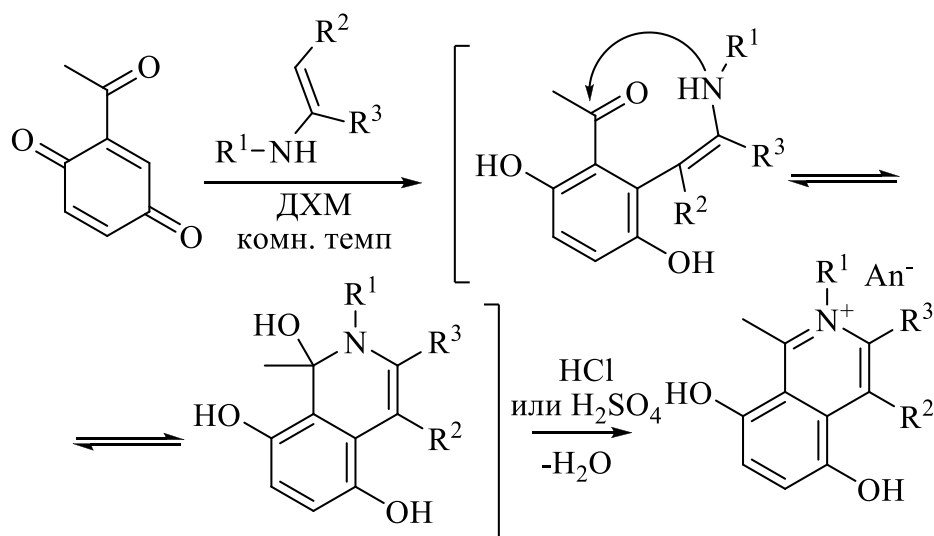


Схема 1.19

Большое число исследований посвящено синтезу пирролов и пиридинов по Ганчу. Эти многокомпонентные реакции протекают через стадию образования енамина *in situ*, который вступает в реакцию с илиденовой компонентой, образующейся при конденсации альдегида с 1,3-дикарбонильным соединением по Кневенагелю, причем в реакции происходит замыкание пиридинового кольца (Схема 1.20) [38-40, 4] или, в случае использования  $\alpha$ -галогенкетонов, пиррольного кольца (Схема 1.21) [41, 42].

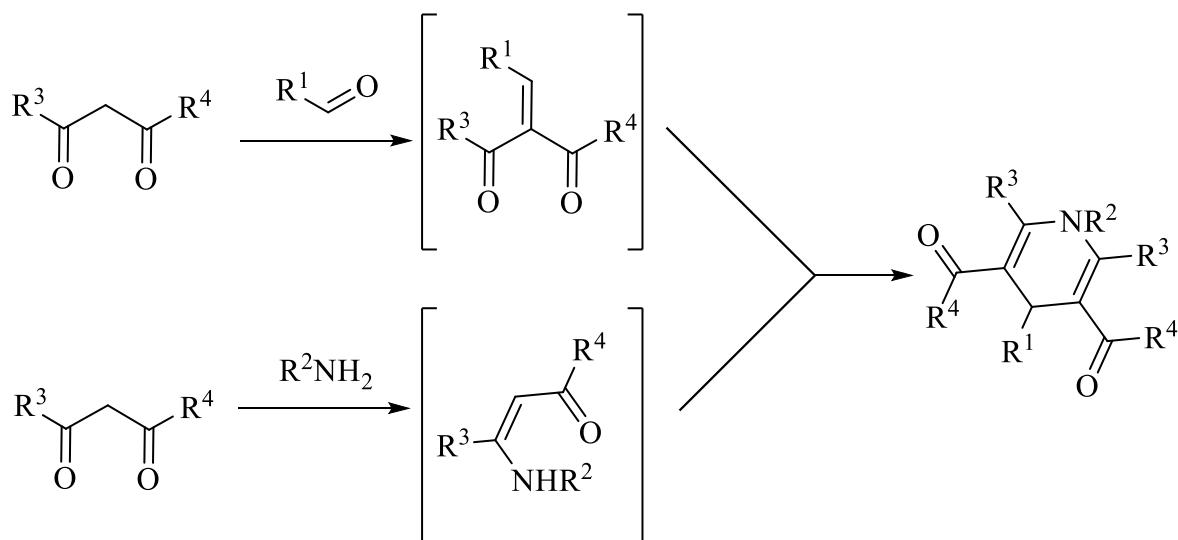


Схема 1.20

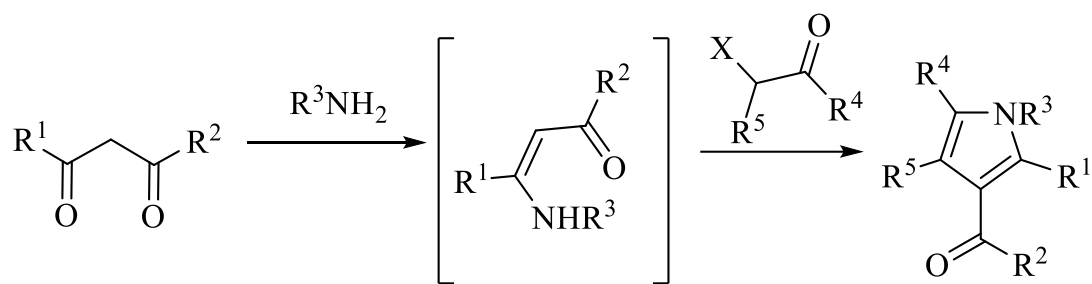


Схема 1.21

Описанные в этом разделе реакции являются наиболее часто встречающимися в литературе и демонстрируют наиболее характерные направления взаимодействия как 1,3-С,N, так и 1,3-N,N бинуклеофильных реагентов с различными полиэлектрофилами. Также этом разделе не упомянуты реакции 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофильных реагентов с моноциклическими 1*H*-пиррол-2,3-дионом ввиду того, что пирролдионы имеют свои специфические особенности, что позволяет получать в упомянутых реакциях моно-, ди- и трициклические продукты в результате раскрытия пирролдионного цикла, различных рециклизаций и замыкания (в ряде случаев) мостиковых структур.

## 1.2 Основные направления взаимодействия моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N и 1,3-N,N бинуклеофилами

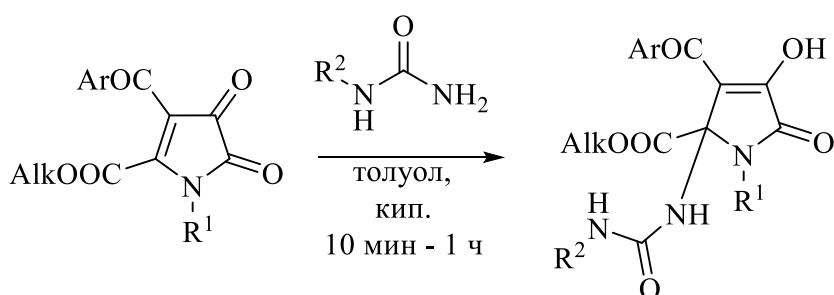
Реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нуклеофилами представляют интерес для исследователей вследствие образования новых продуктов с потенциальной биологической активностью. Введение дополнительных электрофильных центров во фрагмент пирролдиона позволяет расширить спектр получаемых соединений за счет потенциальной возможности образования спиро- и мостиковых соединений.

Целью этого раздела литературного обзора является систематизация литературных данных по реакциям моноциклических пирролдионов с различными типами 1,3-С,N и 1,3-N,N- бинуклеофилов.

### 1.2.1 Взаимодействие пирролдионов 1,3-N,N бинуклеофилами

В литературе описано большое число превращений моноциклических пирролдионов под действием циклических и ациклических 1,3-N,N бинуклеофилов.

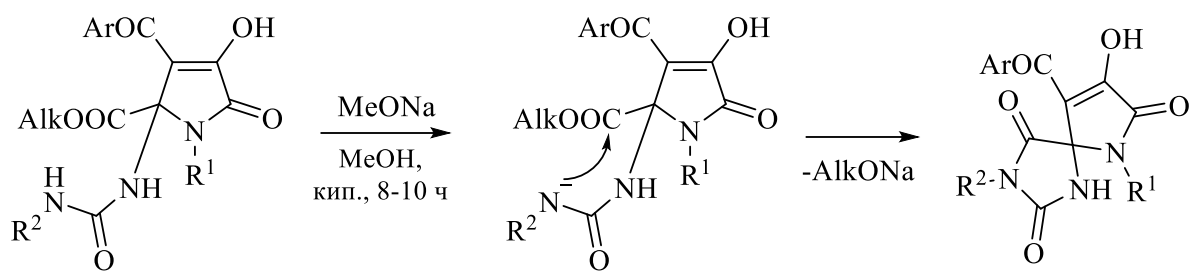
Описано взаимодействие мочевины и фенилмочевины с 5-алкоксикарбонил-4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионом, начальной стадией которого является атака первичной аминогруппы мочевины атома С<sup>5</sup> пирролдиона (Схема 1.22) [43, 44].



Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et;  
 Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et; Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph,  
 Alk = Me; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Et; Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Me; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Me; Ar = Ph,  
 R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Me

Схема 1.22

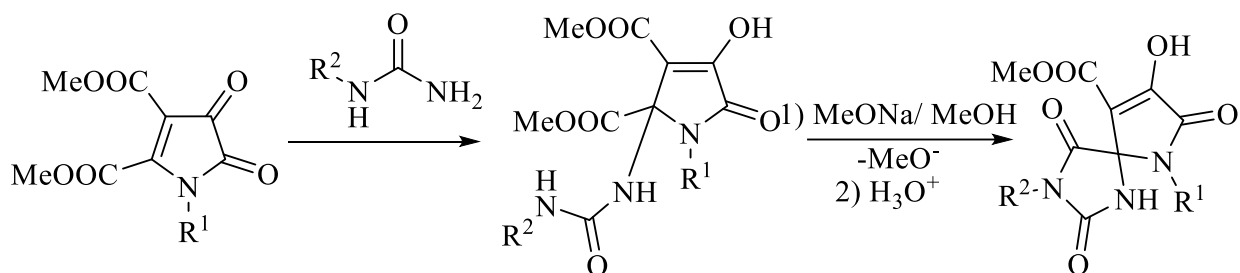
Кипячение образующихся продуктов моно-присоединения в метаноле с метилатом натрия приводит к продуктам спиро-гетероциклизации - 8-гидрокси-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионом (Схема 1.23) [43, 44].



Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et;  
 Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, Alk = Et; Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph,  
 Alk = Me; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Et; Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Me; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, Alk = Me; Ar = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> =  
 Ph, Alk = Me

**Схема 1.23**

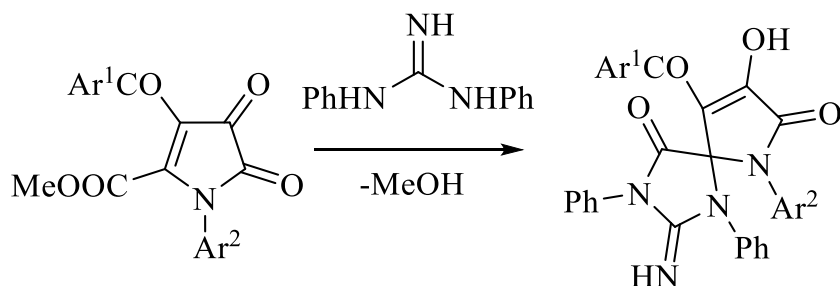
По аналогичной схеме реагируют и 4,5-диалкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы. Первоначально происходит присоединение первичной аминогруппы мочевины (фенилмочевины) к атому С<sup>5</sup> пирролдиона, а дальнейшее кипячение с метилатом натрия в метаноле приводит к продуктам внутримолекулярной циклизации (**Схема 1.24**) [45].



R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph

**Схема 1.24**

Использование в данной реакции дифенилгуанидина вместо мочевины приводит также к продуктам спиро-бис-гетероциклизации - замещённым 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонанам (**Схема 1.25**) [46]. В отличие от мочевины, в этой реакции нет необходимости использования метоксида натрия.



**Схема 1.25**

Иная схема наблюдается при кипячении 4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пирролдионов с тиомочевинной в 1,4-диоксане. Первоначально происходит атака аминогруппы мочевины карбонильной группы C<sup>2</sup>=O пирролдиона с раскрытием пиррольного цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>, затем тиогруппа мочевины (в тиольной форме) атакует карбонильную группу в α-положении к амидной. Переэтерификация образующейся при этом гидрокси-группой изопропоксалильного заместителя приводит к 2-амино-6-окса-1-тиа-3-азаспиро[4.4]нон-2-ен-4,7,8-трионам (Схема 1.26) [47].

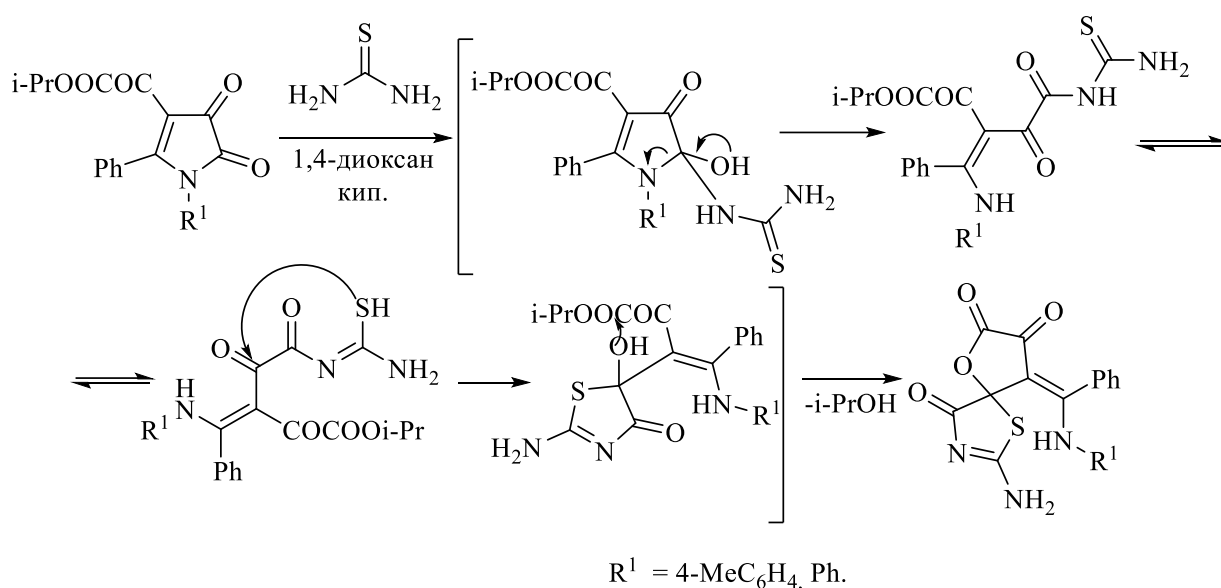


Схема 1.26

В литературе описаны реакции циклических 1,3-*N,N* бинуклеофилов с пирролдионами. Например, схема взаимодействия 5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-амино-3-метил-4-фенилпиразолом отличается от ранее описанной наиболее распространенной схемы для этих пирролдионов. Реакция начинается с атаки первичной аминогруппой пиразола атома С<sup>5</sup> пирролдионов, однако далее происходит раскрытие цикла по связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> и замыкание пиримидинового цикла с участием вторичной аминогруппы пиразола и карбонильной группы в α-положении к амидной (Схема 1.27) [48].

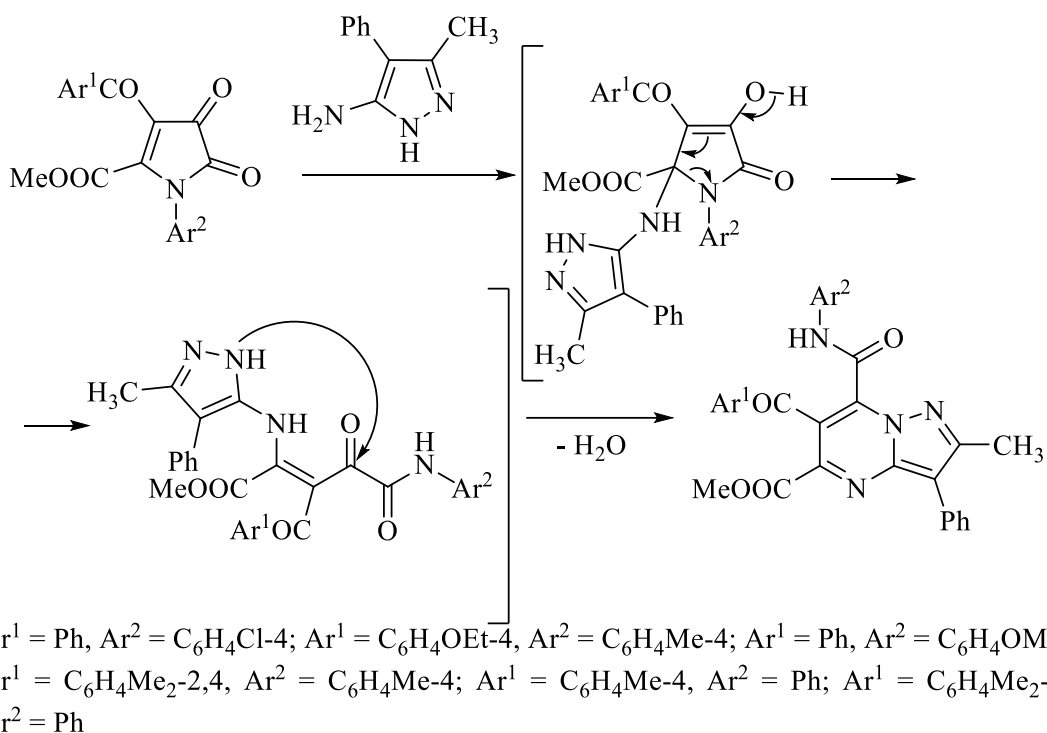


Схема 1.27

По аналогичной схеме происходит взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридином, в результате которого образуются замещённые трициклические пиrido[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидины (Схема 1.28) [49].

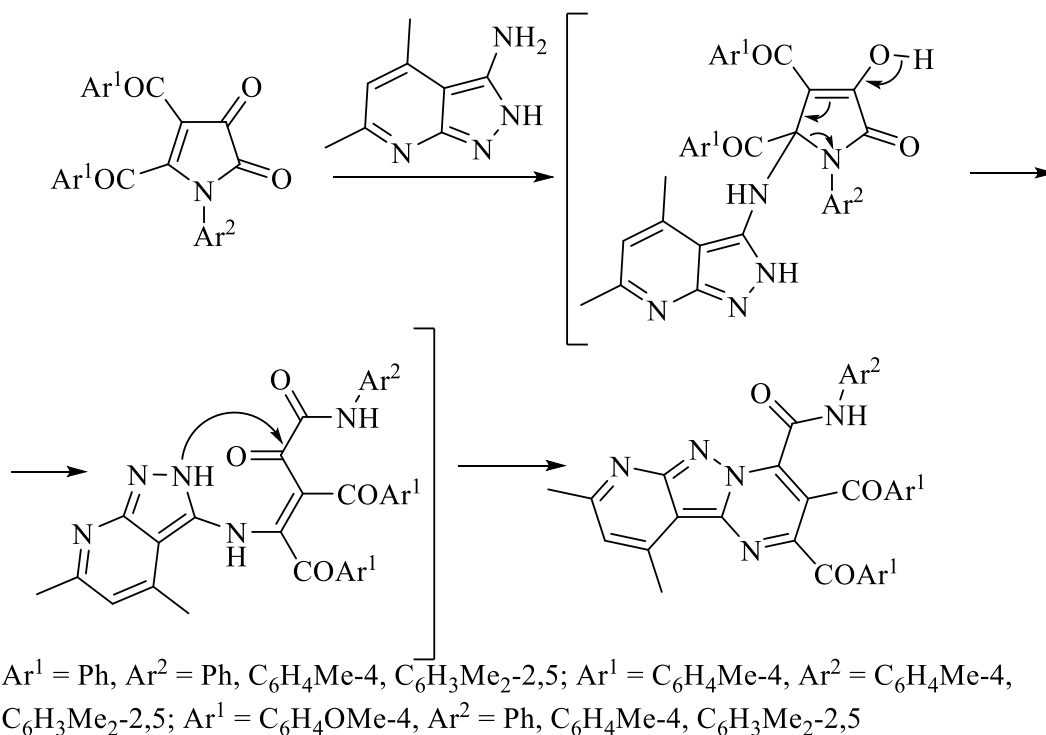


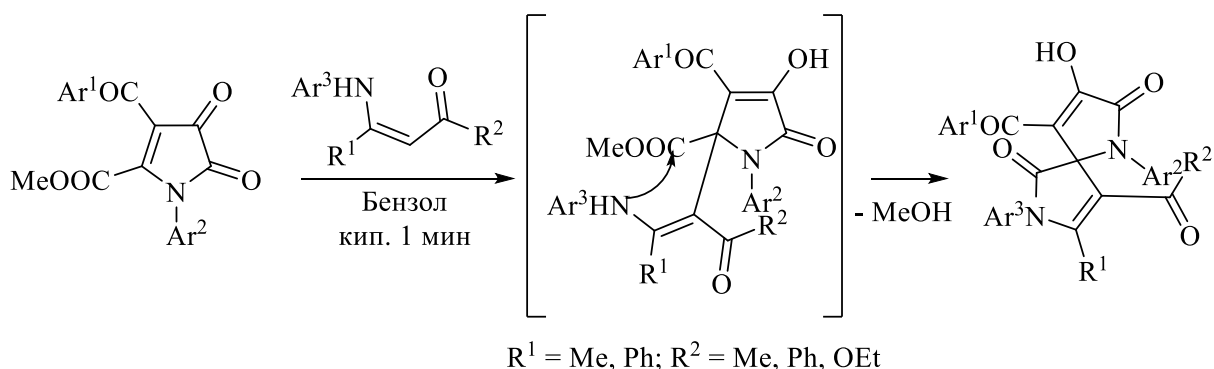
Схема 1.28

## 1.2.2. Взаимодействие пирролдионов 1,3-С,N бинуклеофилами

Реакции моноциклических пирролдионов с 1,3-С,N бинуклеофилами намного более изучены. В литературе приведено большое разнообразие реакций как с ациклическими, так и с карбо- и гетероциклическими 1,3-С,N бинуклеофилами (енаминами).

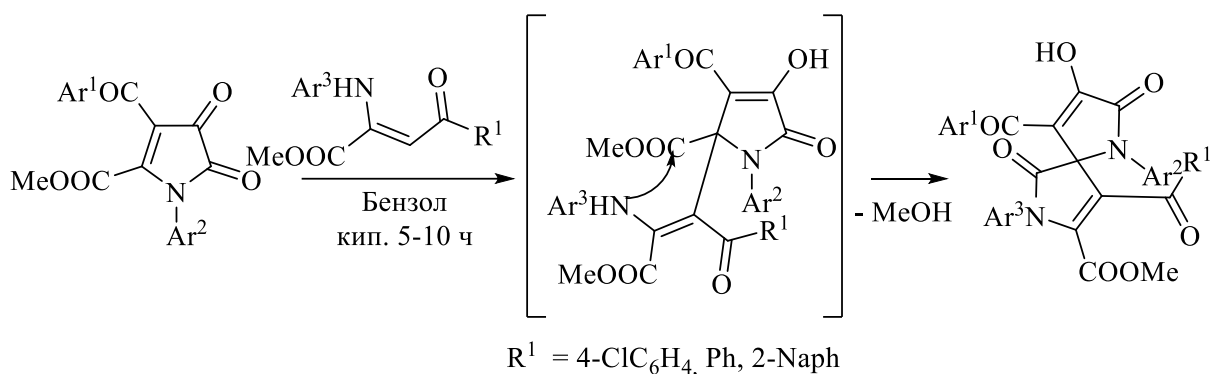
### 1.2.2.1 Взаимодействие пирролдионов с ациклическими енаминами

Согласно литературным сведениям, 5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с енаминами по аналогичной схеме, ранее описанной для мочевины.  $\beta$ -СН-Фрагмент енамина атакует атом углерода С<sup>5</sup> пирролдионов с образованием промежуточного продукта присоединения, последующая циклизация которого вследствие атаки аминогруппой енамина атома углерода сложноэфирной группы с отщеплением молекулы метанола приводит к спиропиррол-пирролам (**Схема 1.29**) [50-52].



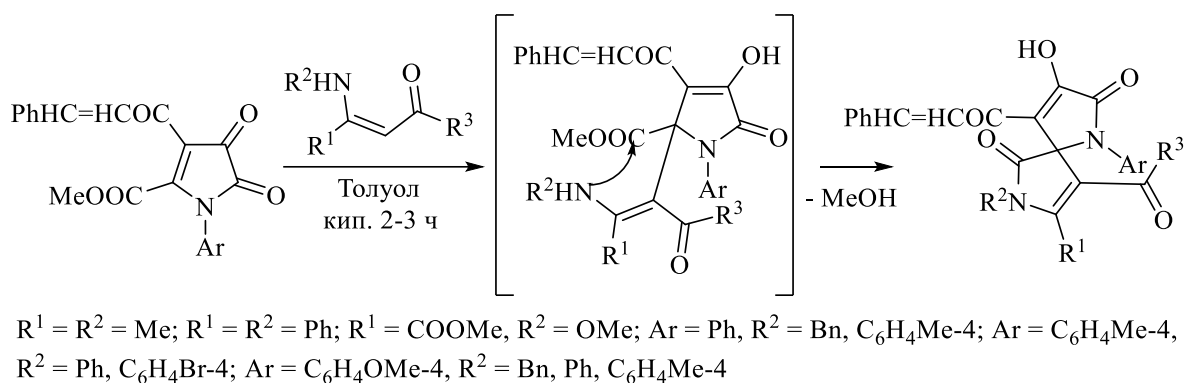
**Схема 1.29**

Аналогично, однако в более жестких условиях, происходит реакция данных пирролдионов с енаминоэфирами, (**Схема 1.30**) [45].



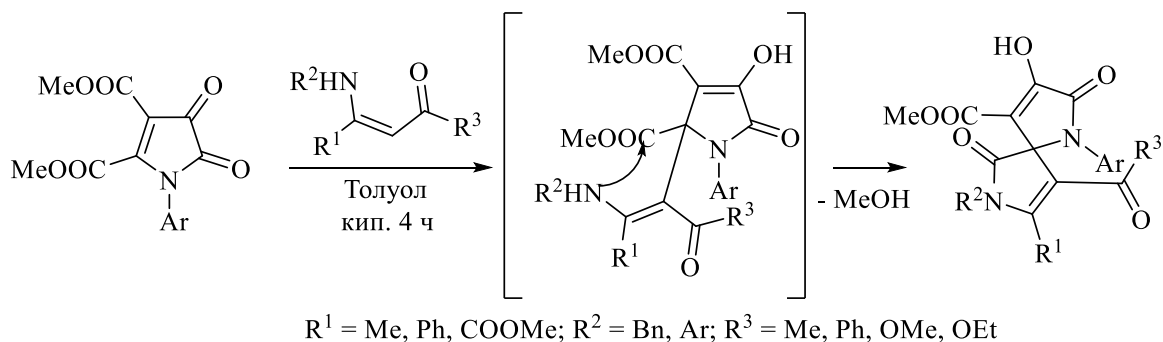
**Схема 1.30**

Такое же направление взаимодействия реализуется при реакции 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминокетонами и енаминоэфирами (Схема 1.31) [53, 54].



**Схема 1.31**

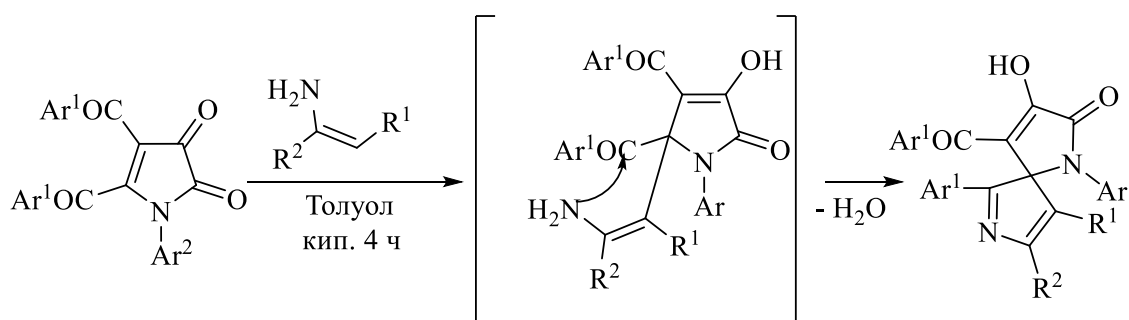
Присутствие в молекуле 4,5-диметоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона двух метоксикарбонильных групп не изменяет направления протекания реакции с енаминоэфирами. Образование спиро-гетероциклов происходит лишь за счет метоксикарбонильной группы при атоме С<sup>5</sup> пирролдиона (Схема 1.32) [55].



**Схема 1.32**



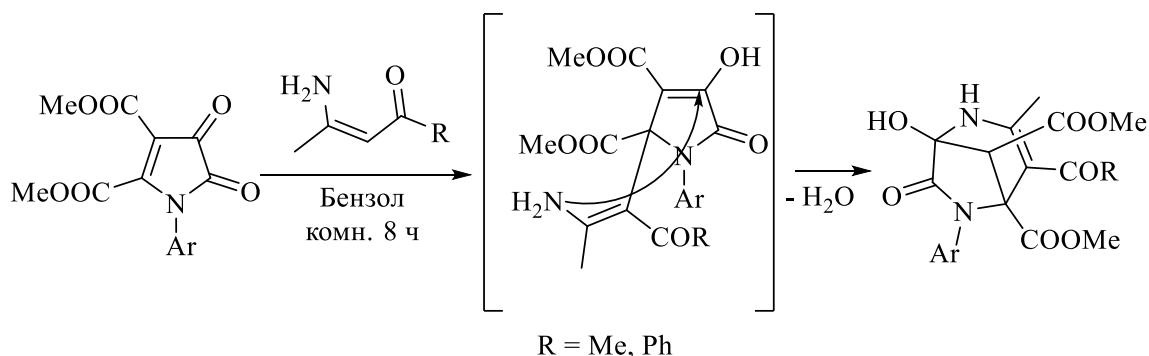
Использование в реакциях *N*-незамещенных енаминов позволяет осуществлять превращения с 5-ароил-1*H*-пиррол-2,3-диоами. Описано взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминами, содержащими первичную аминогруппу (Схема 1.33) [56].



$R^1 = \text{COOEt, CN}; R^2 = \text{Me, Ph}; \text{Ar}^1 = \text{Ph}, \text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{-2,5}; \text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4},$   
 $\text{Ar}^2 = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{Me-4, C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{-2,5}; \text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}, \text{Ar}^2 = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$

Схема 1.33

Проведение реакции 4,5-диметоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминами в мягких условиях позволяет получать мостиковые 2,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ены, образующиеся путем присоединения группы СН енамина к атому  $\text{C}^5$  пирролдиона с последующей нуклеофильной атакой аминогруппы по атому  $\text{C}^3$  пирролдиона (Схема 1.34) [57, 58].



$R = \text{Me, Ph}$

Схема 1.34

### 1.2.2.2 Взаимодействие пирролдионов с карбоциклическими енаминами

Имеется большое количество публикаций, посвященных реакциям пирролдионов с пяти- и шестичленными имидами 1,3-дикетонов, существующими в форме енаминов.

5-Метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы вступают в реакцию с *N*-замещёнными имидами димедона (Схема 1.35), с образованием замещённых спиро-индол-3,2'-пирролов по схеме, описанной выше [59, 60].

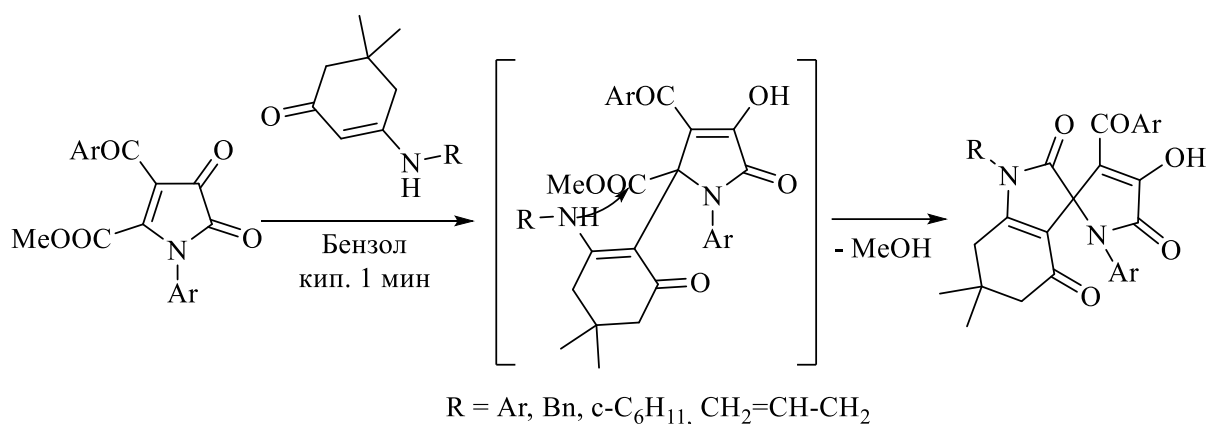


Схема 1.35

В более поздних работах помимо образования спиро-индол-3,2'-пирролов описано образование и других продуктов вследствие «обратной» циклизации, заключающейся в атаке вторичной аминогруппой енамина карбонильной группы в положении 2 пирролдионов, раскрытии цикла по связи  $N^1\text{-C}^2$  и внутримолекулярной циклизации с образованием «нового» пиррольного цикла и замыканием  $\gamma$ -лактонного цикла посредством атаки альдольного гидроксила на сложноэфирную группу (Схема 1.36) [61, 62].

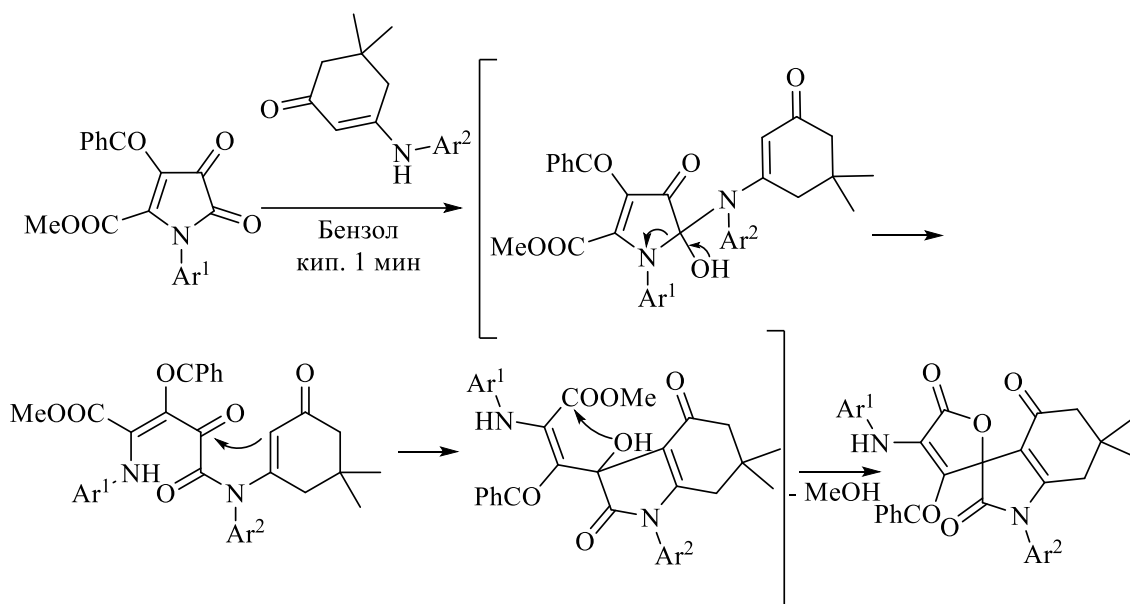


Схема 1.36

Использование *N*-незамещенного енамина в этом синтезе также приводит к образованию двух вышеописанных продуктов, а кроме того, мостиковых 5*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-5-карбоксилатов (Схема 1.37), при нагревании которых наблюдается рециклизация с образованием спиро-индол-3,2'-пирролов (Схема 1.38) [63].

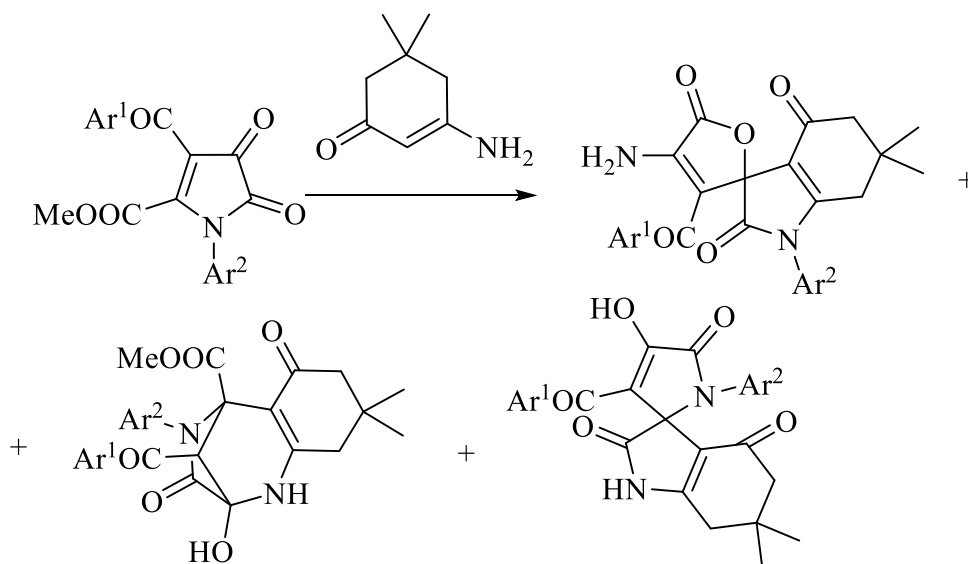


Схема 1.37

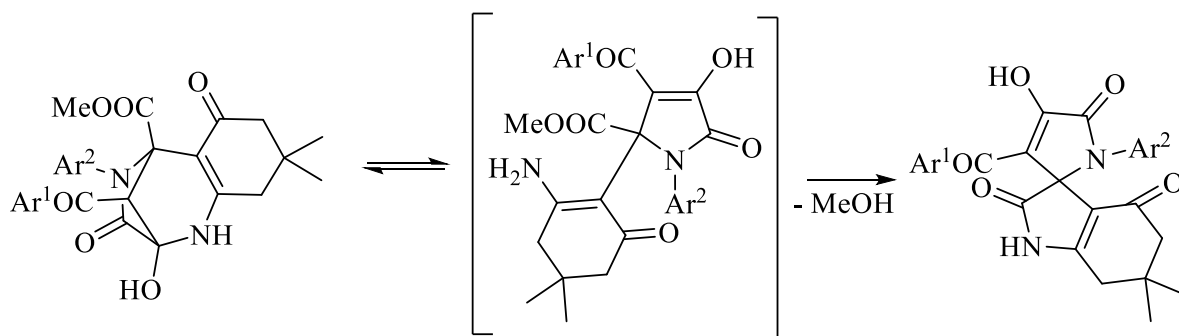


Схема 1.38

Взаимодействие пирролдионов с ацилированными гидразонами димедона происходит по схеме аналогичной взаимодействию 5-метоксикарбонилпирролдионов с ациклическими енаминами. На первой стадии происходит присоединение по Михаэлю к атому  $C^5$  пирролдиона, а на второй стадии сложноэфирная группа циклизуется с неацилированной аминогруппой (Схема 1.39) [64].

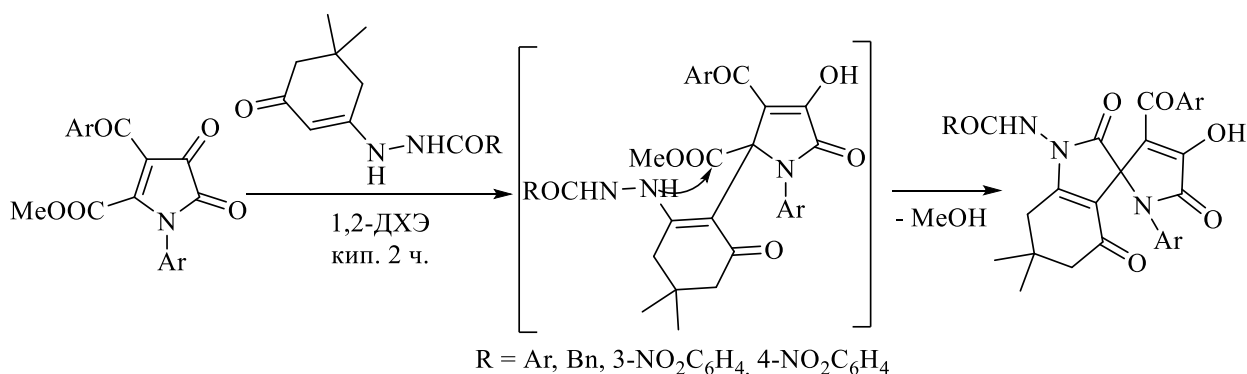


Схема 1.39

Имеются данные об использовании других производных димедона в качестве 1,3-C,N бинуклеофилов. В зависимости от объема заместителя в данной реакции образуются либо ожидаемые спиро-индол-3,2'-пирролы (Схема 1.40), либо спиро-бензофуран-3,2'-пирролы (Схема 1.41) [45].

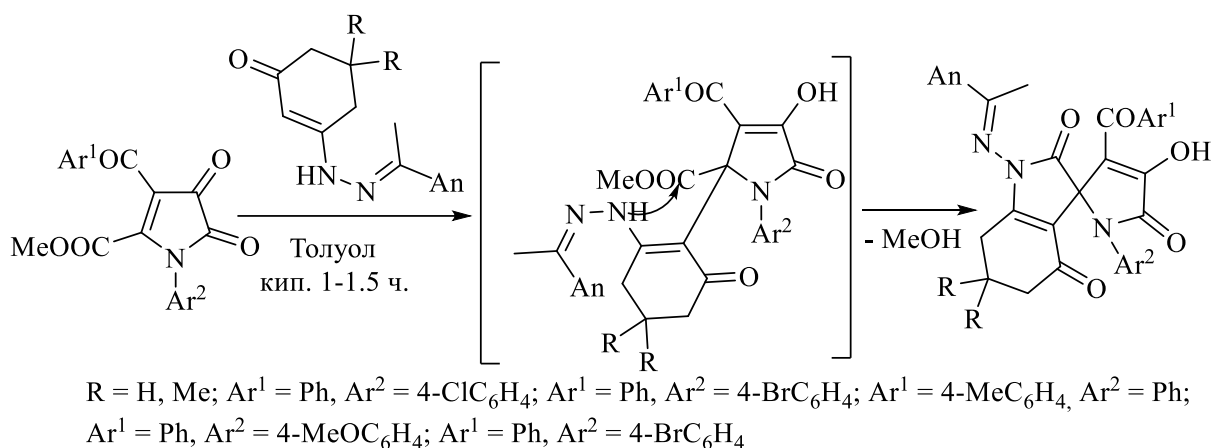


Схема 1.40

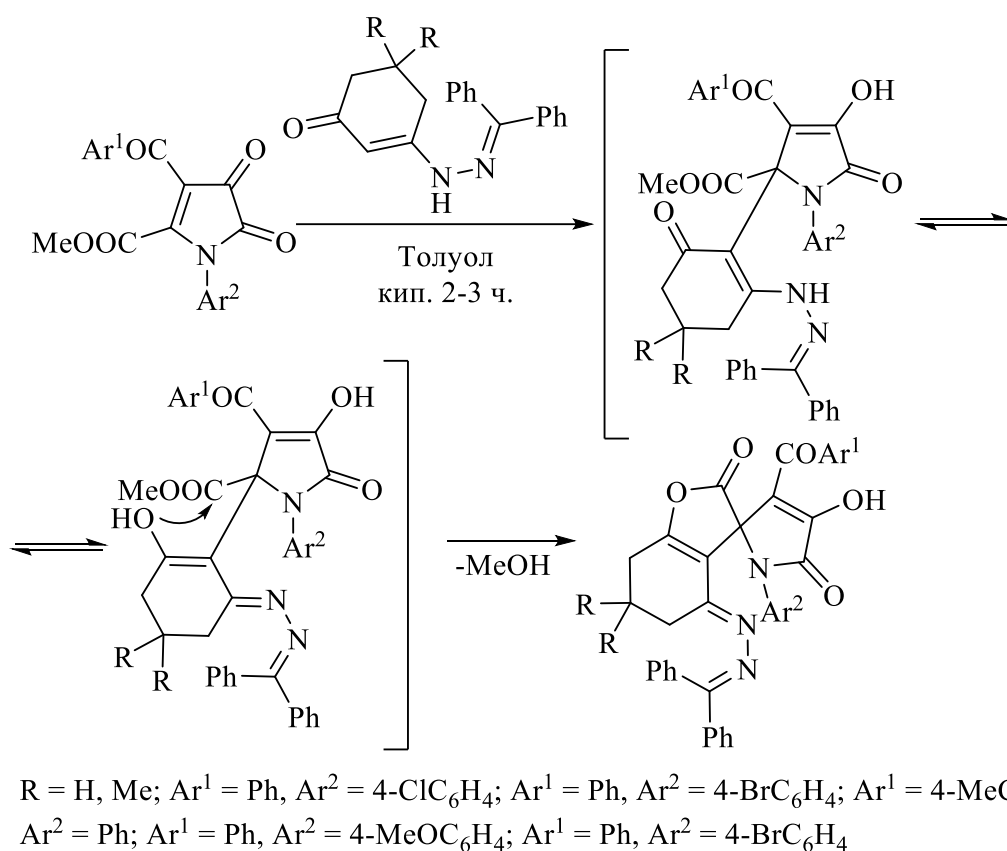
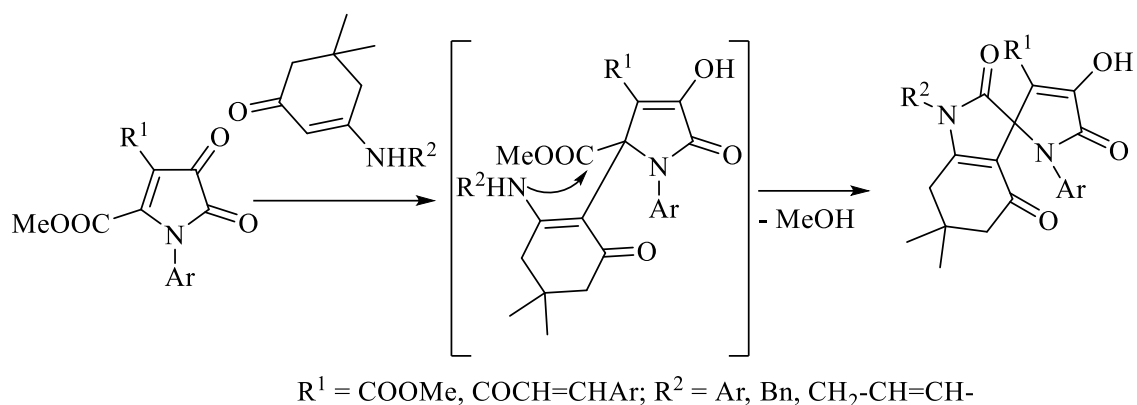


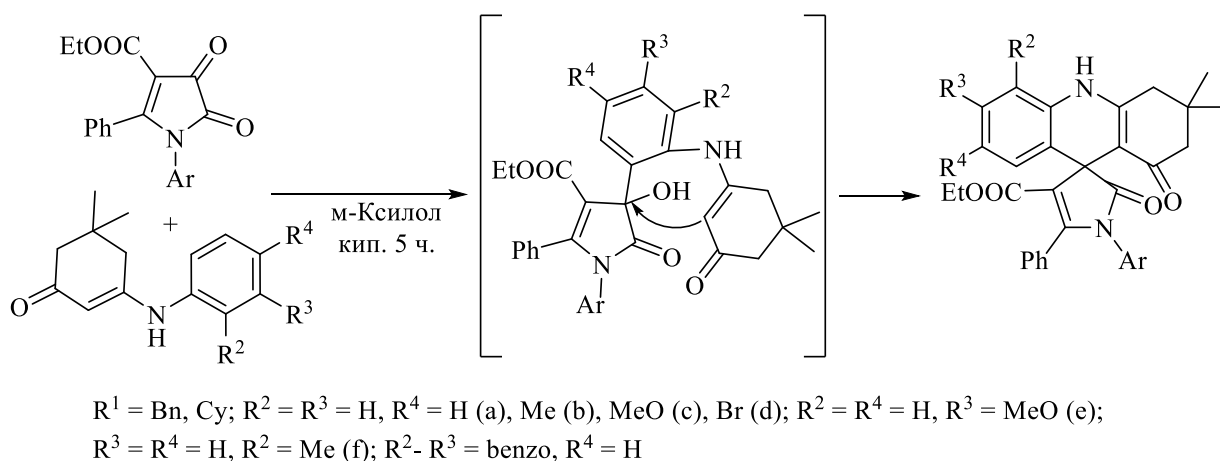
Схема 1.41

При использовании пирролдионов с другими заместителями в 4 положении в реакции с *N*-производными 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она получены данные об образовании спиро-пиррол-3,2'-пирролов по ранее описанной схеме (Схема 1.42) [65-67].



**Схема 1.42**

При участии 4-этоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в реакциях с *N*-производными имина димедона наблюдается иная схема взаимодействия. В этом случае первоначально происходит присоединение *орто*-углеродного атома ариламинового фрагмента енамина к карбонильной группе в положении 3 пирролдионного цикла, а затем конденсация β-СН группы фрагмента енамина также на этот атом углерода пирролдиона (C<sup>3</sup>). Образующиеся спиро-акридин-9,3'-пирролы представляют собой продукты не 1,3-С,N, а 1,5-С,С бинуклеофильной циклоконденсации (**Схема 1.43**) [68].



**Схема 1.43**

Уменьшение размера цикла карбоциклического енамина не приводит к изменению направления реакции. В литературе описано взаимодействие иминов индандиона в качестве 1,3-С,N бинуклеофилов с 5-метоксикарбонилпирролдионами, протекающее по ранее описанному пути,

характерному для этого типа пирролдионов, с образованием спиро-индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пирролов (Схема 1.44) [69,70].

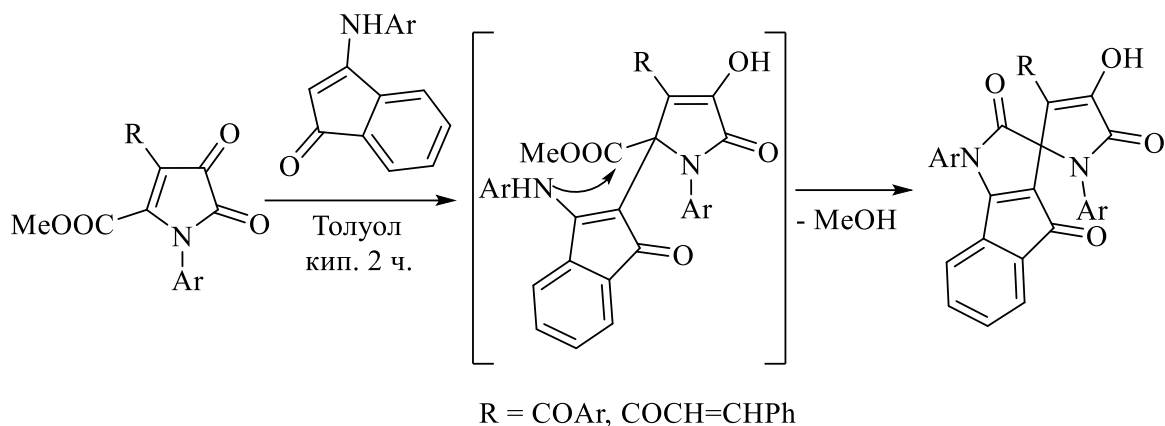


Схема 1.44

Кроме того, имеются сведения о возможности 4-этоксикарбонилпирролдионов реагировать с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами с участием двух молекул енамина и карбонильной группы в положении 3 пирролдионов. Циклизация образующихся промежуточных соединений путем отщепления ариламина приводит к спиро-дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пирролам (Схема 1.45) [71].

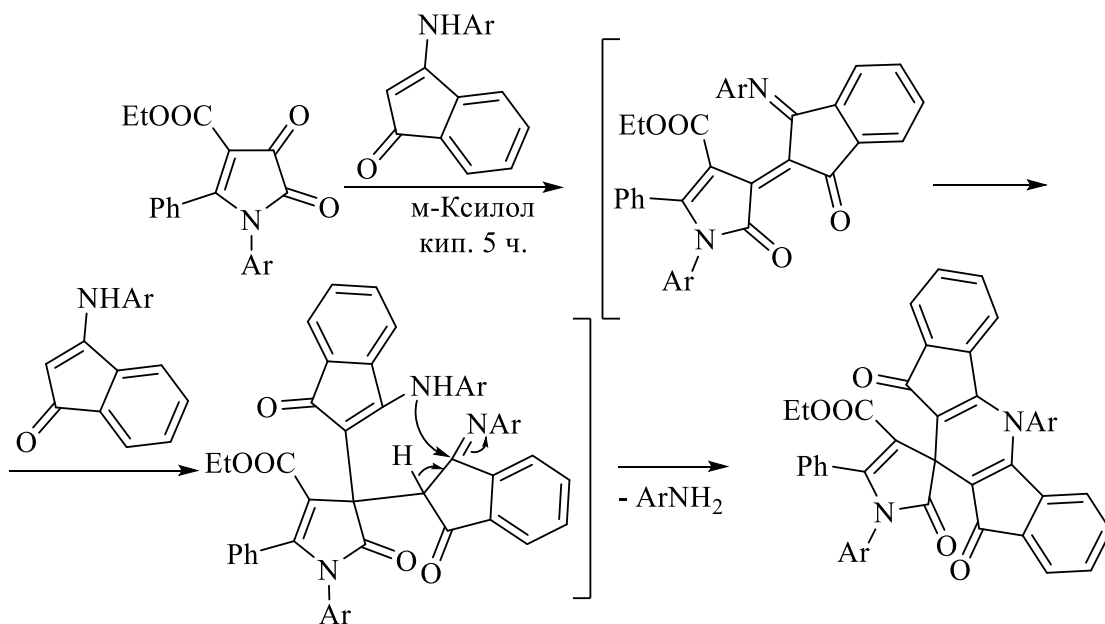


Схема 1.45

### 1.2.2.3 Взаимодействие пирролдионов с гетероциклическими енаминами

Использование гетероциклических 1,3-С,N енаминов значительно расширяет спектр получаемых продуктов.

Так, взаимодействие 1-метил-3,4-дигидроизохинолина, реагирующего в енаминоформе, с 5-метоксикарбонилпирролдионами проходит через стадию образования продуктов присоединения СН группой фрагмента енамина к ненасыщенной системе пирролдиона и приводит к спиро-пиррол-2,2'-пирроло[2,1-*a*]изохинолинам (Схема 1.46) [72, 73].

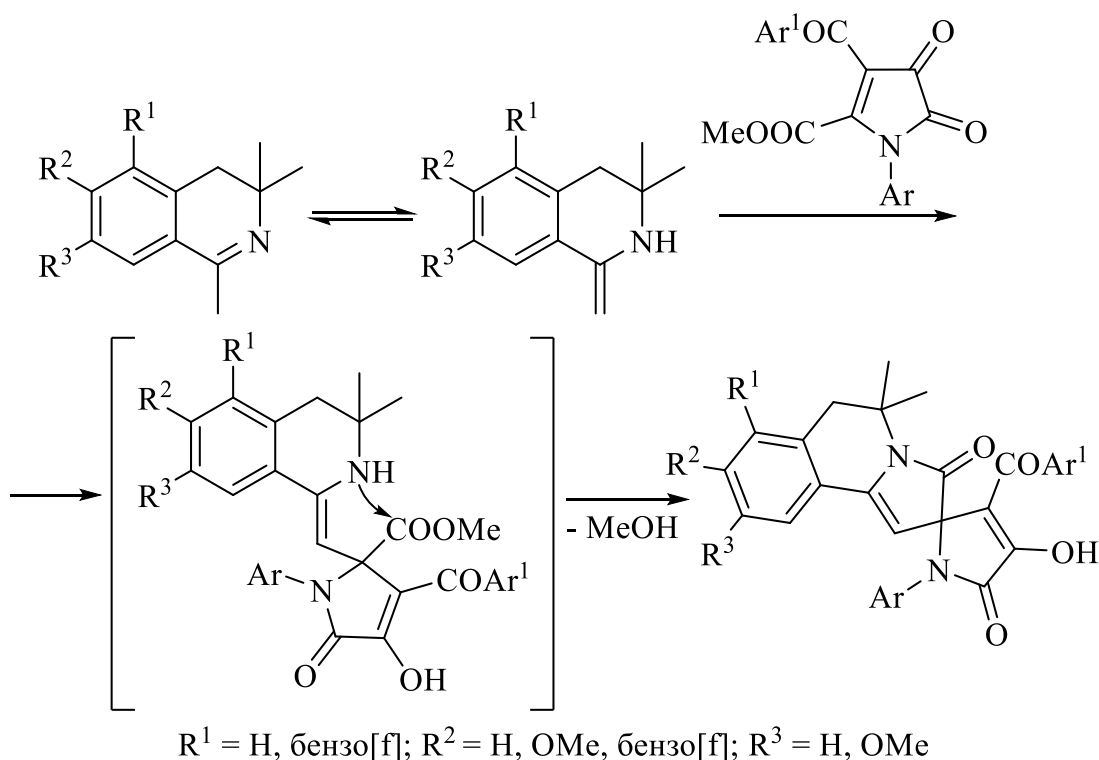
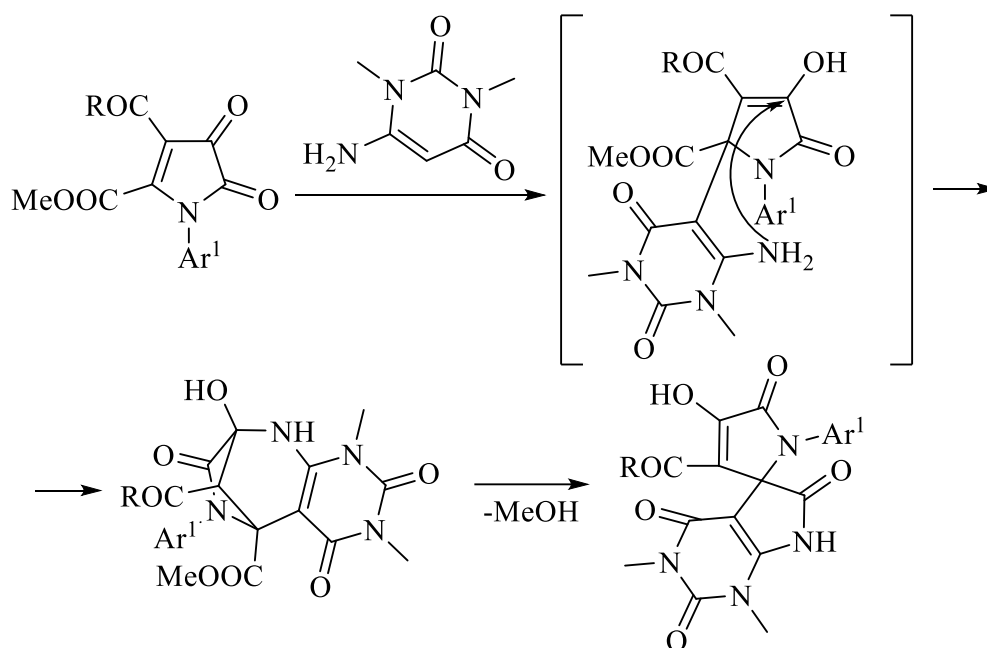


Схема 1.46

В то же время, взаимодействие 6-амино-1,3-диметилурацила с этими пирролдионами протекает аналогично взаимодействию с имином димедона. В этом случае возможно образование мостиковых структур, которые в дальнейшем способны к рециклизации с образованием замещённых спиро-пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов (Схема 1.47) [74, 75].





R = Ph, PhCH=CH, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.47

Наличие первичной аминогруппы в молекуле енамина позволяет вовлекать в реакцию с ними 4,5-диароилпирролдионы. В этом случае в реакции также участвуют атом углерода C<sup>5</sup> и карбонильная группа заместителя в положении 5 пирролдионов (Схема 1.48) [76].

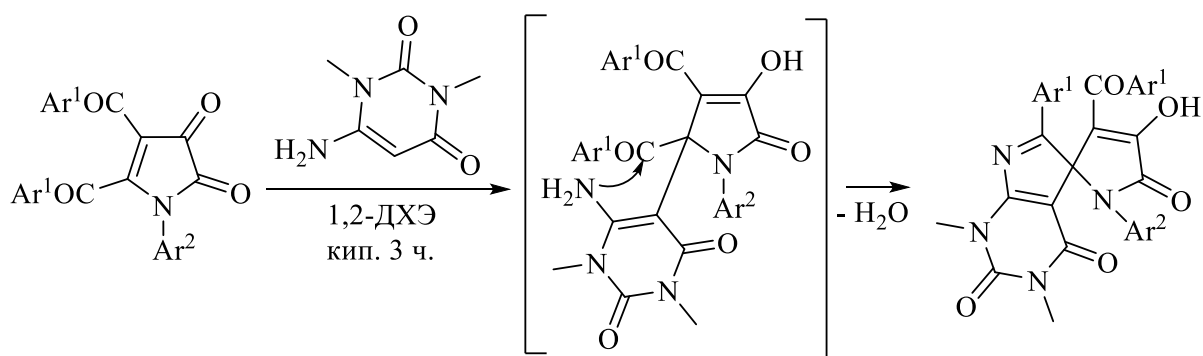
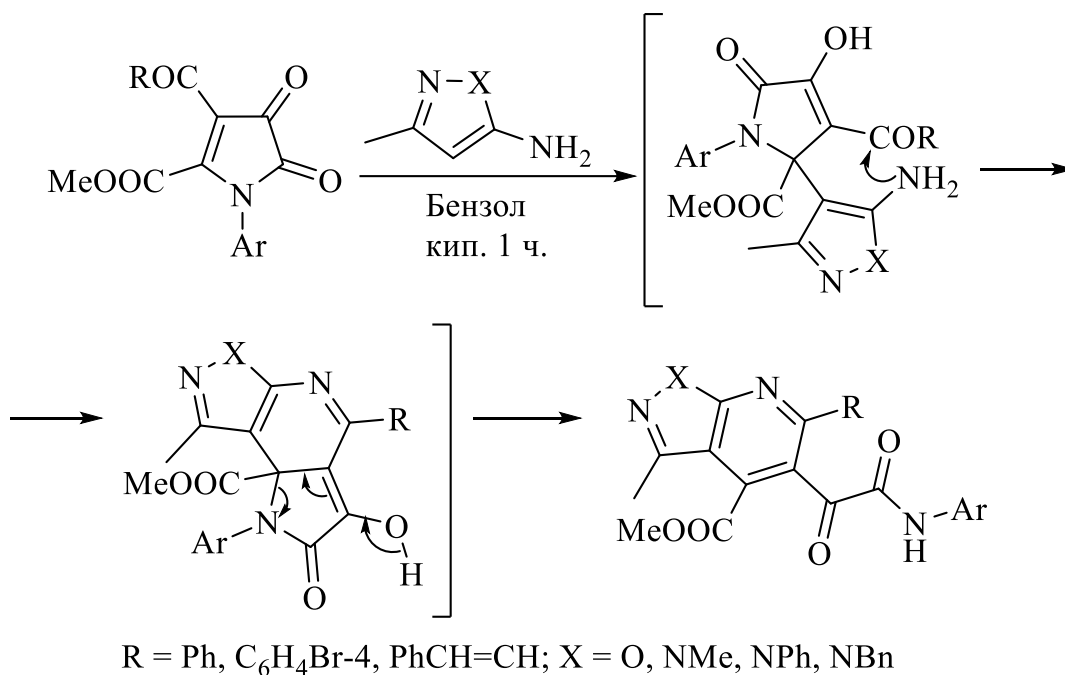


Схема 1.48

Совершенно новое направление наблюдается при реакции 5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными гетероциклическими енаминами – 5-аминопиразолом и 5-аминоизоксазолом.

Схема реакции заключается в присоединении СН-группы фрагмента енамина к атому углерода C<sup>5</sup>, циклизации аминогруппы на карбонильную группу ароильного заместителя в положении 4 и последующим раскрытием пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> (Схема 1.49) [77, 45].



**Схема 1.49**

### 1.3 Заключение

Систематизировав представленные литературные данные по взаимодействию 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильных реагентов с полиэлектрофильными субстратами, в частности с моноциклическими пиррол-2,3-дионами, можно сказать следующее (**Схема 1.50**).

1,3-Бинуклеофилы, содержащие только два нуклеофильных центра – СН и NH или NH и NH, например, енамины и мочевины, вступают в реакции циклизации с полиэлектрофильными субстратами с образованием пирролов или имидазолов. В частности, 5-метоксикарбонилпирролдионы реагируют по атому углерода C<sup>5</sup> и сложноэфирной группе в положении C<sup>5</sup> (путь А).

В случае взаимодействия 4-этоксикарбонилпирролдионов с аминоинденоном наблюдается образование не пиррольного или имидазольного, а пиридинового цикла. Взаимодействие протекает с двумя

молекулами енамина только по карбонильной группе  $C^3=O$  пирролдионового цикла (путь Б).

Хотелось бы отметить, что имеются отличия в реакционной способности 5-метоксикарбонилпирролдионов в реакциях с ациклическими и циклическими шестичленными и пятичленными N-незамещенными енаминами. Так, при взаимодействии этих пирролдионов с ациклическими и шестичленными N-незамещенными енаминами наблюдается образование мостиковых структур при атаке нуклеофила атомов  $C^5$  и  $C^3$  (путь В), которые способны к рециклизации с участием атома  $C^5$  и сложноэфирной группы в положении 5 пирролдиона. Взаимодействие с пятичленными енаминами идет иначе, образование мостиковых структур не наблюдается, а вместо сложноэфирной в реакции участвует ароильная группа в положении 4, что позволяет получать совершенно иные продукты (путь Г).

Наличие в молекуле бинуклеофила дополнительных центров, например, тиокарбонильной группы, как в тиомочевине или тиосемикарбазиде, или иминогруппы – в гуанидине и дифенилгуанидине, приводит к продуктам атаки как 1,3-NH,NH, так и 1,3-NH,SH нуклеофильными центрами в результате таутомерных превращений. В частности, 5-метоксикарбонилпирролдионы реагируют с дифенилгуанидином по схеме взаимодействия с мочевиной, описанной выше (путь А), а 4-изопропоксалилпирролдионы реагируют с тиомочевинной последовательно по карбонильным группам  $C^2=O$  и  $C^3=O$  с промежуточным раскрытием пирролдионового цикла по связи  $N^1-C^2$  (путь Д). При этом вторая атака фрагмента тиомочевины происходит с участием атома серы в соответствующей тиольной форме.

Наличие дополнительной аминогруппы в 1,3-бинуклеофиле, как, например, в семикарбазиде, тиосемикарбазиде и тиокарбогидразиде, приводит к образованию продуктов как 1,4-NH,NH, так и 1,2-NH,NH бинуклеофильной атаки.

Таким образом, при реакции 4-ароилпирролдионов с пятичленными енаминами, вероятнее всего, следует ожидать продуктов циклизации по

атомам  $C^5$  и  $C^4$ -CO, а в случае реакций с 1,3-N,N бинуклеофилами – циклизации по атомам  $C^5$  и  $C^4$ -CO или  $C^5$  и  $C^5$ -CO.

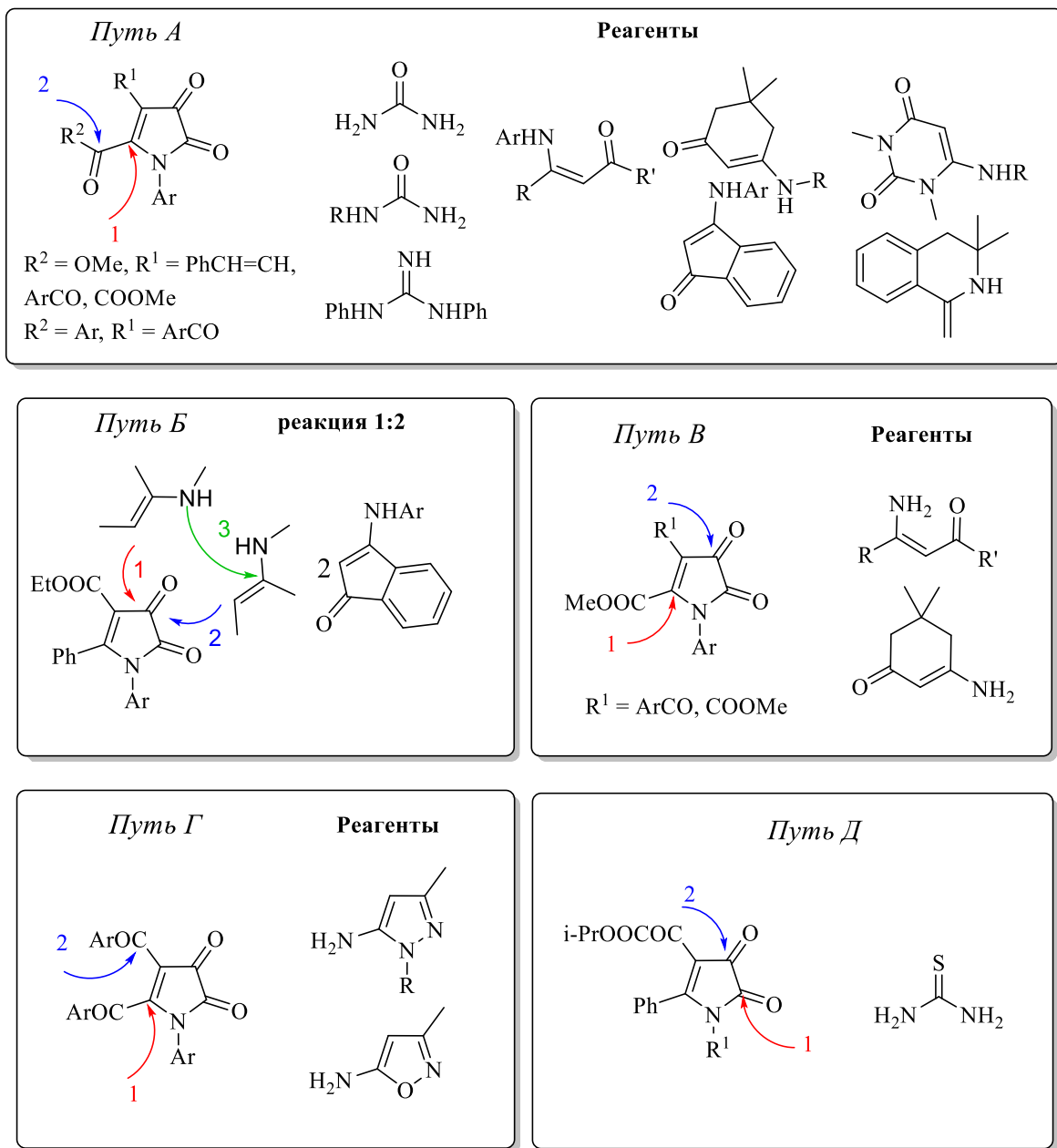


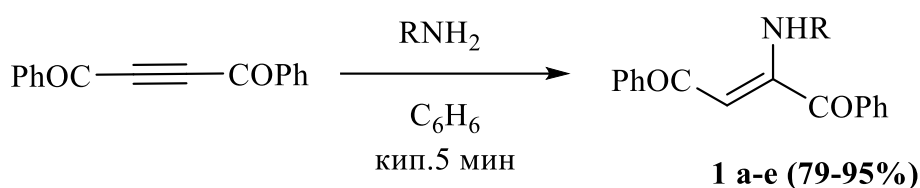
Схема 1.50

Реакции 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионов с пятичленными енаминами и 1,3-N,N бинуклеофилами остаются недостаточно изученными, однако, несомненно, они представляют большой интерес вследствие необычности протекания реакций и возможности синтеза соединений с потенциальной биологической активностью.

## Глава 2. Исследование реакций 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными 1,3-С,N бинуклеофилами (енаминами) и 1,3-N,N бинуклеофилами (обсуждение полученных результатов)

### 2.1 Получение 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

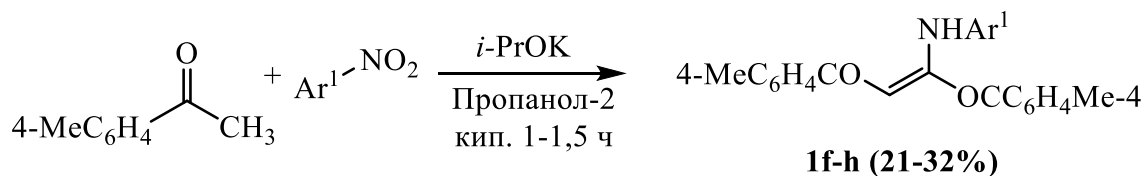
С целью получения 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов взаимодействием дibenзоилацетилена и аминов по известной методике [78,79] синтезированы 1,4-дифенил-2-(амино)бут-2-ен-1,4-дионы **1a-e** (Схема 2.1).



1: R = Ph (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**), Bn (**e**)

Схема 2.1

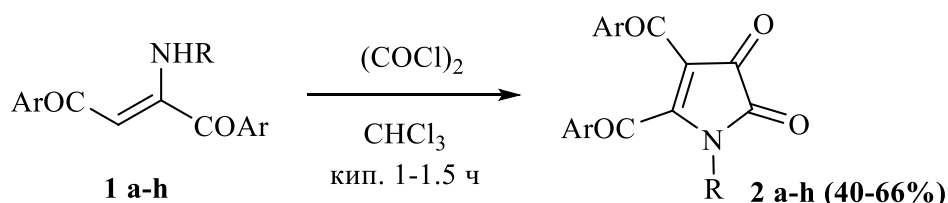
1,4-Арил-2-(ариламино)бут-2-ен-1,4-дионы **1f-h** получены по известной методике [80] при кипячении замещенных ацетофенонов с нитробензолами и изопропилатом калия в изопропиловом спирте в течение 1-1,5 ч (Схема 2.2).



1: Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**f**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**g**), Ar<sup>1</sup> = Ph (**h**)

Схема 2.2

4,5-Диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **2a-h** синтезировали в безводном хлороформе из енаминов **1a-h** и оксалилхлорида по модифицированному известному методу [78,79] (Схема 2.3).



**1,2:** Ar = Ph, R = Ph (**a**), Ar = Ph, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), Ar = Ph, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), Ar = Ph, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**), Ar = Ph, R = Bn (**e**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**f**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**g**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R = Ph (**h**)

### Схема 2.3

Структура пирролдионов подтверждена РСА на примере соединения **2a** (Рисунок 1).

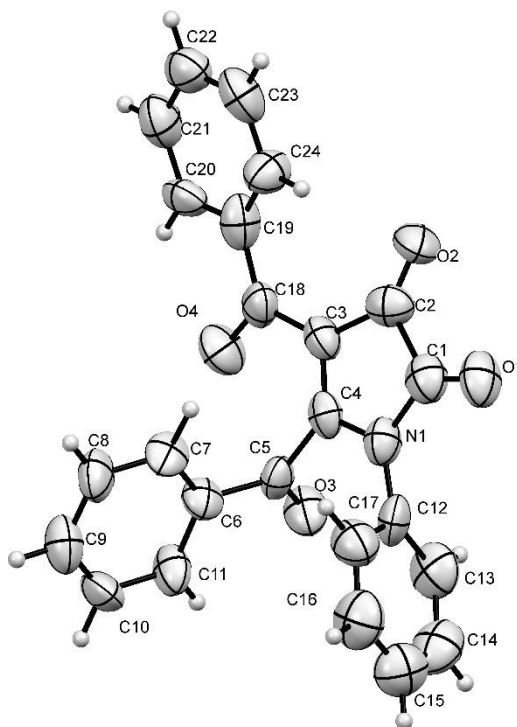


Рисунок 1. Молекулярная структура 4,5-дibenзоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-диона (**2a**) желтого цвета согласно данным РСА.

### 2.2 Получение 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов

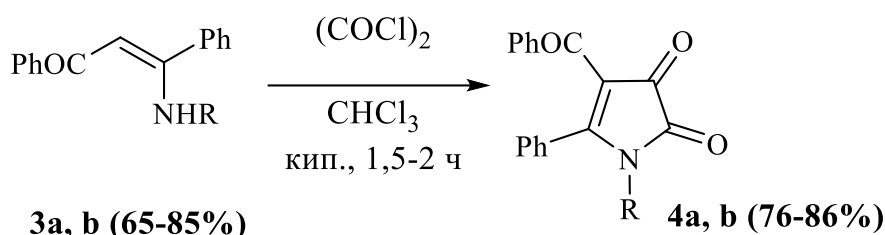
Получение исходных енаминов **3a,b** проводили сплавлением дибензоилметана с аминами на металлической бане в течение 2-3 ч при температуре 180-220°C [78] (Схема 2.4).



3: R = Ph(a), CH<sub>2</sub>Ph(b) 3a, b (65-85%)

#### Схема 2.4

4-Бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **4a,b** синтезировали в безводном хлороформе из енаминов **3a,b** и оксалилхлорида по модифицированному известному методу [78] (Схема 2.5).

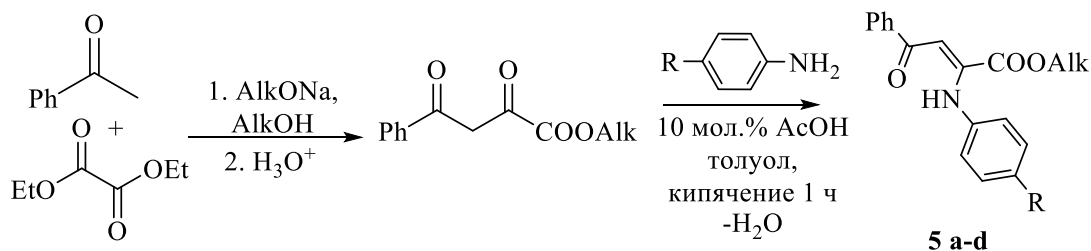


3, 4: R = Ph(a), CH<sub>2</sub>Ph(b)

#### Схема 2.5

### 2.3 Получение 5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

В качестве исходного соединения для синтеза 1-арил-5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов использованы енаминоэфиры **5a-d**, полученные взаимодействием анилинов со сложными эфирами бензоилпировиноградной кислоты, синтезированными в свою очередь конденсацией Кляйзена ацетофенона с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты в присутствии метилата или этилата натрия в соответствующем безводном спирте [45, 81] (Схема 2.6).



5: Alk = Me, R = Cl (a), Alk = Et, R = OMe (b), Alk = Et, R = H(c), Alk = Me, R = OMe(d)

#### Схема 2.6

1-Арил-5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **6a-d** синтезировали в безводном хлороформе из енаминов **5a-d** и оксалилхлорида по модифицированному известному методу [45,81] (Схема 2.7).

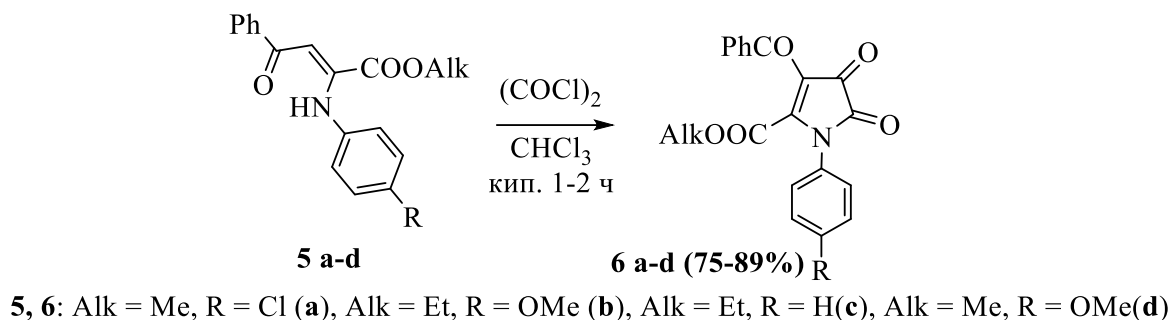


Схема 2.7

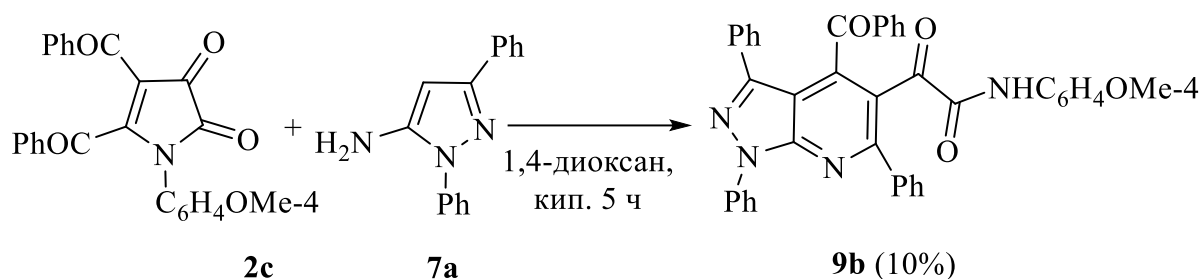
Все синтезированные пирролдионы **2a-h**, **4a,b** и **6a-d** являются описанными в литературе соединениями.

#### 2.4 Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолами

Известно, что взаимодействие 4-ароил-5-алкоксикарбонил- и 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *N*-незамещенными шестичленными карбоциклическими СН,НН-бинуклеофилами (енаминами) приводит к образованию продуктов нуклеофильной атаки группами β-СН и NH енамина атома углерода С<sup>5</sup> и карбонильной группы заместителя в положении 5 или атома углерода С<sup>3</sup> пирролдионов и образованием соответственно 1,7-диазаспиро[4.4]нонанов [59,60,63] или мостиковых 2,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-енов [63].

При кипячении пирролдиона **2c** с 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолом **7a** в среде безводного диоксана в течении 5 ч получен 1-(4-бензоил-1,3,6-трифенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил-2-(4-метоксифенил)этан-1,2-дион **9b** с выходом 10% (Схема 2.8).





**Схема 2.8**

С целью подбора наилучших условий проведения синтеза нами исследовано влияние таких параметров, как растворитель при постоянных температуре и времени (80°C, 3 ч; таблица 1), время и температура (таблица 2). Из полученных данных можно сделать следующие выводы: наибольший выход можно ожидать при использовании 1,4-диоксана и ДМФА. При использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя большое влияние на выход продукта **9b** оказывает температура: при комнатной – реакция протекает слишком медленно, однако и кипячение реагентов так же приводит к заметному снижению выходов реакции. Оптимизация условий синтеза соединения **9b** показала, что наиболее эффективным методом является выдерживание исходных реагентов в среде безводного 1,4-диоксана при 60°C в течение 4.5 ч.

**Таблица 1.** Оптимизация условий синтеза соединения **9b** (80°C, 3 ч)

Растворитель	Выход*, %
1,2-ДХЭ	49
<b>1,4-Диоксан</b>	<b>77</b>
Толуол	45
Ацетонитрил	65
ТГФ	69
ДМСО	30
Этилацетат	53
ДМФА	77

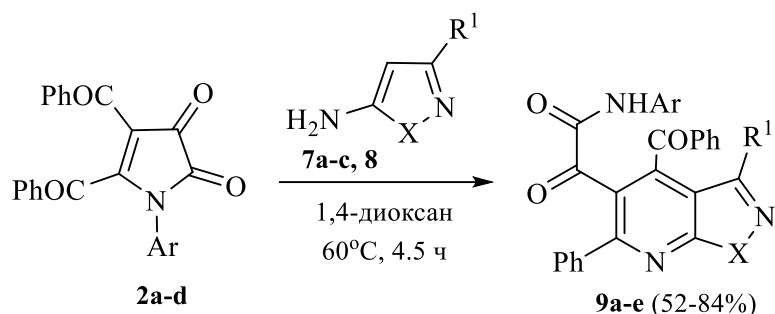
**Таблица 2.** Оптимизация условий синтеза соединения **9b** в 1,4-диоксане

Температура, °C	Время, ч	Выход*, %
20	24	28
20	96	60
60	1	55
60	1.5	61
60	3	75
<b>60</b>	<b>4.5</b>	<b>91</b>
100	1	54

\* По данным ВЭЖХ-МС

При взаимодействии пирролдионов **2a-d** с 5-аминопиразолами **7a-c** и 5-аминоизоксазолом **8** в среде безводного 1,4-диоксана в течение 4.5 ч при 60°C

получены замещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины **9a,b,d,e** и изоксазоло[3,4-*b*]пиридин **9c** (Схема 2.9), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **9a** [82].



**2**: Ar = Ph (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**); **7**: R<sup>1</sup> = Ph, X = NPh (**a**), R<sup>1</sup> = Me, X = NBn (**b**), R<sup>1</sup> = Ph, X = NMe (**c**); **8**: R<sup>1</sup> = Me, X = O; **9**: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R<sup>1</sup> = Me, X = NBn (**a**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, R<sup>1</sup> = Ph, X = NPh (**b**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, X = O (**c**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, R = Me, X = NPh (**d**), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, R = Me, X = NPh (**e**)

**Схема 2.9**

Наиболее характерным сигналом в спектрах ПМР для соединений **9a-e** является синглет протона группы NH (8.26-10.89 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигналы кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента (191.0-192.9 м.д.) и амидной карбонильной группы (157.8-164.3 м.д.).

Общий вид молекулы **9a** представлен на рисунке 2.

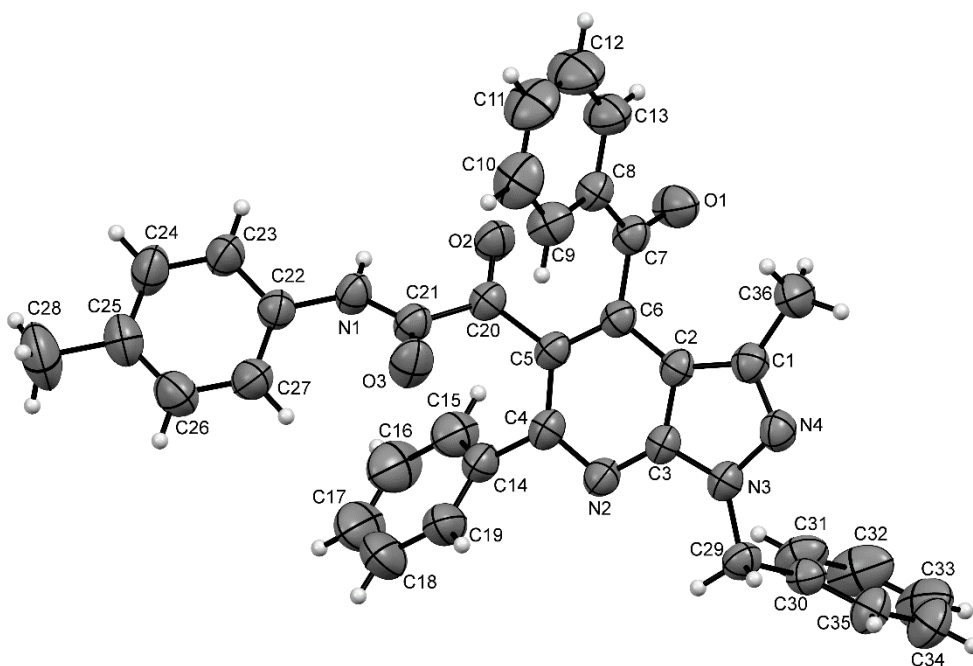


Рисунок 2. Молекулярная структура 2-(4-бензоил-1-бензил-3-метил-6-фенил-1*H*-пиралозо[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-2-оксо-*N*-(*n*-толил)ацетамида (**9a**) согласно данным РСА.

Образование соединений **9a-e** происходит, по-видимому, вследствие последовательной атаки группами C<sup>4</sup>N и NH<sub>2</sub> пиразолов **7a-c** или изоксазола **8** атома C<sup>5</sup> и карбонильной группы ароматического заместителя в положении 4 пирролдионов **2a-d** с промежуточным разрывом связи N<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>, что подтверждается наличием изомерных продуктов **10** в реакционной массе (по ВЭЖХ-МС).

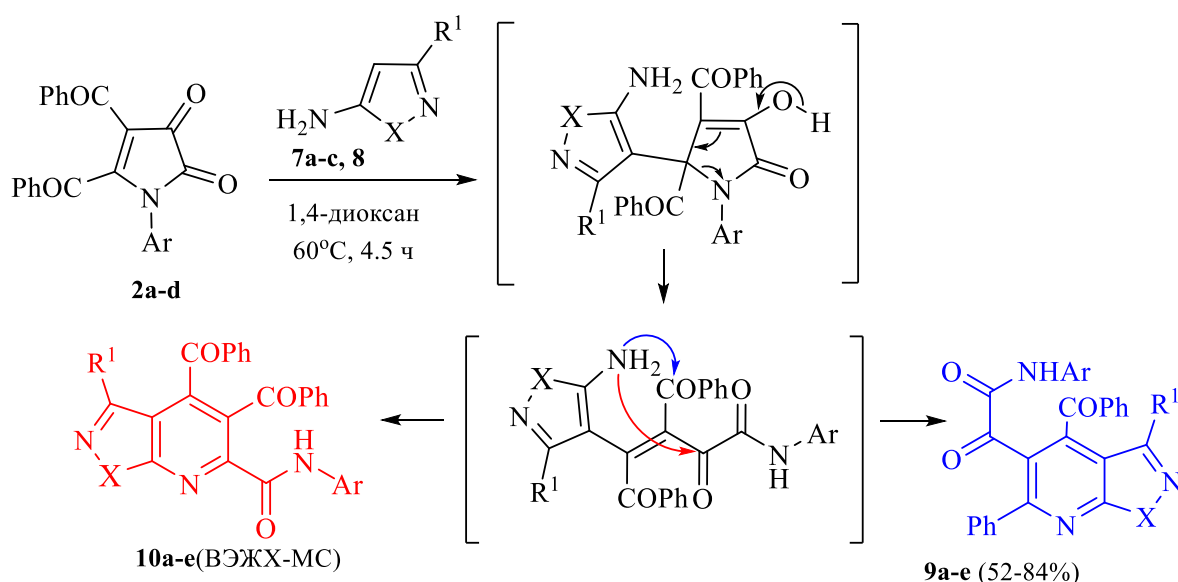


Схема 2.10

Подтверждением предлагаемой **схемы 2.10** является тот факт, что при кипячении 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона **4b** с аминопиразолами **7c,e** в качестве основных продуктов образуются пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридины **11a,b** (Схема 2.11) вследствие последовательной атаки группами C<sup>4</sup>N и NH<sub>2</sub> пиразолов карбонильных групп C<sup>3</sup>=O и PhCO пирролдиона, а в качестве минорного удается выделить пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин **12**, являющийся кольчато-цепным таутомером пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **10**. Структура соединений **11** и **12** подтверждена РСА на примере соединений **11b** и **12**.

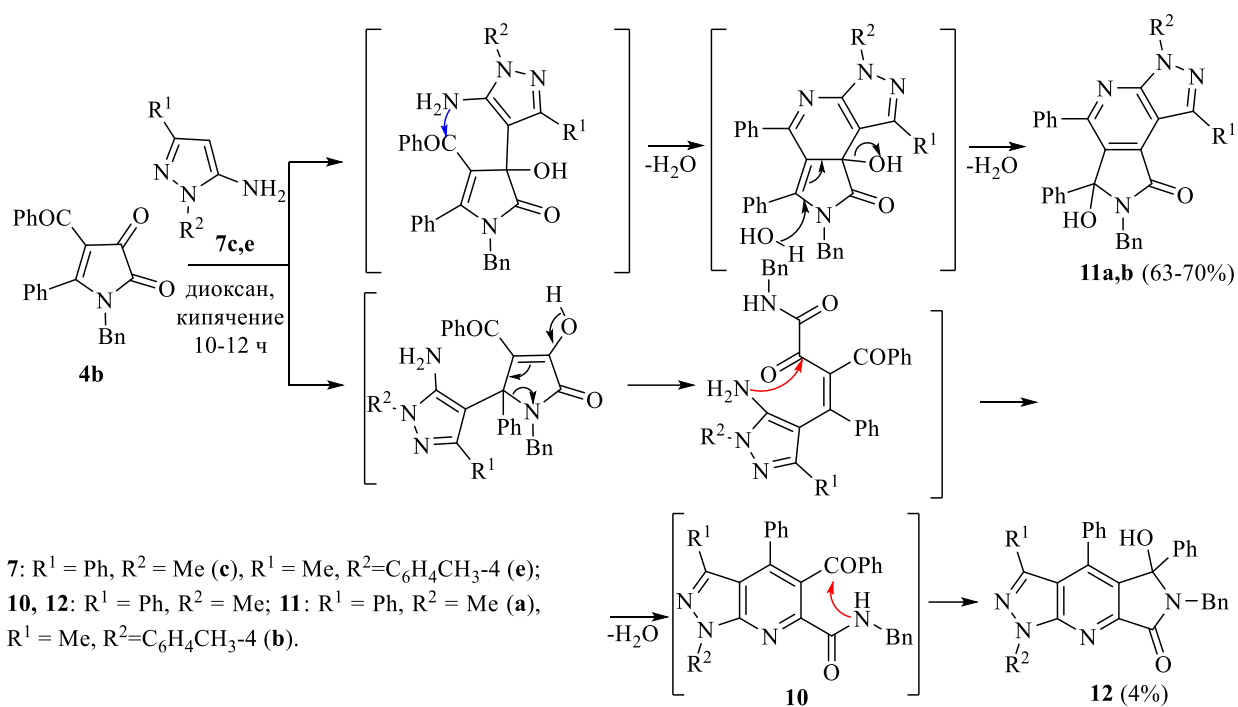


Схема 2.11

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **11a,b** являются синглет протона группы ОН (3.12-3.80 м.д.), а так же два синглета протонов метиленовой группы бензильного заместителя (3.98-4.68 м.д.).

Наиболее характерным в спектрах <sup>13</sup>С ЯМР является сигнал амидной карбонильной группы (165.2-165.7 м.д.).

Установлено, что соединения **11a,b** и **12** обладают флуоресценцией. Изучение оптических характеристик показало, что соединения **11a,b** обладают максимумом флуоресценции 470-480 нм, а соединение **12** – 437 нм. Ширина запрещенной зоны всех веществ находится в интервале 2,72-3,10 эВ. Сдвиг Стокса веществ **11** – 113-119 нм, а вещества **12** – 86 нм.

Общий вид молекул **11b** и **12** представлен на рисунках 3 и 4.

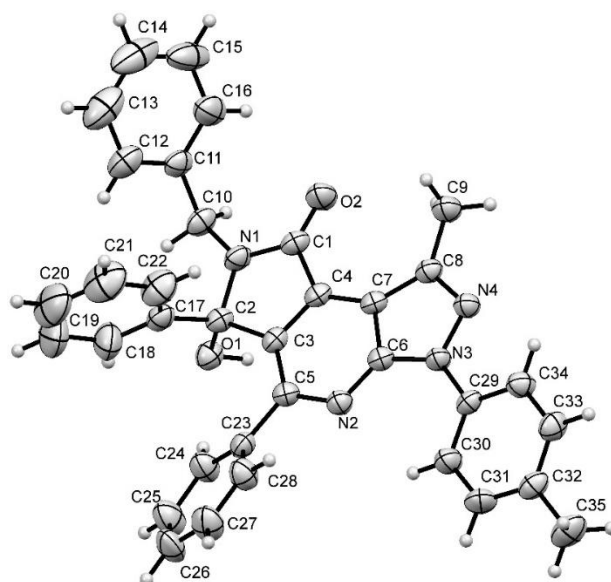


Рисунок 3. Молекулярная структура 7-бензил-6-гидрокси-1-метил-3-(4-толил)-5,6-дифенил-6,7-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридин-8(3*H*)-она **11b** согласно данным РСА.

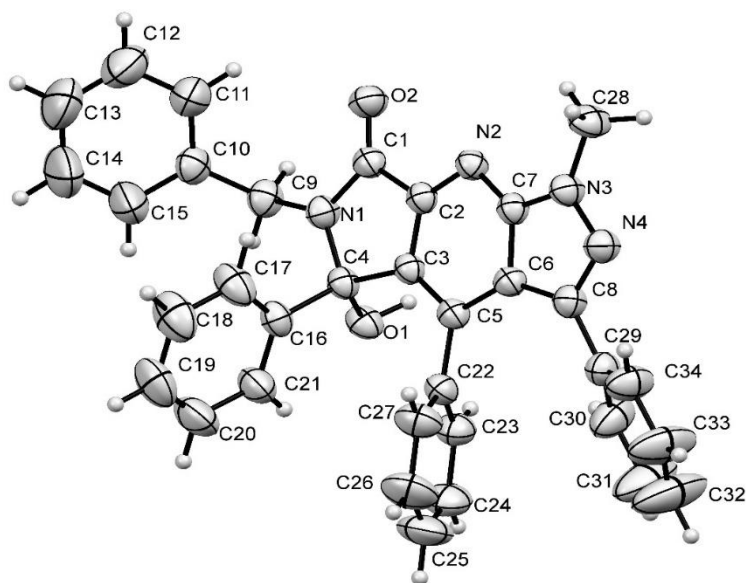


Рисунок 4. Молекулярная структура 6-бензил-5-гидрокси-1-метил-3,4,5-трифенил-5,6-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-7(1*H*)-она **12** согласно данным РСА.

Вероятно, взаимодействие аминопиразолов с различными типами 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов протекает одновременно по трем различным направлениям, а соотношение получаемых продуктов объясняется электрофильностью атомов углерода пирролдионового цикла. Так,

увеличение электрофильности атома C<sup>5</sup> в 5-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионах приводит к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам **9a-e** в качестве основных продуктов, а снижение электрофильности атома C<sup>5</sup> приводит к изменению направления атаки молекулой енамина и образованию пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинов **11a,b** в качестве основных продуктов.

**. Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-амино-2-метоксикарбонилфураном**

При выдерживании эквимольных количеств 4-бензоил-1-(п-метоксифенил)-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона **6d** с 5-амино-2-метоксикарбонилфураном **13** в среде безводного 1,4-диоксана при 60°C в течение 5 ч получен замещённый метил фуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат **14f** с выходом 25% (Схема 2.12).

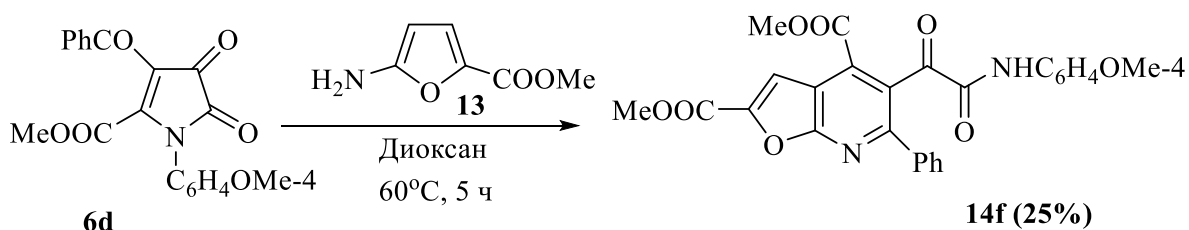


Схема 2.12

С целью подбора наилучших условий проведения синтеза нами исследовано влияние таких параметров, как растворитель, температура и время выдерживания (таблица 3).

Таблица 3.

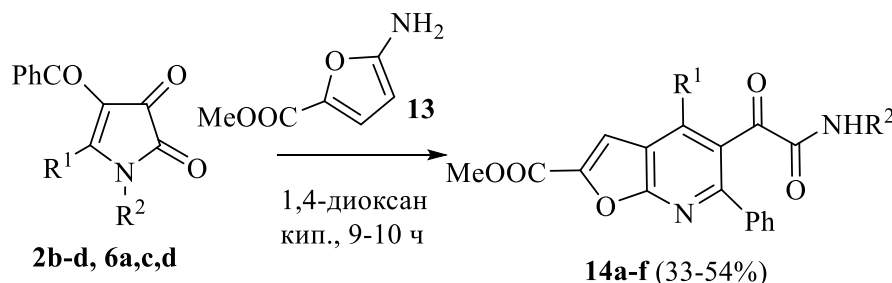
Оптимизация условий получения соединения **14f** (\* по данным ВЭЖХ-МС)

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход*, %
Диоксан	60	5	32
Диоксан	80	5	45
Диоксан	100	5	59
<b><u>Диоксан</u></b>	<b><u>100</u></b>	<b><u>10</u></b>	<b><u>67</u></b>

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход*, %
Диоксан	100	13	59
Толуол	80	5	50
Толуол	80	10	55
Толуол	110	10	45
Ацетонитрил	80	5	50

Оптимизация условий синтеза соединения **14f** показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является диоксан, а кипячение в течение 10 ч наиболее эффективно.

При кипячении эквимольных количеств 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2b-d** и **6a,c,d** с 5-амино-2-метоксикарбонилфураном **13** в среде безводного 1,4-диоксана в течение 9-10 ч получены замещённые метил фуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты **14a-f** (Схема 2.13), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **14b** (рисунок 5) [83].



**2:** R<sup>1</sup> = COPh; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), R<sup>1</sup> = COPh; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), R<sup>1</sup> = COPh; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**);  
**6:** R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**a**), R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (**c**), R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**d**).  
**14:** R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**a**); R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**b**); R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**c**);  
R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**); R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (**e**); R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**f**).

**Схема 2.13**

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **14a-f** являются синглет ароматического протона фуранового цикла (7.00-8.00 м.д.) и синглет протона группы NH (8.50-8.80 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР соединений **14a-f** являются сигналы амидной карбонильной группы (165.2-165.7 м.д.), сложноэфирных

карбонильных групп (161.9-164.9 м.д.) и кетонной оксамоильной группы (191.9-192.5 м.д.)

Общий вид молекулы **14b** представлен на рисунке 5.

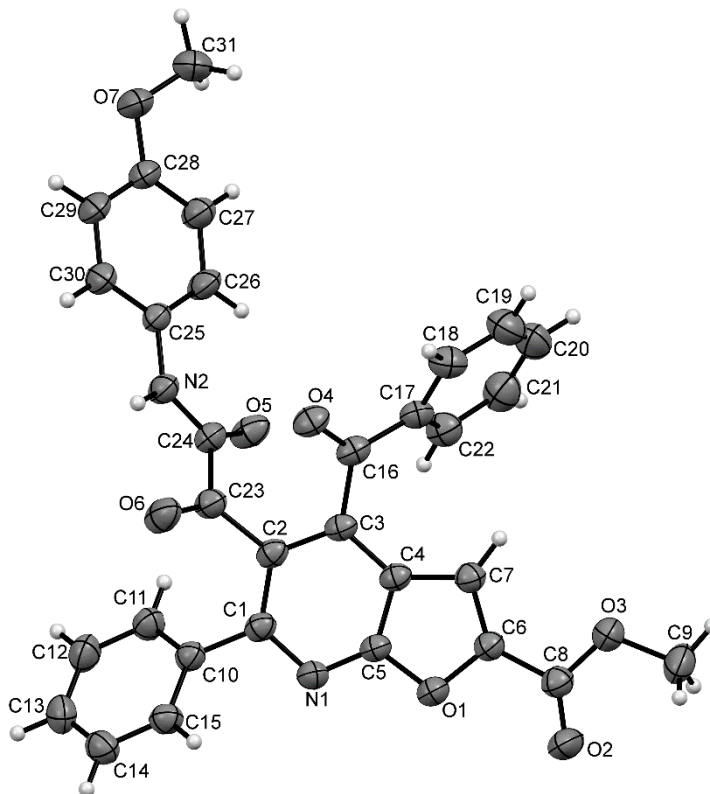


Рисунок 5. Молекулярная структура метил 4-бензоил-5-(2-((4-метоксифенил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилфууро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата **14b** по данным РСА.

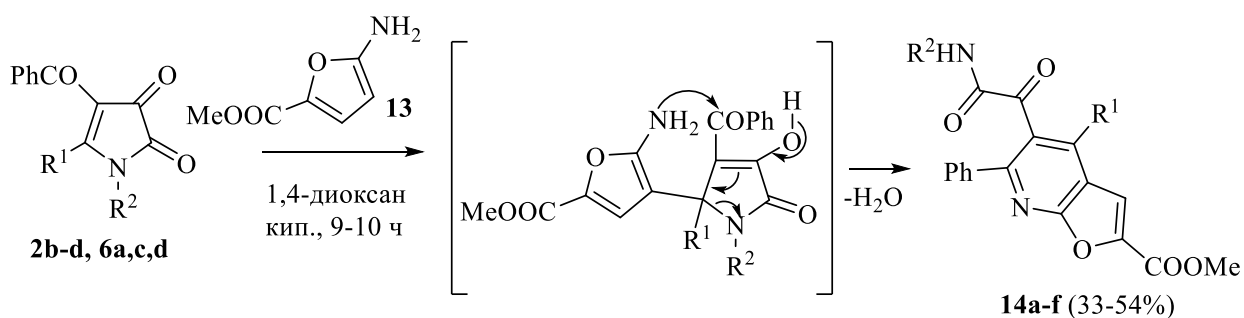


Схема 2.14

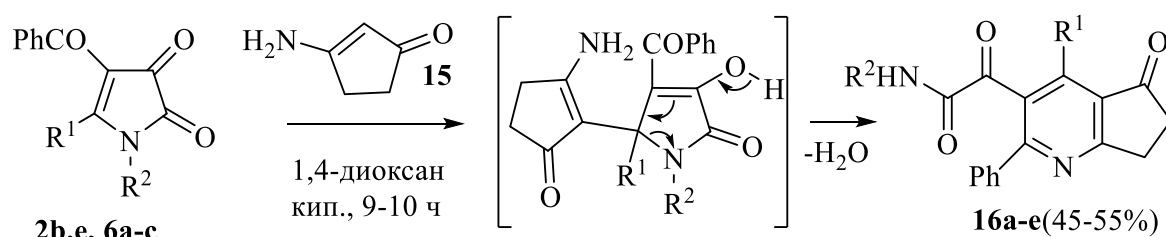
Образование соединений **14a-f** происходит, по ранее описанной схеме, вследствие последовательной нуклеофильной атаки групп  $\beta$ -СН и  $\text{NH}_2$  енаминового фрагмента соединения **13** атомов  $\text{C}^5$  и карбонильной группы



бензоильного заместителя при атоме C<sup>4</sup> пирролдионов **2** и **6** с промежуточным разрывом связи C<sup>5</sup>-N<sup>1</sup> (Схема 2.14).

## 2.6. Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-аминоциклопент-2-еноном

По аналогичной схеме при взаимодействии эквимольных количеств 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2b,e** и **6a-c** с 3-аминоциклопент-2-еноном **15** при кипячении в среде безводного 1,4-диоксана в течение 9-10 ч получены замещенные 2-(5-оксо-2-фенил-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-ил)-2-оксоацетамиды **16a-e** (Схема 2.15), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **16a** [84].



**2**: R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = Bn (**e**); **6**: R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**a**), R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**b**), R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (**c**); **16**: R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**a**), R<sup>1</sup> = COPh, R<sup>2</sup> = Bn (**b**), R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**c**), R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**d**), R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (**e**);

Схема 2.15

Наиболее характерными в спектрах ПМР для соединений **16a-e** являются сигналы протонов цикlopентанового цикла (2.70-3.50 м.д.) и протона группы NH (8.24-8.53 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигналы кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента (191.7-192.3 м.д.), сложноэфирной карбонильной группы (164.8-165.1 м.д.), кетонной карбонильной группы фрагмента цикlopентанона (200.9-201.6 м.д.) и кетонной карбонильной группы бензоильного заместителя (193.3-193.4 м.д.).

Общий вид молекулы **16a** представлен на рисунке 6.

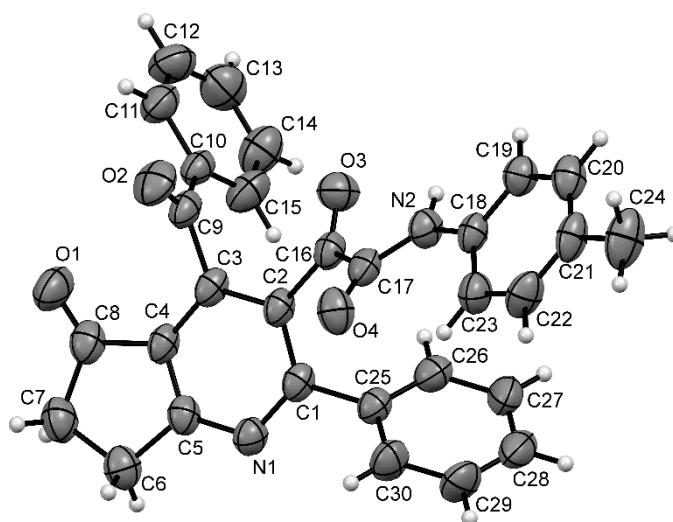


Рисунок 6. Молекулярная структура 2-(4-бензоил-5-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-2-оксо-N-(*n*-толил)ацетамида **16a** по данным РСА.

Образование соединений **16a-e** происходит по схеме, близкой к ранее описанным схемам 2.10 и 2.14. Стоит отметить, что при непродолжительном нагревании (1 ч) пирролдиона **6a** с аминокислотой **15** удается выделить промежуточный продукт **17** – продукт первоначального присоединения СН-группы енамина к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдиона **6a** (Схема 2.16). Структура продукта **17** подтверждена РСА (Рисунок 7). Дальнейшее кипячение соединения **17** в безводном диоксане в течение 8 ч приводит к продукту **16c** с выходом 50%.

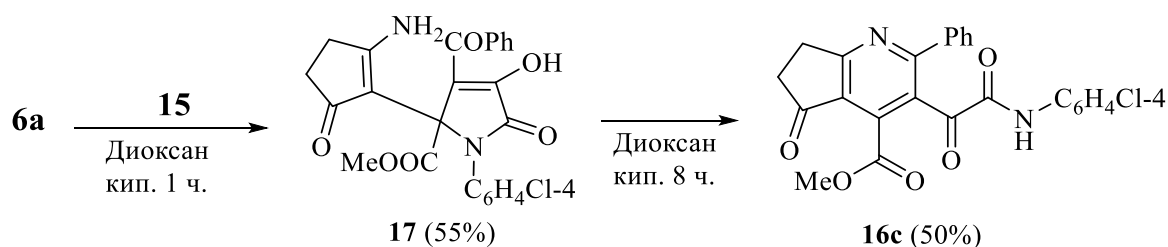
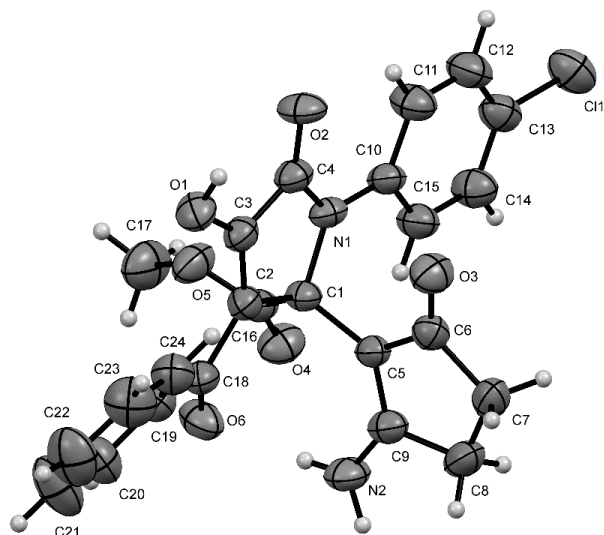


Схема 2.16



*Рисунок 7. Молекулярная структура метил 2-(2-амино-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил)-3-бензоил-2,5-дигидро-4-гидрокси-1-(4-хлорфенил)-5-оксо-1H-пиррол-2-карбоксилата 17 по данным РСА.*

Отличие направления взаимодействия 4-бензоилпирролдионов с *N*-незамещенными пятичленными циклическими енаминами от описанных в литературе шестичленных циклических енаминов (схемы 1.35, 1.39, 1.42, 1.46, 1.48) заключается, вероятно, в меньшем размере пятичленного цикла, и, как следствие, в большем расстоянии между нуклеофильными центрами. Вероятно, образование вышеописанных соединений энергетически более выгодно, чем образование мостиковых (схемы 1.38, 1.47) и спиро-соединений (схемы 1.35, 1.39, 1.42, 1.46, 1.48). При этом направление первоначальной атаки нуклеофила зависит от наличия электроноакцепторных групп в пирролдионовом цикле и, как следствие, от электрофильности атомов углерода C<sup>3</sup> и C<sup>5</sup>, что позволяет получать различные продукты варьируя заместители в пирролдионе.

## 2.7 Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов с 3-ариламино-1H-инден-1-онами

Соединения, содержащие в своем составе инденопиридиновый фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности. Так, инденопиридиновые алкалоиды группы 4-азафлуоренов обладают противораковой [85], противовоспалительной и цитотоксической активностью [86]. С другой стороны, соединения с фрагментом пиррол-2-она, спиро-аннелированным в 3 положении, также встречаются в природе и проявляют противовирусную, противомикробную и цитотоксическую активность [87].

При взаимодействии 4,5-дibenзоил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2,3-диона **2c** с 3-(фениламино)-1H-инден-1-оном **18a** в соотношении 1:1 при кипячении в ацетонитриле в течение 1,5 ч образуются лишь следовые количества продукта **19a**, зафиксированные методом ВЭЖХ-МС (Схема 2.17).

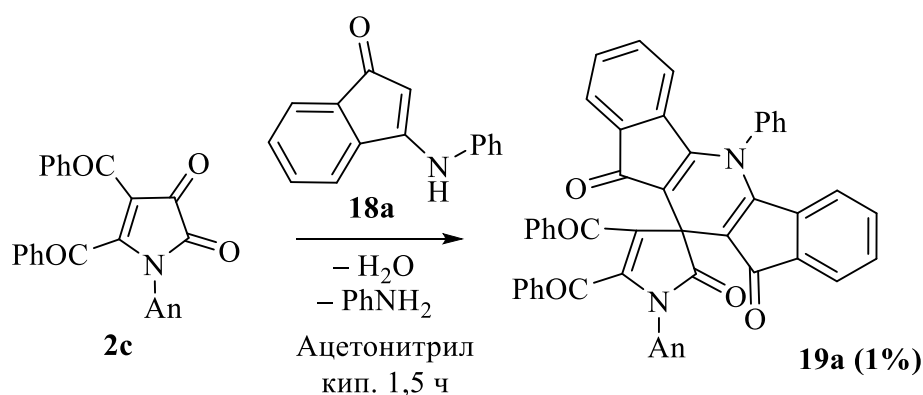


Схема 2.17

С целью подбора наилучших условий проведения синтеза нами исследовано влияние таких параметров, как растворитель, температура и время выдерживания, соотношение реагентов и катализатор (таблица 4).

Таблица 4.

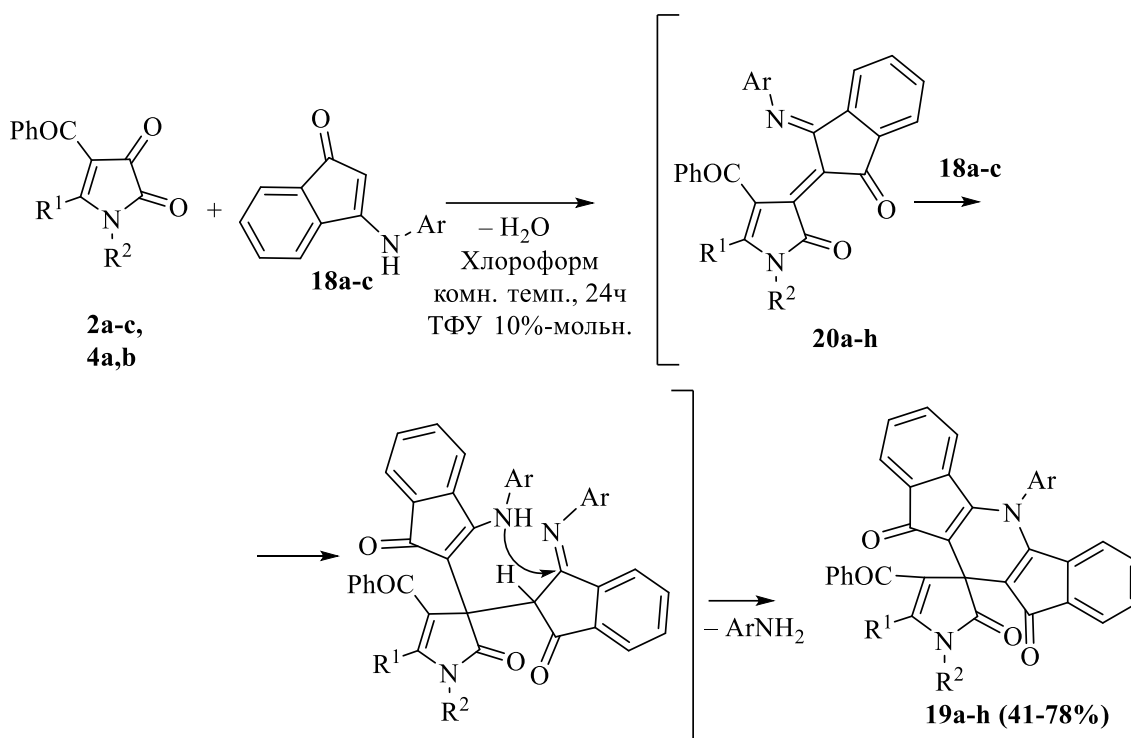
Оптимизация условий получения соединения **19a** (\* по данным ВЭЖХ-МС)

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Соотношение <b>2c:18a</b>	Катализатор (10 % мольн.)	Выход*, %
Ацетонитрил	85	1,5	1:1	-	след.

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Соотношение <b>2с:18а</b>	Катализатор (10 % мольн.)	Выход*, %
Ацетонитрил	20	24	1:1	-	50
Толуол	20	24	1:1	-	40
Хлороформ	20	24	1:1	-	74
ТГФ	20	24	1:1	-	70
Диоксан	20	24	1:1	-	65
Этилацетат	20	24	1:1	-	63
Хлороформ	20	24	1:2	-	42
<b>Хлороформ</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>1:1</b>	<b>CF<sub>3</sub>COOH</b>	<b>78</b>
Хлороформ	20	48	1:1	CF <sub>3</sub> COOH	76
Хлороформ	20	24	1:1	Et <sub>3</sub> N	76

По результатам оптимизации установлено, что из протестированных нами растворителей (хлороформ, толуол, ацетонитрил, ТГФ, диоксан, этилацетат) наилучшие результаты дает хлороформ. Использование как кислотного, так и основного катализа (трифторуксусная кислота, триэтиламин), позволяет несколько увеличить выход соединения **19а**. Взаимодействие пирролдиона **2с** с 3-(фениламино)-1*H*-инден-1-оном **18а** в стехиометрическом (1:2) соотношении приводит к уменьшению выхода соединения **19а**, вследствие протекания побочной реакции пирролдиона с образующимся анилином. Таким образом, нами выбраны следующие условия для проведения синтеза: выдерживание в хлороформе при комнатной температуре в течение 24 ч с добавлением 10%-мольн. трифторуксусной кислоты.

При взаимодействии 4,5-добензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2а-с** и 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **4а,б** с *N*-арилзамещенными 1*H*-инден-1-онами **18а-с** в оптимальных условиях в течение 1–2 суток (контроль ВЭЖХ-МС) образуются 4'-бензоил-10*H*-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионы **19а-г** (Схема **2.18**), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **19ф** [88].



**2:**  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**a**),  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**b**),  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$  (**c**);  
**4:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**a**),  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$  (**b**); **18:**  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (**a**);  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**b**);  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$  (**c**).  
**19, 20:**  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (**a**);  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (**b**);  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  
 $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$  (**c**);  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**d**);  $\text{R}^1 = \text{COPh}$ ,  
 $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**e**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$  (**f**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$ ,  
 $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$  (**g**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (**h**).

### Схема 2.18

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **19a-h** является дублет двух ароматических протонов  $\text{C}^4\text{H}$  и  $\text{C}^6\text{H}$  (5.56–5.69 м.д.). Смещение сигналов данных ароматических протонов в сильное поле происходит в результате их участия в СН-π взаимодействии с арильным заместителем при  $\text{N}^5$ .

Наиболее характерными в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР являются сигнал спироуглеродного атома (48.8–59.2 м.д.), а также сигналы атомов углерода лактамной и кетонных карбонильных групп (178.0–193.2 м.д.).

Общий вид молекулы **19f** представлен на рисунке 8.

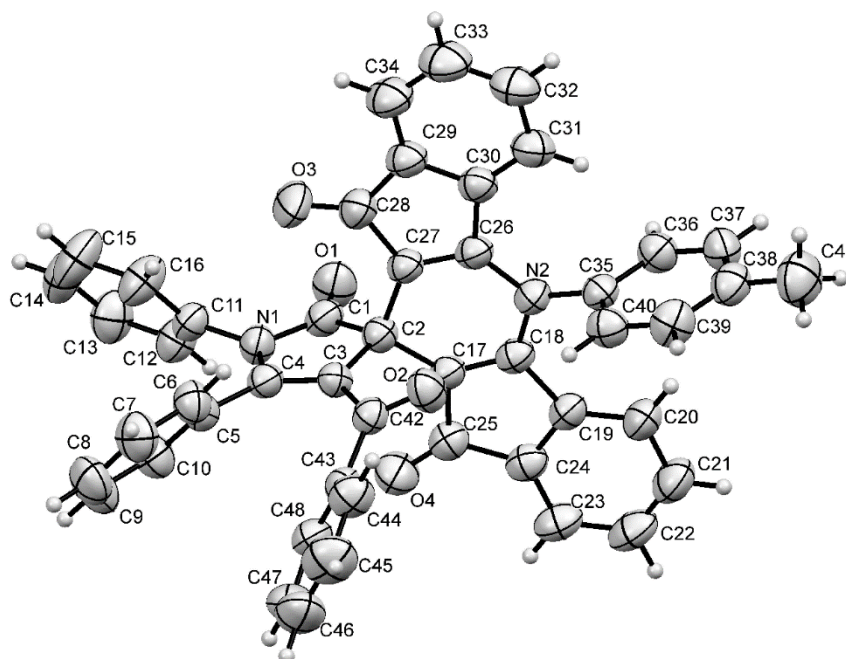


Рисунок 8. Молекулярная структура 4'-бензоил-5-(4-толил)-1',5'-дифенил-10Н-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'Н,5Н)-триона (**19f**) по данным РСА.

Образование соединений **19a-h** происходит, по-видимому, вследствие первоначальной конденсации группы  $\beta$ -СН енаминофрагмента енаминов **18a-c** с кетонной карбонильной группой в положении 3 пирролдионов **2a-c**, **4a,b** и образования промежуточных пирролонов **20a-h** с последующим последовательным нуклеофильным присоединением группы  $\beta$ -СН и группы NH енаминофрагмента второй молекулы енаминов **18a-c** к атому углерода в положении 3 и иминогруппе пирролонов **20a-h** соответственно и отщепления ариламина (Схема 2.18).

Отличие реакции пирролдионов с аминопиразолами от реакции с аминоинденонами, вероятно, можно объяснить тем, что вначале происходит образование различных продуктов присоединения соответственно по атомам С<sup>3</sup> и С<sup>5</sup>. Продукты присоединения по С<sup>5</sup> не имеют возможности стабилизироваться (схема 1.48) – из-за отсутствия первичной группы NH<sub>2</sub> не происходит необратимого отщепления воды (при атаке на ароматическую группу).

Стабилизация продуктов присоединения к атому C<sup>3</sup> возможна и приводит к образованию вышеописанных 10*H*-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионов **19a-h**.

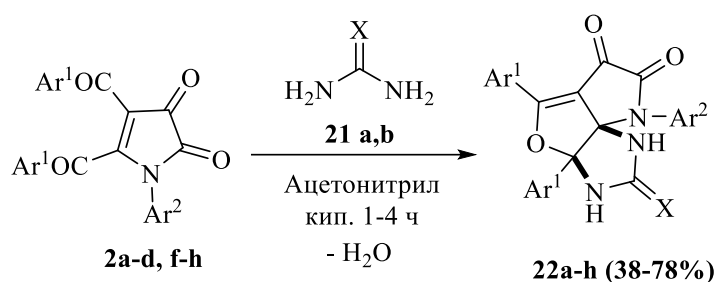
### ***2.8. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с мочевиной и тиомочевиной***

В литературе отмечено несколько классов новых интересных для медицинской химии молекул, содержащих в своем составе  $\gamma$ -лактамный фрагмент. Например, аматаспирамиды, которые проявляют выраженную противомикробную и антипролиферативную активность [89]; производные [1,2]дитиоло[4,3-*b*]пиррол-5(4*H*)-она, оказавшиеся перспективным классом бактерицидных агентов по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также к некоторым штаммам, выработавшим резистентность к рафамицину и метициллину [90]; производные виолацеина, проявляющие выраженную цитотоксическую и антимикробную активности в отношении золотистого стафилококка и других грамположительных штаммов [91-93]; производные 1,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,7-диона, обладающие выраженной противораковой активностью в отношении лейкемии [94].

Ранее описаны реакции 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с различными мочевиной [43-45], приводящие к образованию 1,7-диазаспиро[4.4]нонанов, содержащих спиро  $\gamma$ -лактамный фрагмент. Реакции 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов с мочевиной не изучены, кроме того отсутствие сложноэфирных групп делает вышеописанную схему реакции (схемы **1.23-1.24**) невозможной.

При кипячении пирролдионов **2a-d,f-h** с мочевиной **21a** или тиомочевиной **21b** в ацетонитриле в течение 1-4 ч получены замещенные пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолы **22a-h** (Схема **2.19**), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **22e**.





**2:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph (**a**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**f**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**g**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = Ph (**h**); **21:** X = O (**a**), X = S (**b**); **22:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph, X = O (**a**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, X = O (**b**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, X = O (**c**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, X = O (**d**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, X = S (**e**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, X = O (**f**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, X = O (**g**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = Ph, X = O (**h**).

### Схема 2.19

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **22a-h** является сигнал группы N<sup>1</sup>H имидазольного фрагмента (8.99-10.81 м.д.)

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигнал спироуглеродного атома (83.0-89.4 м.д.), а также сигналы атомов углерода лактамной и карбамидной карбонильных групп (164.0-164.9 м.д.).

Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H отсутствуют сигналы протонов N<sup>3</sup>H, C<sup>8</sup>OH (или C<sup>9</sup>=C-OH); а в спектрах <sup>13</sup>C – сигналы атомов углерода C<sup>4</sup>=N, C<sup>9</sup>-C=O, C<sup>8</sup>OH из-за равновесия между двумя формами **22** и **23** (Схема 2.20).

Общий вид молекулы (**22e**) представлен на рисунке 9.

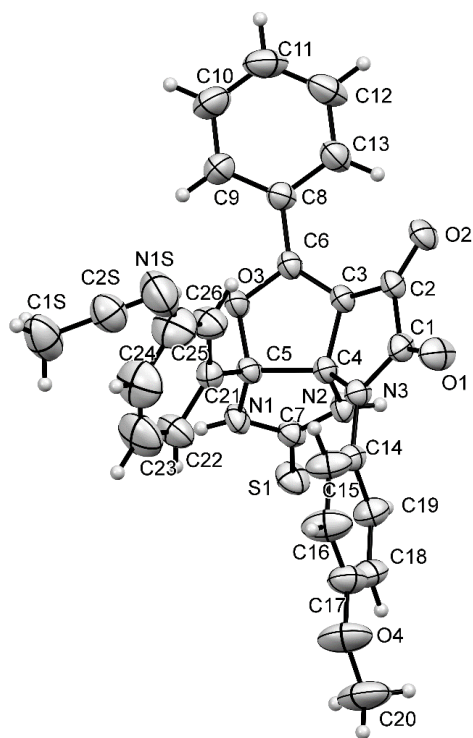
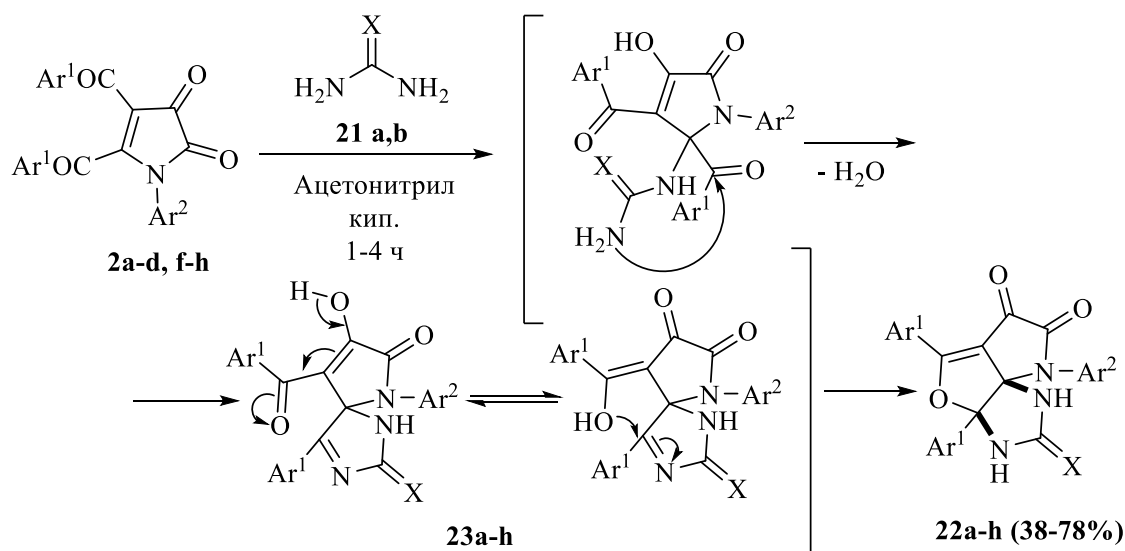


Рисунок 9. Молекулярная структура 8-(4-метоксифенил)-3а,5-дифенил-2-тиоксо-1,2,3,3а-тетрагидро-6Н-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8Н)-диона **22e** по данным РСА.

Образование соединений **22a-h** происходит, по-видимому, вследствие двух последовательных нуклеофильных атак аминогруппами мочевины (тиомочевины) атома C<sup>5</sup> и карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 5 пирролдионового цикла. Дальнейшая атака гидроксигруппой заместителя в положении 4, образующейся в результате [1,5]-прототропного сдвига, иминогруппы имидазольного цикла приводит к замыканию фуранового цикла (Схема 2.20).



Важно отметить, что соединения **22** в кристаллическом состоянии могут существовать в форме пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов (**22e**, рисунок 9) при кристаллизации из ацетонитрила и в форме 1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дионов (**23f**, рисунок 10) при кристаллизации из метанола. В растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> и метанола-*d*<sub>4</sub> наблюдается равновесие с преобладанием открытой формы.

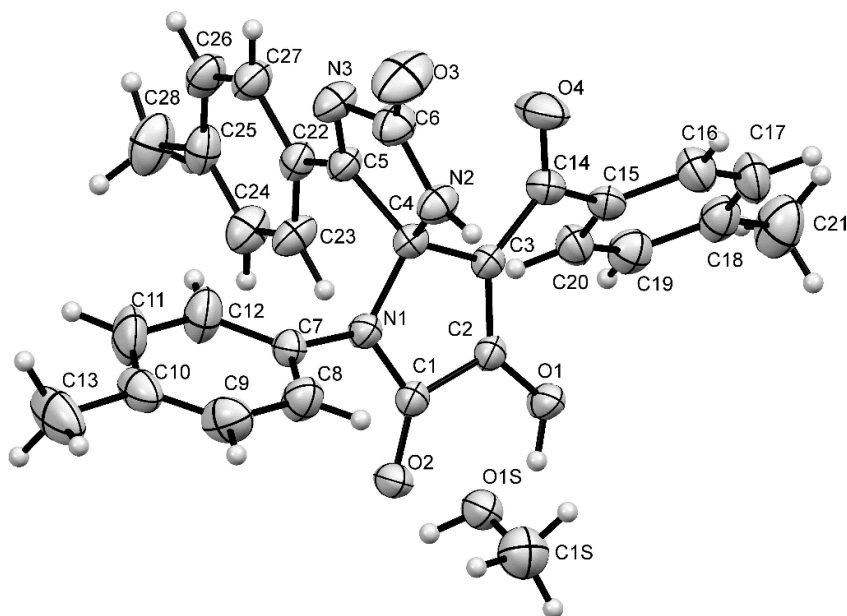
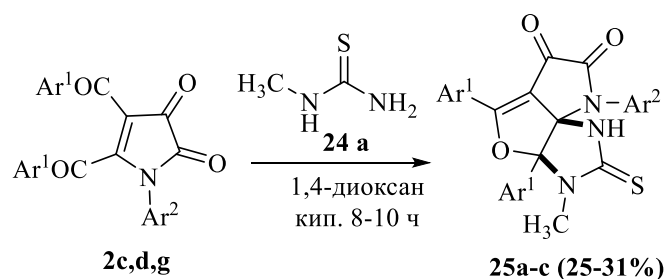


Рисунок 10. Молекулярная структура 9-толуоил-8-гидрокси-4,6-ди(*n*-толил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дионона **23f** по данным РСА

## 2.9. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с *N*-метилтиомочевинной

С целью расширения границ применимости данного метода нами были предприняты попытки вовлечь в это взаимодействие моно- и дизамещенные мочевины. При кипячении пирролдионов **2c,d,g** с *N*-метилтиомочевинной **24a** в безводном 1,4-диоксане в течение 8-10 ч получены замещенные 3-метил-2-тиоксо-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8*H*)-дионы **25a-c** (Схема 2.21), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **25b**.



**2:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**g**);  
**25:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**a**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**b**), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**c**).

Схема 2.21

Наиболее характерным сигналом в спектрах ПМР для соединений **25a-c** является сигнал N<sup>1</sup>H группы имидазольного фрагмента (10.32-10.27 м.д.).

В спектрах <sup>13</sup>C ЯМР соединений **25a-c** (ввиду отсутствия равновесных форм) присутствует полный набор сигналов атомов углерода, в том числе сигналы углеродных атомов ароматических заместителей, характерный сигнал углеродного атома C<sup>8a</sup> (88.2-88.4 м.д.), а также сигналы атомов углерода карбонильных групп (162.1-183.2 м.д.).

Общий вид молекулы **25b** представлен на рисунке 11.

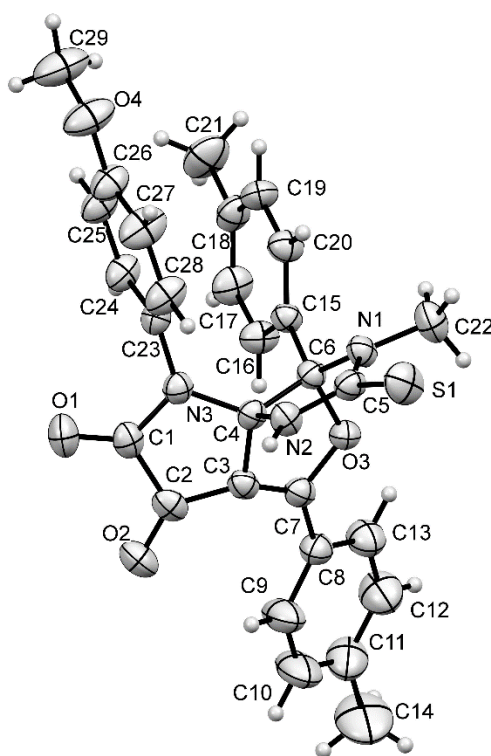
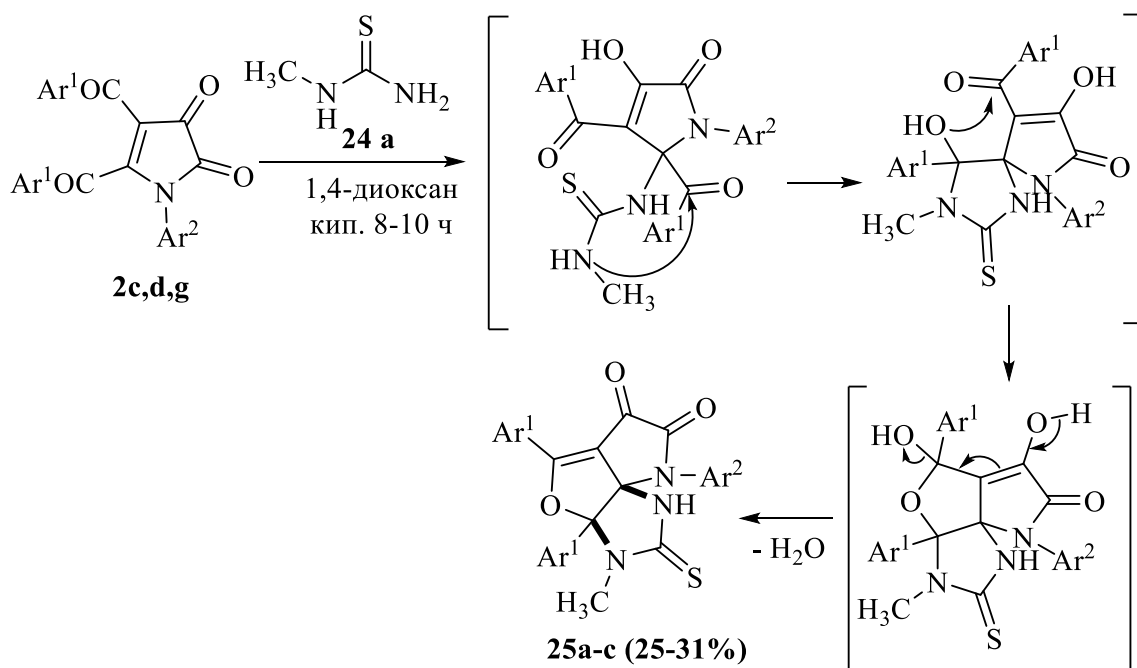


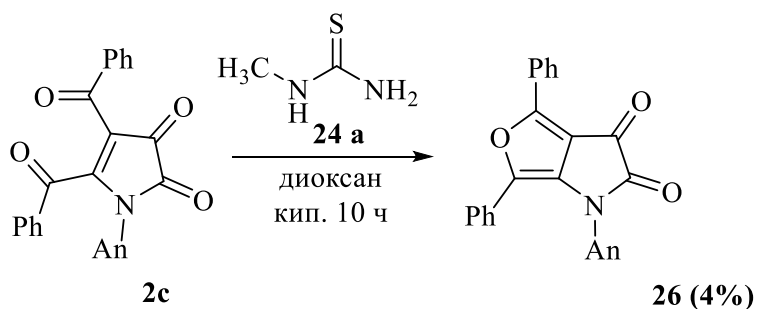
Рисунок 11. Молекулярная структура 3-метил-3а,5-ди(4-метилфенил)-8-(4-метоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,3а-тетрагидро-6Н-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8Н)-диона **25b** по данным РСА.

Образование соединений **25a-c** происходит по схеме отличной, от описанной ранее с мочевиной и тиомочевиной. По-видимому, первоначально происходит атака первичной аминогруппы метилтиомочевины **24a** атома углерода в пятом положении пирролдионного цикла. Дальнейшая циклизация происходит путем присоединения вторичной аминогруппы мочевины к атому углерода карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 5 пирролдионов, последующая атака образующейся полуаминальной группы ОН на атом углерода карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 4 пирролдионов приводит к образованию 6Н-пирроло[2',3':3,4]-фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1Н,8Н)-трионов **25a-c** (Схема 2.22).



В отличие от ранее приведенной схемы (Схема 2.20) в настоящем случае в растворе и в кристаллической структуре не наблюдается двух форм продуктов **25a-c** (подтверждено РСА и спектроскопией ЯМР), то есть стабилизация продуктов путем отщепления воды происходит только на последней стадии.

Анализ реакционной массы после кипячения пирролдiona **2c** с метилтиомочевинной методом ВЭЖХ-МС показал наличие кроме основного продукта **25c** трех других изомерных продуктов (до ~5% каждого), а также продукта гидрирования и последующей дегидратации (до ~10%) – 1-(4-метоксифенил)-4,6-дифенил-4,6-дигидро-1*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-2,3-диона **26**, выделенного с выходом 4% путем дробной кристаллизации (Схема 2.23), структура которого подтверждена РСА.



Соединение **26** представляет собой красное кристаллическое вещество с температурой плавления 262-264°C, растворимое в ДМСО, труднорастворимое в ацетоне и толуоле и нерастворимое в других обычных органических растворителях.

Общий вид молекулы **26** представлен на рисунке 12.

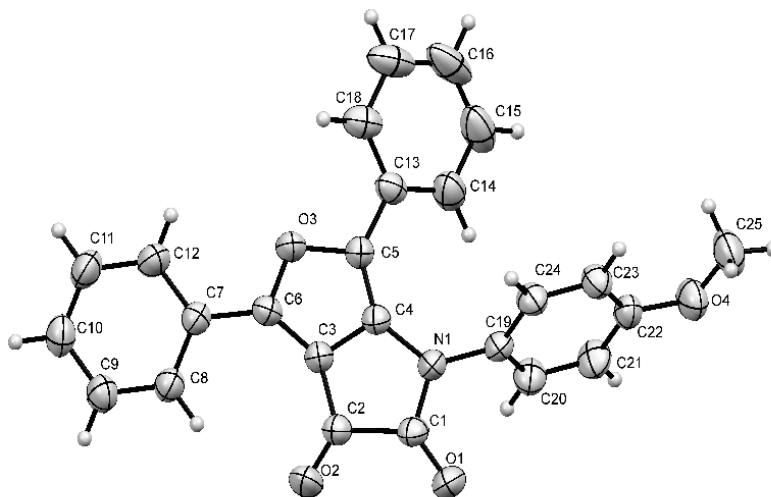
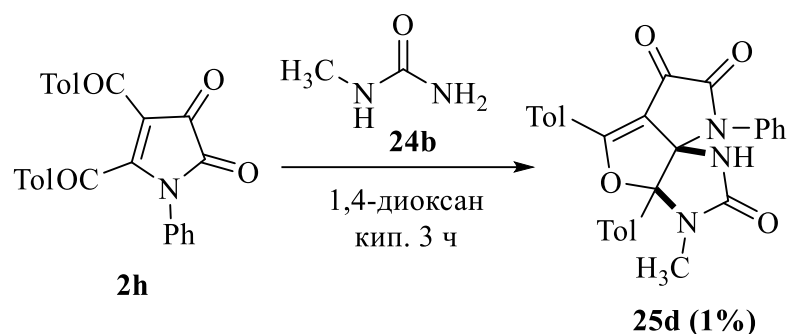


Рисунок 12. Молекулярная структура 1-(4-метоксифенил)-4,6-дифенил-4,6-дигидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-2,3-диона **26** по данным РСА.

### 2.10. Исследование взаимодействия 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с N-метилмочевинной

При кипячении пирролдиона **2h** с метилмочевинной **24b** в безводном 1,4-диоксане в течение 2 ч на хроматограмме наблюдается соответствующий (3aS\*,8aS\*)-3-метил-3,3a-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]-фуоро[2,3-d]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион **25d** в следовом количестве (~1% по данным ВЭЖХ) (Схема 2.24).



**Схема 2.24**

С целью подбора наилучших условий проведения синтеза нами исследовано влияние таких параметров, как растворитель, температура, время выдерживания, катализатор (таблица 5).

**Таблица 5.**

*Оптимизация условий получения соединения 25d (\* по данным ВЭЖХ)*

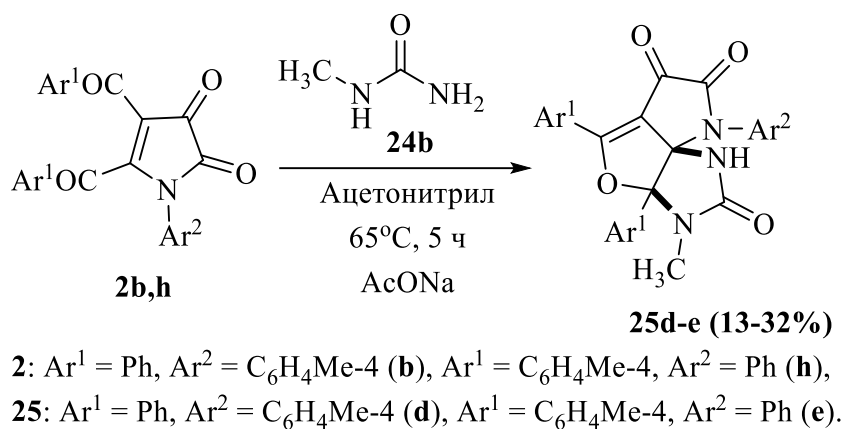
Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Катализатор, 10% мольн.	Выход*, %
1,4-диоксан	105	3	-	след.
1,4-диоксан	65	3	-	17
1,2-ДХЭ	65	14	-	20
1,2-ДХЭ	65	72	-	20
Ацетонитрил	65	5	-	20
Ацетонитрил	65	24	-	23
Ацетонитрил	65	5	CH <sub>3</sub> COOH	44
Ацетонитрил	65	5	CF <sub>3</sub> COOH	40
<b><u>Ацетонитрил</u></b>	<b><u>65</u></b>	<b><u>5</u></b>	<b><u>CH<sub>3</sub>COONa</u></b>	<b><u>47</u></b>

Оптимизация условий синтеза соединения **25d** показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является ацетонитрил, а выдерживание при температуре 65°C в течение 5 ч с добавлением 10%-мольн. ацетата натрия наиболее эффективно.

При выдерживании исходных пирролдионов **2b,h** с метилмочевинной **24b** в безводном ацетонитриле при 65°C с добавкой ацетата натрия в качестве



катализатора в течение 4-5 ч нами получены соответствующие замещенные (3a*S*\*,8a*S*\*)-3-метил-6*H*-пиррол[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионы **25d,e** (Схема 2.25).



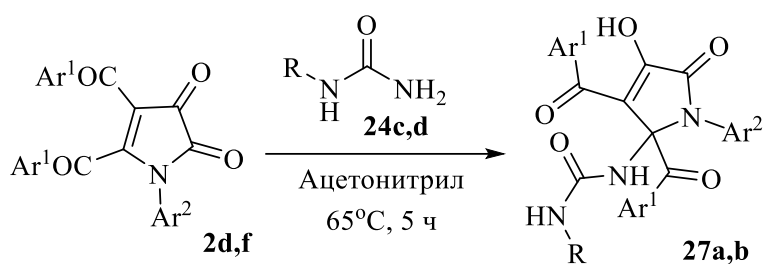
**Схема 2.25**

Наиболее характерным сигналом в спектрах ПМР для соединений **25d,e** является сигнал группы N<sup>1</sup>H имидазольного фрагмента (7.15-7.25 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигнал углеродного атома C<sup>8a</sup> (85.4-85.5 м.д.), а также сигналы атомов углерода карбонильных групп (158.9-174.5 м.д.).

Схема образования соединений **25d,e** аналогична ранее описанной с метилтиомочевинной (Схема 2.22).

Замена метилмочевины на фенилмочевину **24c** или бензилмочевину **24d** в реакции с 4,5-диаройлзамещенными пирролдионами в описанных условиях приводит лишь к образованию продуктов присоединения первичной аминогруппы мочевины к атому C<sup>5</sup> пирролдионов **2d,f** (Схема 2.26) – соединениям **27a,b**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **27a**.



**2**: Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**); Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**f**); **24**: R=Ph (**c**), R=Bn (**d**);  
**27**: Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R=Ph (**a**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, R=Bn (**b**).

**Схема 2.26**

Соединения **27a,b** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с температурами разложения 146°C и 120°C (при этом в капилляре появляется оранжевая окраска исходного пирролдиона). Вещества **27a,b** растворимы в ДМСО и нерастворимы в других обычных органических растворителях.

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **27a,b** являются синглеты двух групп NH фрагмента мочевины (9.12-12.31 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигнал атома углерода C<sup>5</sup> (66.8-79.4 м.д.), а также сигналы атомов углерода карбонильных групп (162.0-192.3 м.д.).

Общий вид молекулы **27a** представлен на рисунке 13.

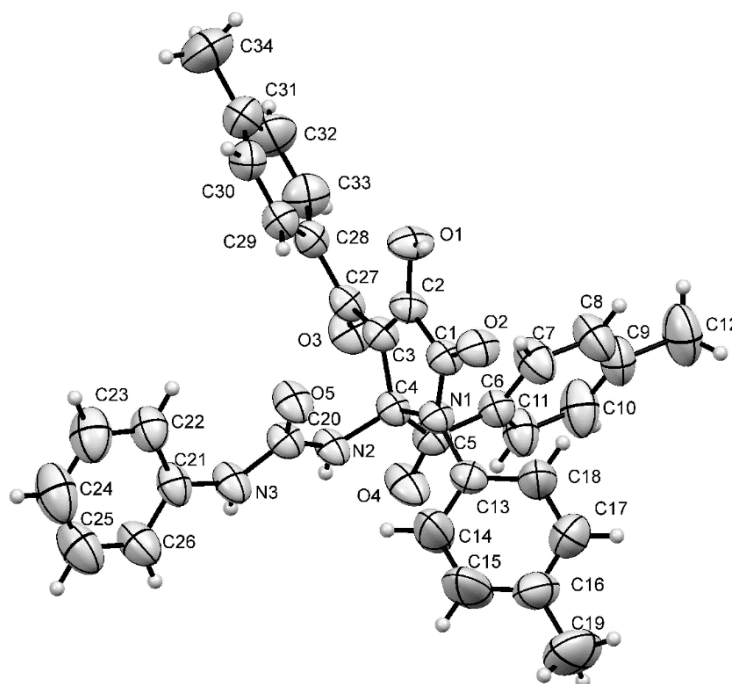


Рисунок 13. Молекулярная структура 1-(4-гидрокси-2,3-ди(4-метилбензоил)-5-оксо-1-(4-толил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-3-фенилмочевины **27a** согласно данным РСА.

### 2.11. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с *N,N'*-диметилмочевинной

При кипячении пирролдиона **2a** с *N,N'*-диметилмочевинной **28** в безводном 1,4-диоксане в течение 4 ч по аналогичной схеме получен (3a*S*\*,8a*S*\*)-3,3a-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]-фууро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион **29a** с выходом 51% (по данным ВЭЖХ) (Схема 2.27).

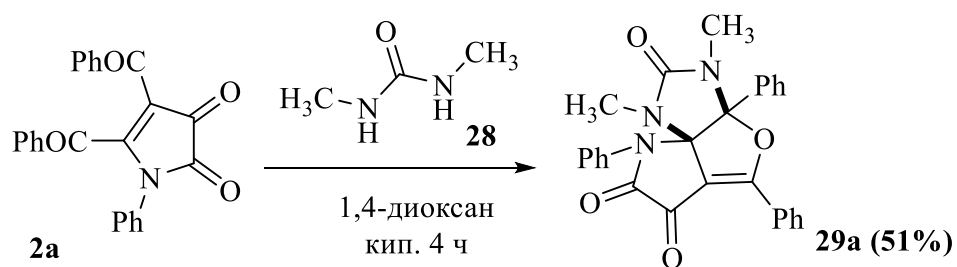


Схема 2.27

С целью подбора наилучших условий проведения синтеза нами исследовано влияние таких параметров, как растворитель, температура, время выдерживания (таблица 6).

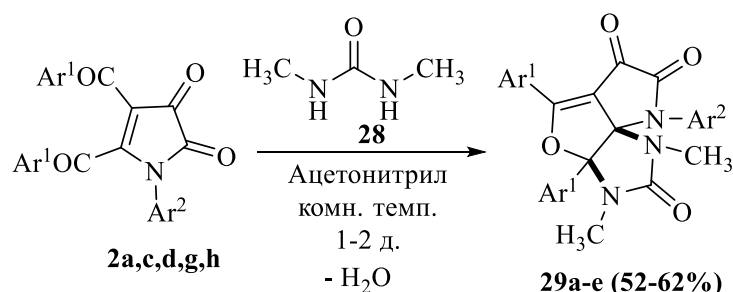
Таблица 6.

Оптимизация условий получения соединений **29a** (\* По данным ВЭЖХ)

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход*, %
1,2-ДХЭ	20	24	76
<b>Ацетонитрил</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>86</b>
<b>Ацетонитрил</b>	<b>20</b>	<b>48</b>	<b>88</b>
ДХМ	40	8	74
Этилацетат	80	3	62
1,2-ДХЭ	80	3	77
ДМФА	80	3	48
<u>Ацетонитрил</u>	<u>80</u>	<u>3</u>	<u>78</u>
Диоксан	100	3	59
Толуол	100	3	64

Оптимизация показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является ацетонитрил, а выдерживание при комнатной температуре не менее 24 ч наиболее эффективно.

При перемешивании исходных пирролдионов **2a,c,d,f,g** с *N,N'*-диметилмочевинной **28** в безводном ацетонитриле в течение 1-2 суток получены замещенные (3a*S*\*,8a*S*\*)-3,3a-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]-фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионы **29a-e** (Схема 2.28), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **29e**.



**2:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph (**a**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**c**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**d**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = Ph (**f**); Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**g**); **29:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph (**a**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**b**), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = Ph (**c**); Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**d**); Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**e**).

Схема 2.28

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **29a-e** являются синглеты метильных групп фрагмента диметилмочевины (2.88-3.11 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР являются сигнал углеродного атома  $\text{C}^{\delta a}$  (88.3-87.1 м.д.), а также сигналы атомов углерода карбонильных групп (162.3-174.0 м.д.).

Общий вид молекулы **29e** представлен на рисунке 14.

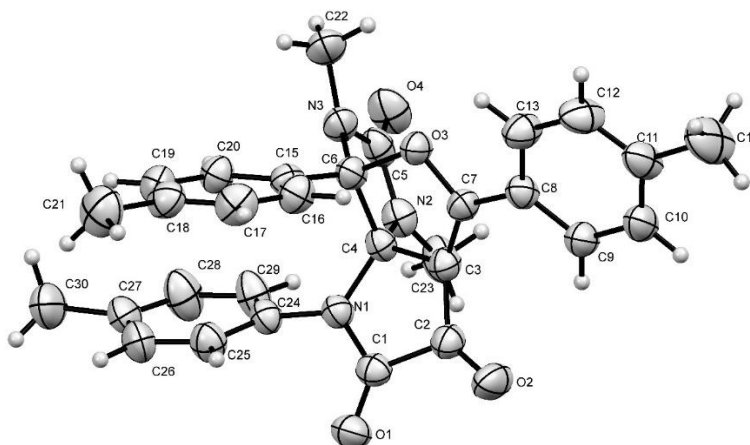


Рисунок 14. Молекулярная структура 1,3-диметил-3а,5,8-три-(*n*-толил)-3,3а-дигидро-6Н-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1Н,8Н)-триона **29e** согласно данным РСА.

Образование соединений **29a-e** происходит, по-видимому, по аналогичной схеме – вследствие нуклеофильной атаки аминогруппы диметилмочевины атома углерода в пятом положении пирролдионного цикла. Дальнейшая циклизация соединений происходит путем присоединения аминогруппы мочевины к атому углерода карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 5 пирролдиона, а последующая атака образующейся группы ОН на атом углерода карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 4 пирролдиона приводит к образованию пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1Н,8Н)-трионов **29a-e** (Схема 2.29).

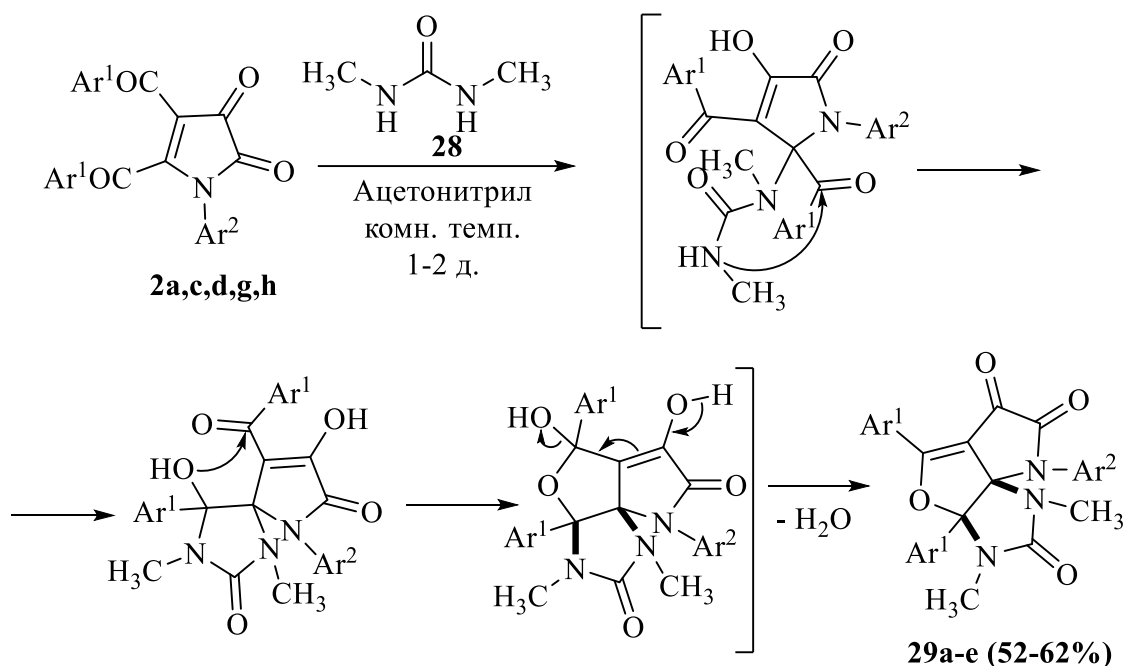
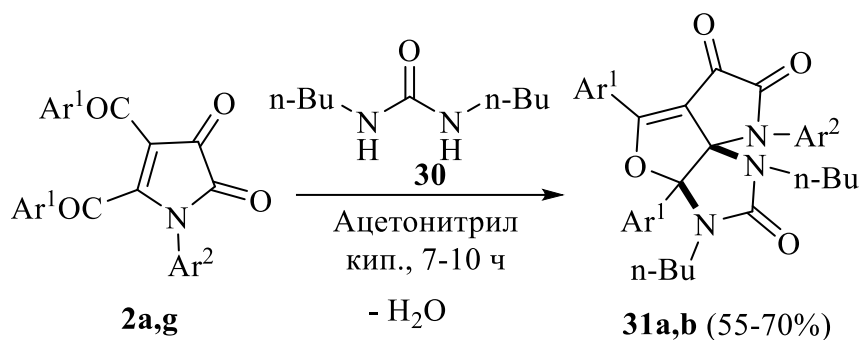


Схема 2.29

Более высокие выходы и заметно более мягкие условия проведения реакции можно объяснить увеличением нуклеофильности аминогрупп *N,N'*-диметилмочевины по сравнению с моно- и незамещенными мочевины.

### 2.12. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с *N,N'*-дибутилмочевинной

При кипячении пирролдионов **2a,g** с *N,N'*-дибутилмочевинной **30** в безводном ацетонитриле в течение 7-10 ч получены замещенные (3aS\*,8aS\*)-3,3a-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]-фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионы **31a,b** (Схема 2.30), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **31a**.



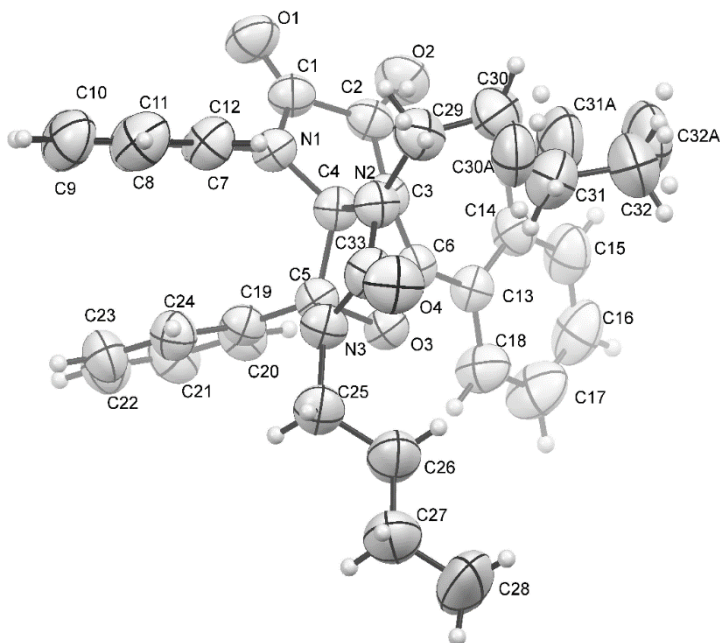
**2:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph (**a**); Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**g**);  
**31:** Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = Ph (**a**); Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**b**);

### Схема 2.30

Наиболее характерными в спектрах ПМР для соединений **31a,b** являются сигналы протонов бутильных групп фрагмента дибутилмочевины (0.81-3.82 м.д).

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигнал углеродного атома C<sup>8a</sup> (88.2–88.4 м.д.), а также сигналы атомов углерода карбонильных групп (162.6–173.9 м.д).

Общий вид молекулы **31a** представлен на рисунке 15.



*Рисунок 15. Молекулярная структура 1,3-дибутил-3a,5,8-три-(*n*-толил)-3,3a-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1H,8H)-триона **31a** согласно данным РСА*

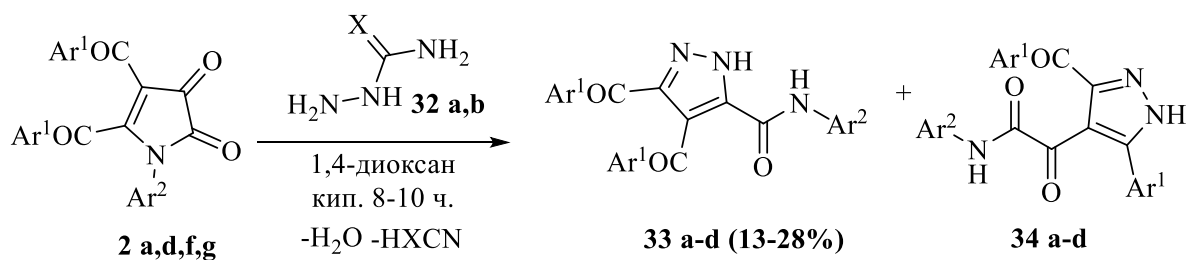
Описанные реакции пирролдионов с различными мочевидами интересны тем, что позволяют получать сложные трициклические системы *6H*-пирроло[2',3':3,4]-фууро[2,3-*d*]имидазола, способов получения которых ранее не было описано. Некоторые из этих соединений обладают противомикробной, противотуберкулезной и антиоксидантной активностью (Таблицы 8-10).

### ***2.12. Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом***

Семикарбазид и тиосемикарбазид одновременно сочетают в себе фрагмент гидразина и мочевины, поэтому в реакциях можно ожидать образования продуктов как 1,2-, 1,3-, или 1,4-*N,N*-бинуклеофильной атаки [16-23]. Таким образом, можно варьировать реакционные направления в зависимости от условий проведения реакции.

Установлено, что при кипячении пирролдионов **2a,d,f,g** и тиосемикарбазиды **32a** в безводном 1,4-диоксане в течение 8-10 ч образуются замещенные *N*-арил-1*H*-пиразол-5-карбоксамиды **33a-d**, и, в качестве минорных, изомерные 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-2-оксо-*N*-арилацетамиды **34a-d** (Схема 2.31). Образование пиразолов **34a-d** зафиксировано методом ВЭЖХ-МС, соотношение количеств соединений **33** и **34** составляет ~3:1. Использование в данной реакции семикарбазиды **32b** также приводит к образованию соединения **33b** [95].





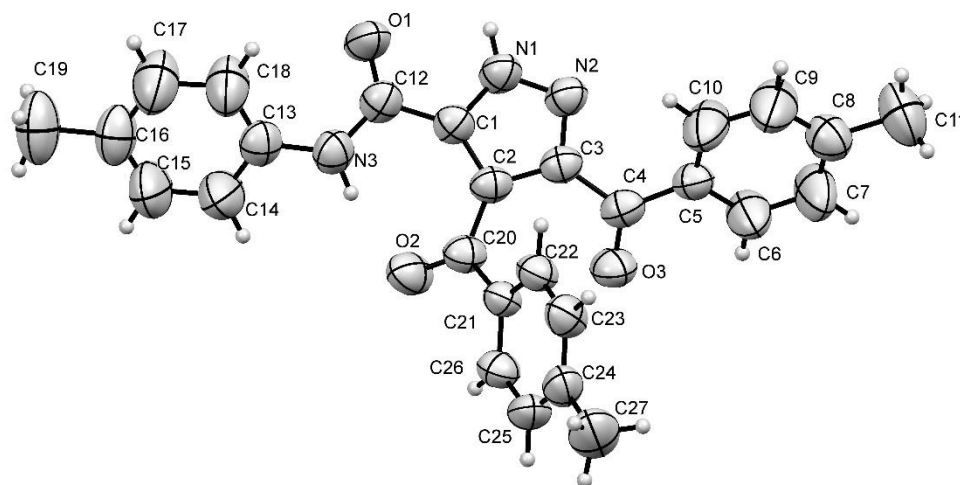
2: Ar<sub>1</sub> = Ph, Ar<sub>2</sub> = Ph (a), Ar<sub>1</sub> = Ph, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (d), Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (f), Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (g); 32: X = S (a), O (b); 33, 34: Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (a), Ar<sub>1</sub> = Ph, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (b), Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (c), Ar<sub>1</sub> = Ph, Ar<sub>2</sub> = Ph (d).

### Схема 2.31

Наиболее характерным сигналом в спектрах ПМР для растворов соединений **33a-d** является синглет протона группы  $\text{NHCOAr}$  в области 10.91-11.01 м.д.

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигналы атомов углерода амидной и кетонных карбонильных групп (155.9-194.0 м.д.).

Общий вид молекулы **33c** показан на рисунке 16.



*Рисунок 16. Молекулярная структура 3,4-ди(4-метилбензоил)-N-(4-толил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксамида (33c) согласно данным РСА.*

Образование соединений **33a-d** и **34a-d** происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы  $\text{NH}_2$  гидразинового фрагмента реагента к атому С<sup>5</sup> пирролдиона, раскрытия пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> и нуклеофильной атаки вторичной аминогруппой

реагента атома углерода кетонной карбонильной группы 1,2-дикарбонильного фрагмента или атома углерода аромильной группы (Схема 2.32). Реакция сопровождается отщеплением карбоксамидной или тиокарбоксамидной группы, вероятно, в виде циановой или тиоциановой кислот, что характерно для реакций термического разложения мочевины и ее производных [96-97].

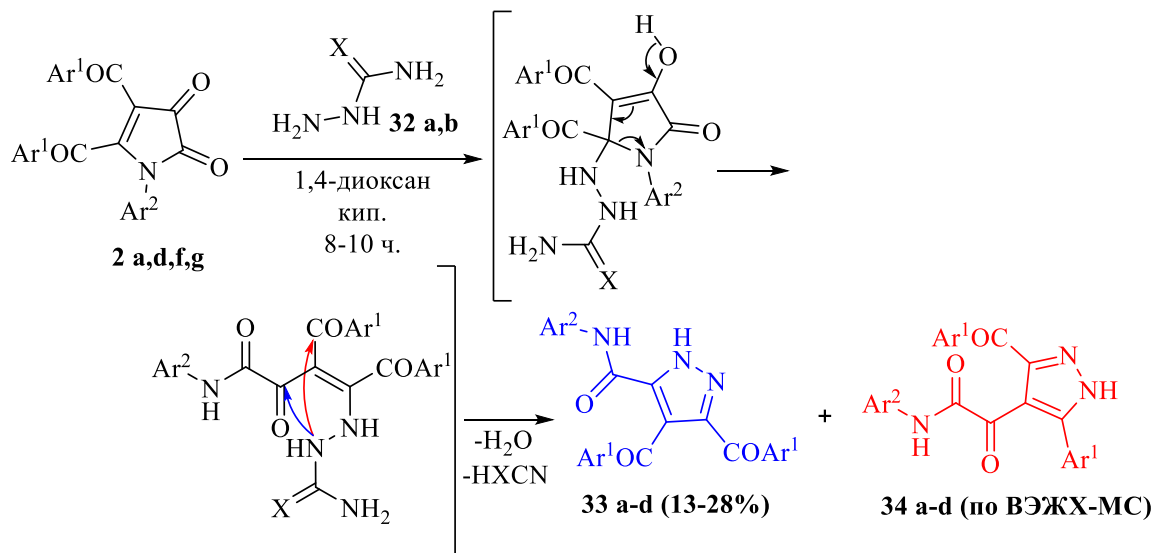
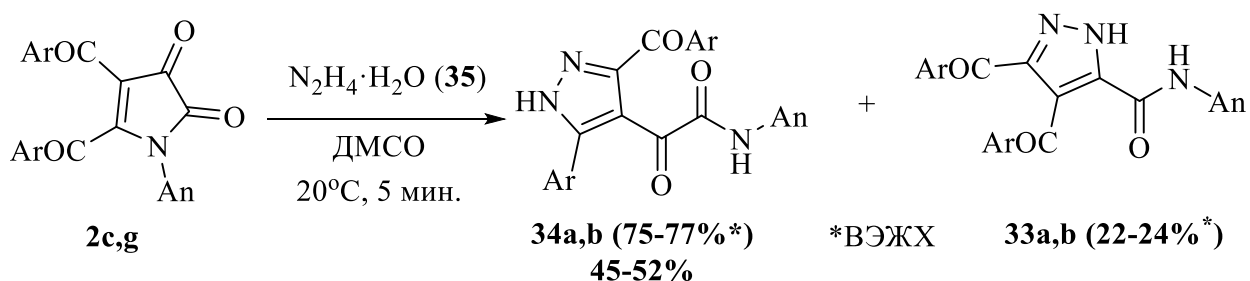


Схема 2.32

Выделить изомерные пиразолы **34a,b** удастся при реакции пирролдионов **2c,g** с гидразин-гидратом **35** в ДМСО при 20°C в течение 5 мин (Схема 2.33). Методом ВЭЖХ зафиксировано образование пиразолов **34a,b** в качестве основных, а региоизомерных пиразолов **33a,b** в качестве минорных продуктов. Структура пиразолов **34** подтверждена РСА на примере соединения **34a**.



2: Ar = Ph (c), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (g); 33,34: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (a), Ph (b)

Схема 2.33

Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР для соединений **34a,b** являются синглет протонов групп  $\text{NHCOAr}$  (8.70-8.75 м.д.), и уширенный синглет  $\text{N}^1\text{H}$  (10.39-11.34 м.д.).

Наиболее характерными в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР являются сигналы атомов углерода амидной и кетонных карбонильных групп (158.6-188.1 м.д.).

Общий вид молекулы **34a** показан на рисунке 17.

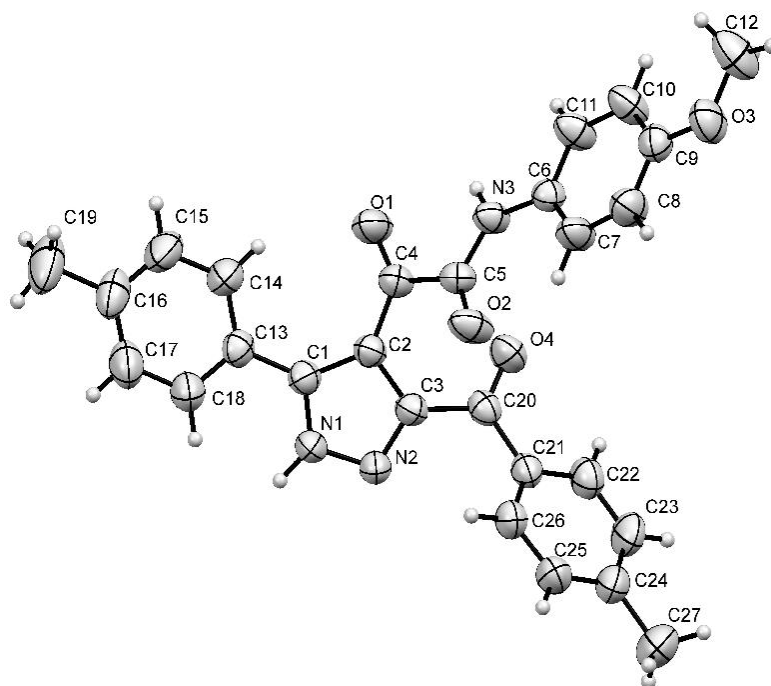


Рисунок 17. Молекулярная структура *N*-(4-метоксифенил)-2-(3-(4-метилбензоил)-5-(*p*-толил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-оксоацетамид **34a** согласно данным РСА

Дополнительно было установлено соотношение региоизомеров **33a** и **34a** в зависимости от условий синтеза (время и температура), и используемого реагента, содержащего гидразиновый фрагмент (таблица 7).

Таблица 7.

Соотношение пиразолов **33a** и **34a** в зависимости от температуры, растворителя и реагента

Реагент	Растворитель	Температура, °С	Время	Соотношение* <b>34a:33a</b> , %
$\text{N}_2\text{H}_4$	Диоксан	65	1 ч	77:22
$\text{N}_2\text{H}_4$	Диоксан	65	5 мин	75:25

Реагент	Растворитель	Температура, °С	Время	Соотношение* <b>34a:33a, %</b>
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Диоксан	40	5 мин	85:14
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Диоксан	20	5 мин	88:12
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	<u>ДМСО</u>	<u>20</u>	<u>5 мин</u>	<u>96:4</u>
Тиокарбогидразид	Диоксан	100	9 ч	50:50
<u>Тиосемикарбазид</u>	<u>Диоксан</u>	<u>100</u>	<u>9 ч</u>	<u>25:75</u>

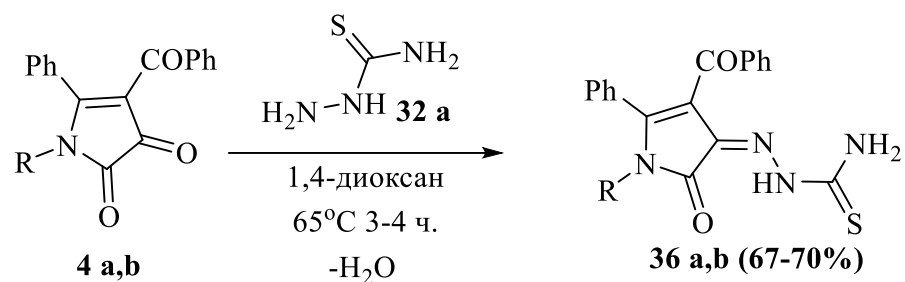
\* - по данным ВЭЖХ

При анализе полученных данных можно сделать вывод, что наиболее оптимальные условия получения региоизомера **33a** – кипячение с тиосемикарбазидом в диоксане в течение 9 ч, а региоизомера **34a** – перемешивание при комнатной температуре с гидразин-гидратом в ДМСО в течение 5 мин.

Описанное взаимодействие представляет собой удобный способ получения различных региоизомерных пиразолов путем варьирования одного из реагентов и условий проведения синтеза. Представители одного региоизомерного ряда обладают противотуберкулезной, а другого – противомикробной активностью.

### ***2.13. Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом***

Как и в случае с аминопиразолами, пониженная электрофильность атома углерода C<sup>5</sup> в молекуле 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-диона в сравнении с атомом углерода C<sup>5</sup> в молекуле 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-диона приводит к изменению направления первоначального присоединения. Так, при выдерживании пирролдионов **4a,b** с тиосемикарбазидом **32a** при 65°C в 1,4-диоксане образуются тиосемикарбазоны пирролдионов **36a,b** (Схема 2.34), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **36a**. Анализ реакционной массы методом ВЭЖХ показывает, что образование иных продуктов не происходит.

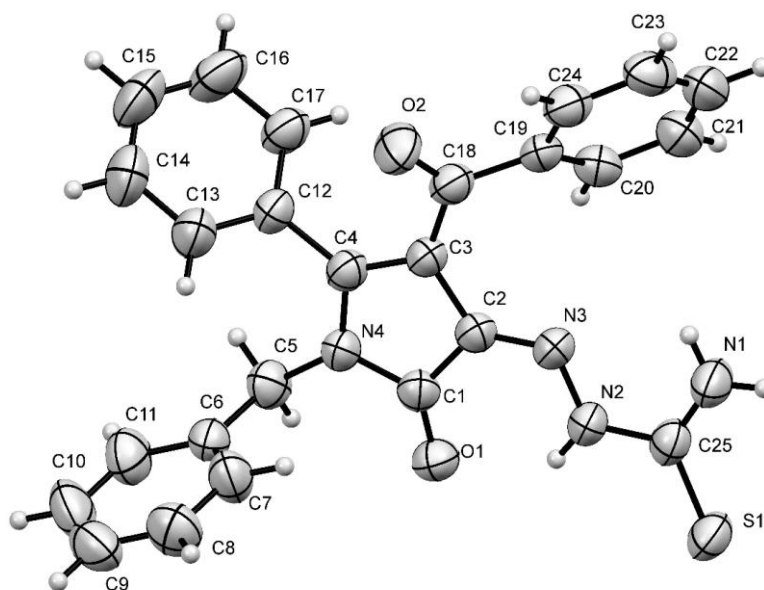


**4, 36:** R = Ph(a), CH<sub>2</sub>Ph(b)

**Схема 2.34**

Наиболее характерными в спектрах ПМР для соединений **36a,b** являются сигналы NH группы (12.22-12.55 м.д.) и CSNH<sub>2</sub> группы в виде двух синглетов в области 7.48-8.12 м.д. и 8.96-8.97 м.д.

Наиболее характерными в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР являются сигналы атомов углерода амидной карбонильной, тиокарбонильной, азометиновой групп и карбонильной группы бензоильного заместителя (152.8-193.8 м.д.). Общий вид молекулы **36b** показан на рисунке 18.



*Рисунок 18. Молекулярная структура (Z)-2-(1-бензил-4-бензоил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)гидразин-1-карботиоамида **36b** согласно данным РСА*

Выдерживание в аналогичных условиях пирролдiona **4b** с тиокарбогидразидом **37** приводит к образованию дизамещенного тиокарбогидразона **38** (Схема 2.35), структура которого подтверждена РСА.

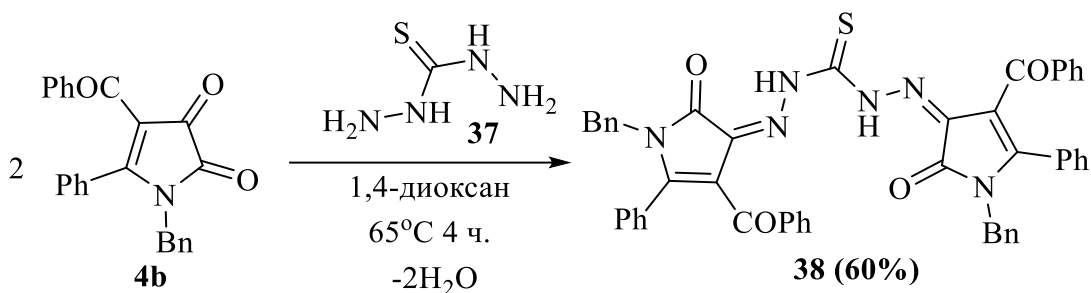


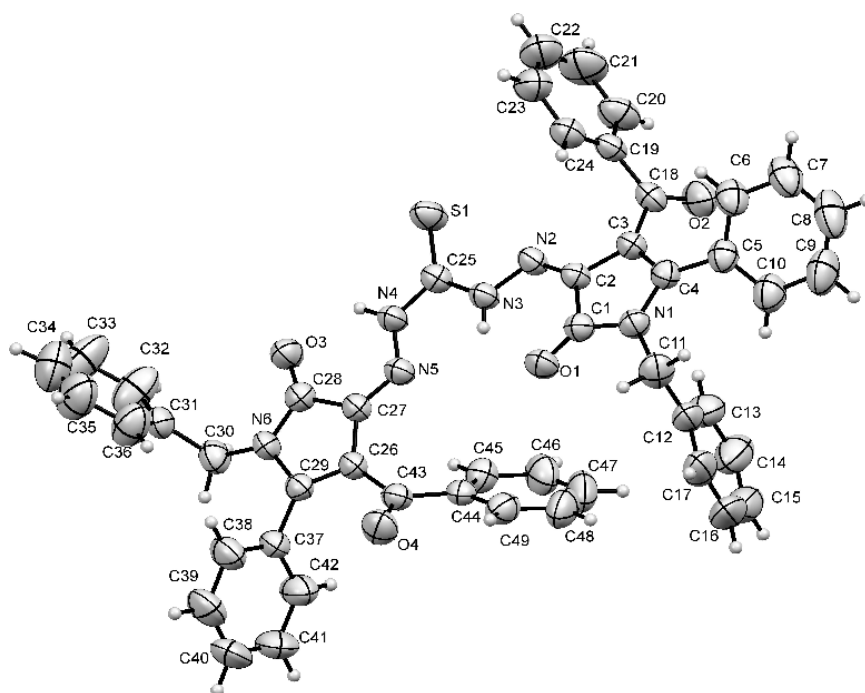
Схема 2.35

Хотелось бы отметить, что соотношение реагентов **37:4b** - 1:1 или 1:2 не приводит к различным продуктам (по данным ВЭЖХ). При недостатке пирролдiona на хроматограмме наблюдается пики исходного тиокарбогидразида **37** и соединения **38**.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **38** присутствуют характерные сигналы групп NH в виде двух синглетов в области 13.34-14.26 м.д.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **38** наблюдается удвоенный набор сигналов атомов углерода, кроме сигнала атома углерода тиокарбонильной группы (160.3 м.д.).

Общий вид молекулы **38** показан на рисунке 19.



*Рисунок 19. Молекулярная структура (Z)-N'-((Z)-4-бензоил-1-бензил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)-2-(4-бензоил-1-бензил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)гидразин-1-карботиогидразид **38** согласно данным РСА*

В ходе работы синтезированы соединения (ряд **9**), содержащие фрагмент пиразоло[3,4-*b*]пиридина, который входит в структуры соединений проявляющих противомикробную и фунгицидную активность [98, 99] (рисунок 20), а также эффективных ингибиторов сепиаптеринредуктазы [100] (рисунок 21).

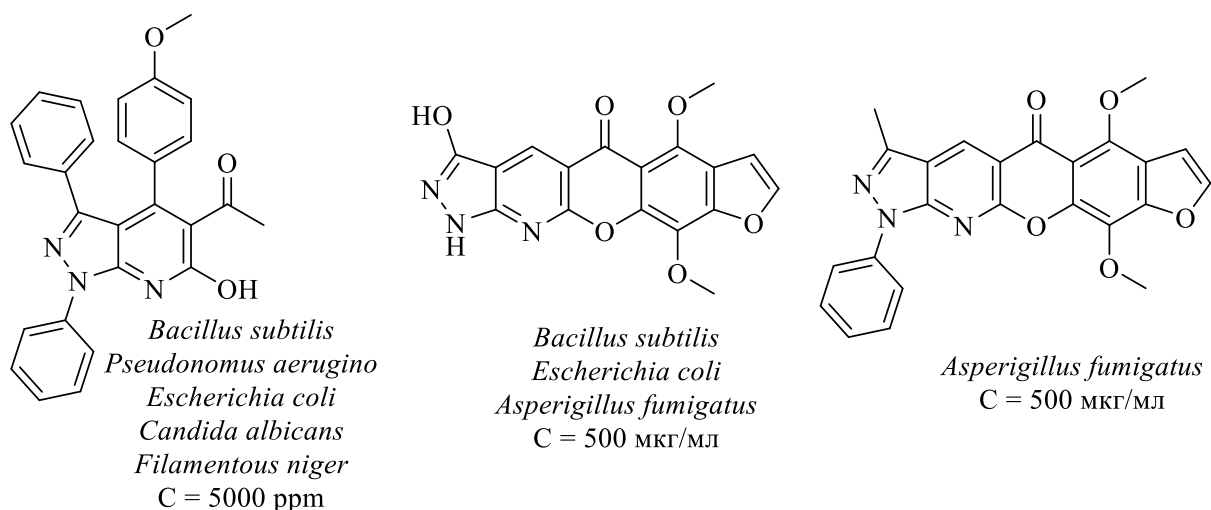


Рисунок 20. Биологически активные структуры ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридина, обладающие противомикробной активностью.

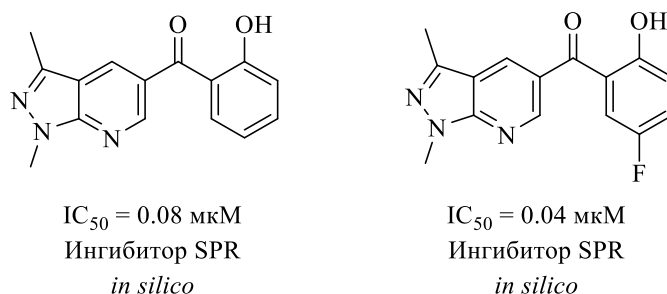


Рисунок 21. Биологически активные структуры ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридина, являющиеся ингибиторами септаптеринредуктазы.

Также синтезированы соединения, содержащие фуоро[2,3-*b*]пиридиновый фрагмент (ряд **14**), встречающийся в фуоро[2,3-*b*]хинолиновых алкалоидах, выделенных из растений *Rutaceae* [101] (рисунок 22). Кроме того, данный фрагмент входит в состав веществ, являющихся новыми селективными ингибиторами циклизависимых киназ [102] (рисунок 23).

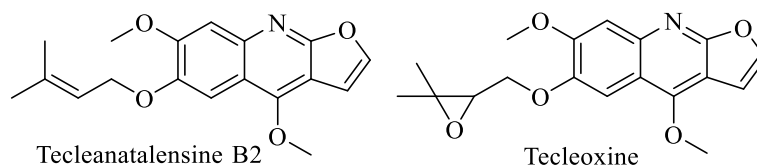
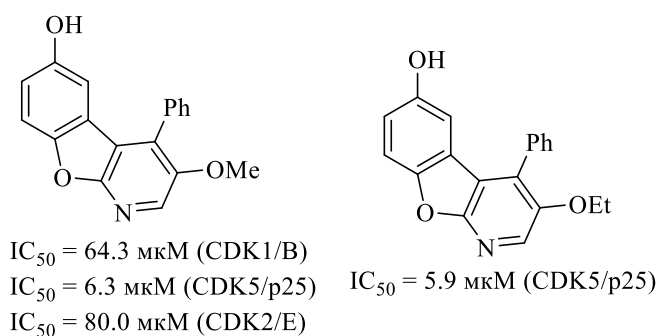


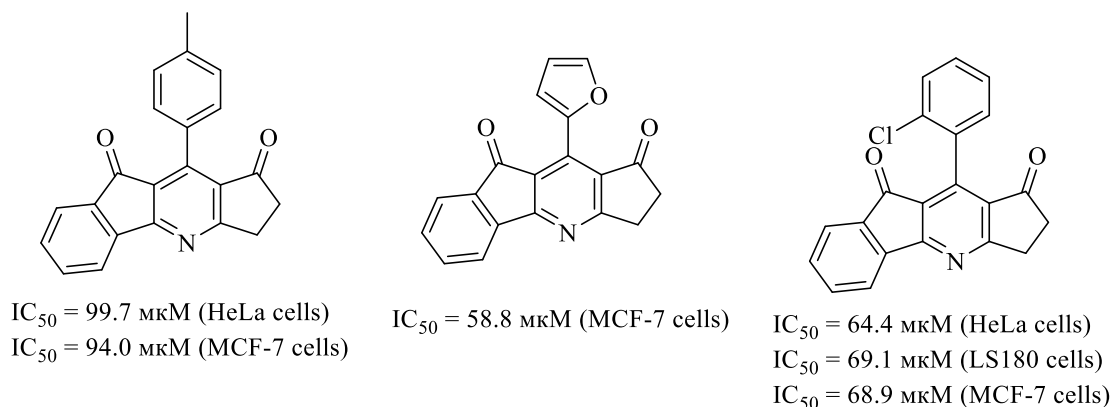
Рисунок 22. Алкалоиды ряда фуоро[2,3-*b*]хинолина.





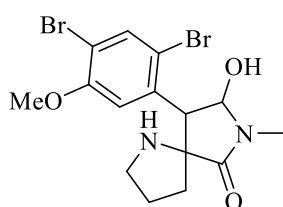
*Рисунок 23. Биологически активные структуры ряда фууро[2,3-*b*]пиридина, являющиеся ингибиторами циклизависимых киназ.*

Получены соединения, содержащие циклопента[*b*]пиридиновый фрагмент (ряд **16**). Представители этого класса соединений зачастую обладают противораковой активностью [103, 104] (рисунок 24).

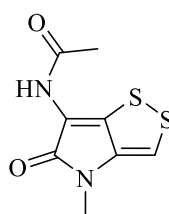


*Рисунок 24. Биологически активные структуры ряда циклопента[*b*]пиридина.*

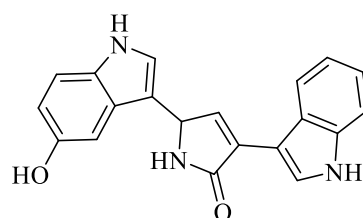
Соединения рядов **19, 22, 25, 27, 29, 31, 36, 38** содержат в своей структуре  $\gamma$ -лактамный фрагмент, который встречается в веществах, проявляющих противомикробную и антипролиферативную активность [89-94] (рисунок 25); соединения рядов **36** и **38** являются структурными аналогами производных изатинов, обладающих, например, противораковой активностью [105] (рисунок 26).



**Амагаспирамиды А, С, Е**  
 $IC_{50} = 29-63 \text{ мкМ}$  (HCT116)  
 $IC_{50} = 67-81 \text{ мкМ}$  (PC-3)  
 $IC_{50} = 48-64 \text{ мкМ}$  (MV4-11)  
 $IC_{50} = 5.8-15 \text{ мкМ}$  (MiaPaCa-2)

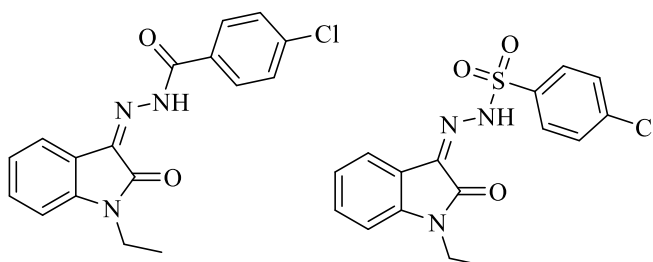


**Тиолутин**  
*Bacillus coagulans* (<0.2 мкМ)  
*Bacillus subtilis* (2 мкМ)  
*Microcoecus leteus* (<0.2 мкМ)  
*Staphylococcus aureus* (20 мкМ)



**Виолацин**  
*Staphylococcus aureus*  
6.25-25 мкМ

Рисунок 25. Биологически активные структуры, содержащие  $\gamma$ -лактамный фрагмент.



$IC_{50} = 0.018 \text{ мкМ}$ (HepG-2)	$IC_{50} = 6.05 \text{ мкМ}$ (HepG-2)
$IC_{50} = 0.0058 \text{ мкМ}$ (MCF-7)	$IC_{50} = 2.977 \text{ мкМ}$ (MCF-7)
$IC_{50} = 0.045 \text{ мкМ}$ (HCT 116)	$IC_{50} = 0.943 \text{ мкМ}$ (HCT 116)
$IC_{50} = 0.067 \text{ мкМ}$ (A549)	$IC_{50} = 0.683 \text{ мкМ}$ (A549)

Рисунок 26. Биологически активные структуры, содержащие оксиндольный фрагмент.

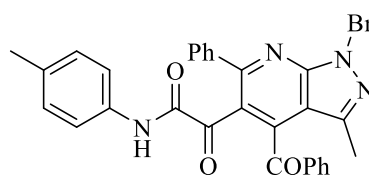
## Глава 3. Экспериментальная часть.

### 3.1. Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 100 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ГМДС. Полноту протекания реакций определяли методами ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, УФ детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector, масс-детектор Xevo TQD) и ВЭЖХ на приборе Hitachi Chromaster (колонка NUCLEODUR C18 Gravity column 3 мкм, 4×150 mm, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 1.5 мл/мин, УФ детектор Hitachi Chromaster 5430). Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Для колоночной хроматографии применяли Silicagel 60 (Acros Organics, 0.06–0.2 мм). Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK $\alpha$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [106]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [107] и уточнены полноматричным МНК по  $F_2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [108] с графическим интерфейсом OLEX2 [109] или WinGX [110]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*.

Исходные пирролдионы **2a-h**, **4a,b**, **6a-d** получены по известным методикам [45, 78-81] взаимодействием соответствующих енаминов **1a-h**, **3a,b**, **5a-d** с оксалилхлоридом. Остальные растворители и реагенты получены из коммерческих источников.

**2-(1-Бензил-4-бензоил-3-метил-6-фенил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-2-оксо-N-(4-толил)ацетамид (9a).** Раствор 1 ммоль

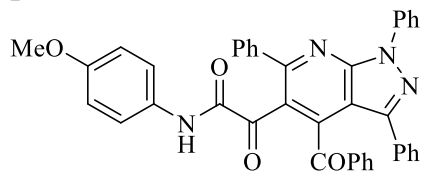


пирролдиона **2b** и 1 ммоль 5-амино-1-бензил-3-метилпиразола **7b** в 5 мл безводного 1,4-диоксана перемешивали при 60 °С 4.5 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этанола.

Желтые кристаллы. Выход 69%, т.пл. 209–211 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.73 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.94–7.07 м (4H, Ar), 7.26–7.45 м (10H, Ar), 7.56 т (1H, Ar, J 7.4 Гц), 7.62–7.65 м (2H, Ar), 7.84 д (2H, Ar, J 7.1 Гц), 8.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 14.2 (C<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 110.6, 120.0 (2C), 122.4, 128.1, 128.5 (2C), 128.9 (4C), 129.1 (2C), 129.6 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (3C), 133.7, 134.5, 135.0, 136.6, 136.8, 140.3, 142.3, 145.3, 151.4, 157.2, 159.2, 192.8, 194.3. Найдено, %: С, 76.51; Н, 4.94; N, 9.97. С<sub>36</sub>Н<sub>28</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 76.58; Н 5.00; N 9.92.

Соединения **9b-f** получены аналогично.

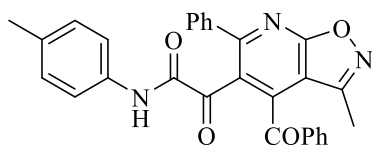
**2-(4-Бензоил-1,3,6-трифенил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-N-(4-метоксифенил)-2-оксоацетамид (9b), сольват с ацетоном.** Желтые кристаллы. Выход 48%, т.пл. 125-127 °С (ацетон), желтые кристаллы. Спектр



ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 2.15 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO], 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.79–6.87 м (2H, Ar), 7.02–7.24 м (10H, Ar), 7.29–7.36 м (1H, Ar), 7.42–7.58 м (6H, Ar), 7.51 ддд (1H, Ar, J 7.0, 2.6, 1.3 Гц), 8.29–8.41 м (4H, Ar), 8.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 31.0 (ацетон), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.5 (2C), 115.4, 121.4 (2C), 121.5 (2C), 126.7, 127.8 (2C), 128.1 (3C), 128.2 (2C), 128.6, 128.9, 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.7 (2C), 130.1, 131.8 (2C), 132.0, 133.5, 133.9, 136.0,

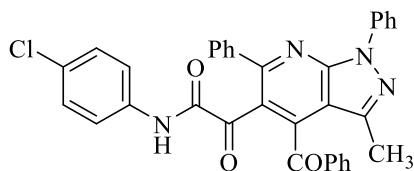
139.2, 147.2, 147.3, 149.2, 152.8, 157.1, 158.4, 191.2, 193.4, 206.7 (ацетон).  
Найдено, %: С, 74.98; Н, 4.83; N, 8.31.  $C_{40}H_{28}N_4O_4 \cdot C_3H_6O$ . Вычислено, %: С,  
75.20; Н, 4.99; N, 8.16.

**2-(4-бензоил-3-метил-6-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-ил)-2-оксо-*N*-(4-толил)ацетамид (9с).** Бесцветные кристаллы. Выход 79%, т.пл.



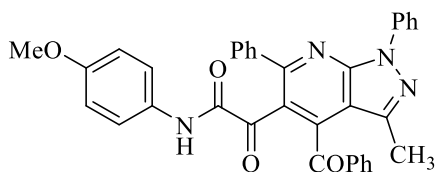
229-231°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.10 с (3H,  $CH_3$ ), 2.19 с (3H,  $CH_3$ ), 6.93–6.99 м (4H, Ar), 7.33–7.36 м (3H, Ar), 7.39 т (2 H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.52–7.57 м (3H, Ar), 7.74–7.77 м (2H, Ar), 8.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 12.2 ( $C^3-CH_3$ ), 21.0 ( $C_6H_4CH_3$ ), 109.6, 120.0 (2C), 125.8, 129.1 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 129.9 (2C), 130.5, 133.4, 135.1, 135.3, 136.1, 138.8, 146.4, 155.5, 157.0, 161.7, 170.1, 192.1, 192.4. Найдено, %: С, 73.09; Н, 4.41; N, 8.92.  $C_{29}H_{21}N_3O_4$ . Вычислено, %: С, 73.25; Н, 4.45; N, 8.84.

**2-(4-Бензоил-3-метил-1,6-дифенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-*N*-(4-хлорфенил)-2-оксоацетамид (9d).** Бесцветные кристаллы. Выход,



52%, т.пл. 248-250°C (этанол),. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.24 с (3H,  $CH_3$ ), 7.03–7.22 м (4H, Ar), 7.28–7.69 м (11 H, Ar), 7.87 д (2H, Ar,  $J$  7.3 Гц), 8.26 с (1H, NH), 8.33–8.36 м (2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 14.3 ( $C^3-CH_3$ ), 112.4, 121.2 (2C), 121.5 (2C), 122.6, 126.5, 129.0, 129.2 (4C), 129.3 (2C), 129.8 (2C), 129.9 (4C), 130.5, 134.7, 134.8, 136.5, 139.1, 140.2, 143.5, 145.5, 150.9, 157.8, 159.5, 192.3, 194.0. Найдено, %: С, 71.47; Н, 4.03; N, 9.77.  $C_{34}H_{23}ClN_4O_3$ . Вычислено, %: С, 71.43; Н, 4.02; N, 9.89.

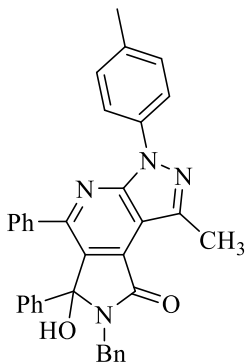
**2-(4-Бензоил-3-метил-1,6-дифенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-*N*-(4-метоксифенил)-2-оксоацетамид (9е).** Светло-желтые кристаллы.



Выход, 72%, т.пл. 224-225°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.25 с (3H,  $CH_3$ ), 3.72 с (3H,  $OCH_3$ ), 6.65–6.79 м (2H, Ar), 6.97–7.10 м (2H, Ar), 7.28–7.72 м (11H, Ar), 7.88 д (2 H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 8.17 с (1H, NH), 8.35 дд (2 H, Ar,  $J$  8.7, 1.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ ,

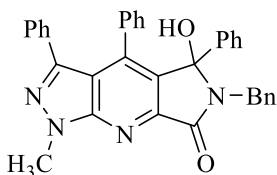


**7-Бензил-6-гидрокси-1-метил-3-(4-толил)-5,6-дифенил-6,7-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридин-8(3*H*)-он (11b).**



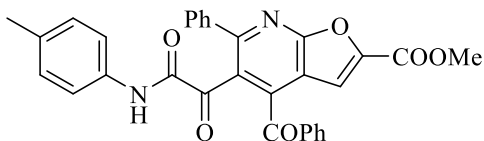
Кристаллизовали дважды из этанола, выделение колоночной хроматографией не проводили. Светло-желтые кристаллы. Выход 70%, т.пл. 226-227°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.41 с (3H), 2.94 с (3H), 3.80 с (1H, OH), 4.18 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.9 Гц), 4.68 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.9 Гц), 7.01–7.05 м (4H, Ar), 7.07–7.14 м (1H, Ar), 7.14–7.24 м (7H, Ar), 7.25–7.30 м (3H, Ar), 7.45–7.51 м (2H, Ar), 8.13–8.20 м (2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 15.8 ( $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 92.8, 109.8, 121.2 (2C), 126.6 (2C), 127.4, 127.5 (2C), 128.0 (2C), 128.4, 128.4 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 129.6 (2C), 129.8 (2C), 134.5, 135.5, 135.6, 136.7, 137.0, 137.6, 138.1, 142.9, 151.6, 155.2, 165.7. Найдено, %: C, 78.45; H, 5.35; N, 10.51.  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 78.34; H, 5.26; N, 10.44.

**6-Бензил-5-гидрокси-1-метил-3,4,5-трифенил-5,6-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-7(1*H*)-он (12).** Получен при



взаимодействии пирролдиона **4b** и 5-амино-3-метилизоксазола **7c** по методике синтеза соединения **11a**. Бесцветные кристаллы. Выход 4%, т.пл. 238-240°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.87 д (1H, OH,  $J$  1.8 Гц), 4.18 с (3H, NMe), 4.25 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.8 Гц), 4.70 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.9 Гц), 5.84–5.98 м (1H, Ar), 6.50 т (1H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 6.76–6.95 м (9H, Ar), 6.96–7.09 м (5H, Ar), 7.09–7.16 м (2H, Ar), 7.21 т (1H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.55 д (1H, Ar,  $J$  7.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 34.7 (NMe), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 90.5, 115.0, 126.5 (2C), 127.0 (2C), 127.2 (2C), 127.5 (3C), 127.8 (2C), 128.0, 128.2, 128.3 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (2C), 130.1, 132.3, 132.8, 133.7, 137.6, 137.6, 143.1, 145.7, 148.9, 152.8, 165.7. Найдено, %: C, 78.29; H, 5.16; N, 10.64.  $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 78.14; H, 5.01; N, 10.72.

**Метил 4-бензоил-5-(2-оксо-2-(*n*-толиламино)ацетил)-6-фенилфуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (14a).** Смесь 0.1 ммоль

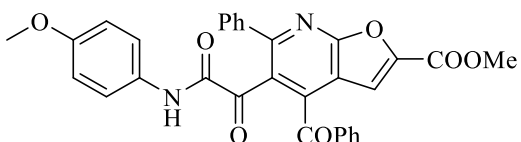


пирролдиона **2b** и 0.1 ммоль 5-амино-2-метоксикарбонилфурана **13** кипятили в 10 мл безводного диоксана в течение 10 ч.

Растворитель отгоняли при пониженном давлении, кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и ацетона. Светло-желтые кристаллы. Выход: 54%, т.пл. 171-174°C (изопропанол + ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.28 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 3.96 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.05 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.06-7.09 м (1H, Ar), 7.25 д (2H, Ar,  $J$  6.1 Гц), 7.38-7.43 м (3H, Ar), 7.46-7.54 м (2H, Ar), 7.55-7.60 м (2H, Ar), 7.62-7.69 м (1H, Ar), 7.83-7.90 м (2H, Ar), 8.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 21.0 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 52.9 (OMe), 112.2, 116.1, 120.0 (2C), 128.0, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 133.8, 134.6, 135.2, 136.5, 138.7, 144.2, 147.0, 157.3, 158.7, 158.9, 161.9, 192.5, 193.2. Найдено, %: C, 72.15; H, 4.35; N, 5.30.  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C, 71.81; H, 4.28; N, 5.40.

Соединения **14b-f** получены аналогично.

**Метил 2-(4-бензоил-5-оксо-2-фенил-5H-фуоро[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксо-*N*-(*n*-метоксифенил)карбоксилат (14b).** Светло-желтые кристаллы. Выход

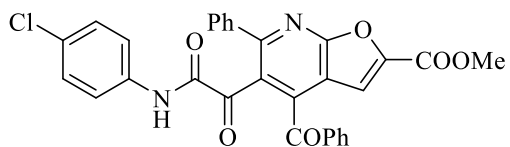


36%, т.пл. 193-195°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.30-7.35 м (2H, Ar), 7.05 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.26-7.30 м (2H, Ar), 7.38-7.44 м (3H, Ar), 6.75-6.84 м (2H, Ar), 7.56-7.60 м (2H, Ar), 7.63-7.70 м (1H, Ar), 7.84-7.91 м (2H, Ar), 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 52.9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 55.6 (OMe), 112.2, 114.4 (2C), 116.1, 121.6 (2C), 128.1, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 129.8 (2C), 129.8, 130.2 (2C), 134.6, 136.4, 138.7, 144.2, 146.9, 157.2, 157.3, 158.6, 158.9, 161.9, 192.6, 193.2. Найдено, %: C, 69.95; H, 4.30; N, 5.29.  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: C, 69.66; H, 4.15; N, 5.24.

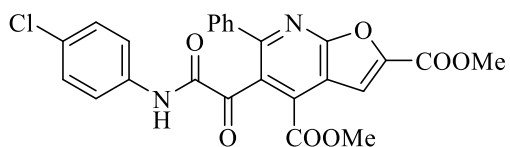


**Метил 4-бензоил-5-(2-оксо-2-(*p*-хлорфениламино)ацетил)-6-фенилфуоро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (14c).** Светло-желтые кристаллы.



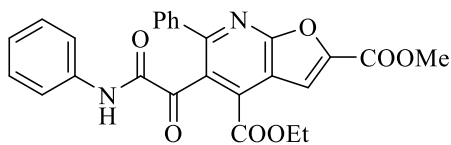
Выход 33%, т.пл. 207-209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.96 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.04 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.20-7.25 м (2H, Ar), 7.30-7.35 м (2H, Ar), 7.39-7.45 м (3H, Ar), 7.49-7.55 м (2H, Ar), 7.55-7.59 м (2H, Ar), 7.65-7.72 м (1H, Ar), 7.83-7.90 м (2H, Ar), 8.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 52.9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 112.2, 116.2, 121.3 (2C), 127.8, 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.3 (2C), 129.8 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 130.7, 134.8, 134.9, 136.4, 138.6, 144.2, 147.1, 157.4, 158.7, 158.9, 162.0, 192.2, 193.3. Найдено, %: С, 66.92; Н, 3.61; N, 5.15.  $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С, 66.86; Н, 3.55; N, 5.20.

**Диметил 5-(2-((4-хлорфенил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилфуоро[2,3-*b*]пиридин-2,4-дикарбоксилат (14d).** Светло-желтые



кристаллы. Выход 42%, т.пл. 108-110°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.75 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.95 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.30-7.35 м (2H, Ar), 7.05 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.26-7.30 м (2H, Ar), 7.38-7.44 м (3H, Ar), 6.75-6.84 м (2H, Ar), 7.56-7.60 м (2H, Ar), 7.63-7.70 м (1H, Ar), 7.84-7.91 м (2H, Ar), 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 52.8( $\text{C}^2\text{COOCH}_3$ ), 53.6( $\text{COOCH}_3$ ), 113.4, 116.5, 121.4 (2C), 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 130.2, 130.5, 133.4, 135.4, 137.9, 147.4, 157.0, 158.3, 158.8, 162.2, 164.9, 191.9. Найдено, %: С, 60.99; Н, 3.52; N, 5.60.  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С, 60.92; Н, 3.48; N, 5.68.

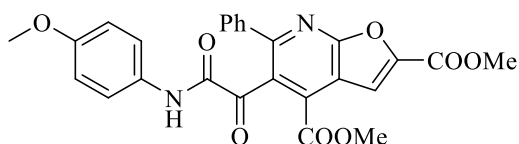
**2-Метил 4-этил 5-(2-((4-фенил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилфуоро[2,3-*b*]пиридин-2,4-дикарбоксилат (14e).** Светло-желтые



кристаллы. Выход 48%, т.пл. 148-150°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 1.43 т (3H, J 7.1 Гц  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.46 к (2H, J 7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.16 – 7.21 м (1H, Ar), 7.38 – 7.43 м (3H, Ar), 7.51-7.55 м (2H, Ar), 7.63-7.67 м (2H, Ar), 7.93 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 8.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.0 (COOCH<sub>3</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.6, 116.7, 119.9 (2C), 125.4, 128.8 (2C), 129.4 (2C), 129.5 (2C), 129.6, 130.4, 134.0, 136.6, 138.2, 147.6, 157.3, 158.1, 159.1, 162.4, 164.7, 192.5. Найдено, %: С, 66.15; Н, 4.29; N, 5.92. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 66.10; Н, 4.27; N, 5.93.

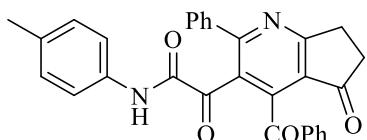
**Диметил 5-(2-((4-метоксифенил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилфууро[2,3-*b*]пиридин-2,4-дикарбоксилат (14f).** Желтые кристаллы.



Выход 42%, т.пл. 126-128°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 3.80 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.00 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.03 с (3H, COOCH<sub>3</sub>),

6.87 – 6.94 м (2H, Ar), 7.37 – 7.43 м (3H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar), 7.55-7.59 м (2H, Ar), 7.93 с (1H, C<sup>3</sup>H), 8.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 53.0, 53.7, 55.7, 113.7, 114.6 (2C), 116.6, 121.5 (2C), 128.8 (2C), 129.6 (3C), 129.8, 130.6, 133.6, 138.2, 147.6, 157.3, 157.3, 157.8, 159.1, 162.4, 165.1, 192.7. Найдено, %: С, 60.99; Н, 3.52; N, 5.60. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С, 60.92; Н, 3.48; N, 5.68.

**2-(4-Бензоил-5-оксо-2-фенил-5H-циклопента[*b*]пиридин-3-ил)-2-**

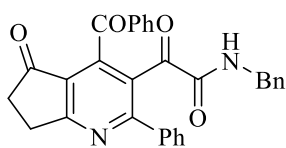


**оксо-N-(*p*-толил)ацетамид (16a).** Раствор 1 ммоль пирролдиона **2b** и 1 ммоль соединения **15** в 10 мл безводного 1,4-диоксана кипятили 10 ч, растворитель

упаривали. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – толуол-этилацетат, 5:1). Светло-желтые кристаллы. Выход 55%, т.пл. 247–249°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.77–2.85 м (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 3.44–3.50 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 6.99–7.03 м (2H, Ar), 7.04–7.08 м (2H, Ar), 7.41 д (2H, Ar), 7.42–7.43 м (2H, Ar), 7.44 д (1H, Ar), 7.53–7.59 м (1H, Ar), 7.60–7.65 м (2H, Ar), 7.78–7.83 м (2H, Ar), 8.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 21.0 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (C<sup>7</sup>), 36.1 (C<sup>6</sup>), 120.0 (2C), 125.8, 128.2, 128.9 (2C), 129.1 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (4C), 130.7, 133.5, 134.3, 135.3, 136.3, 139.2, 147.3, 156.7, 165.2, 176.1, 192.3, 193.4, 201.6. Найдено, %: С, 76.09; Н, 4.77; N, 5.49 C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 75.94; Н, 4.67; N, 5.90.

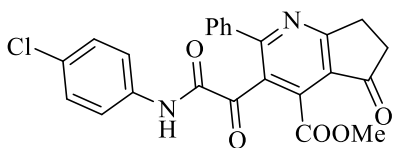
Соединения **16b-d** получены аналогично.

**N-Бензил-2-(4-бензоил-5-оксо-2-фенил-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (16b).** Бесцветные кристаллы. Выход 45%, т.пл. 129–



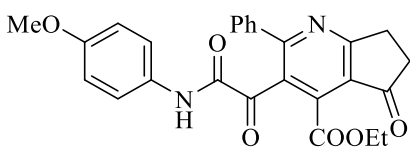
132°C (изопропанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.77–2.82 м (2H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ), 3.43–3.48 м (2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.11 д (2H,  $J$  6.2 Гц,  $\text{NHCH}_2$ ), 6.85–6.91 м (3H, Ar), 7.21–7.25 м (3H, Ar), 7.40–7.45 м (4H, Ar), 7.45–7.49 м (1H, Ar), 7.54–7.62 м (3H, Ar+NH), 7.76–7.82 м (2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 29.6 ( $\text{C}^7$ ), 36.1 ( $\text{C}^6$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 125.7, 127.8 (3C), 128.6, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (2C), 130.5, 134.2, 136.3, 136.8, 139.3, 147.0, 159.2, 165.0, 175.9, 191.9, 193.3, 201.7. Найдено, %: С, 76.29; Н, 4.85; N, 5.32.  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 75.94; Н, 4.67; N, 5.90.

**Метил 3-(2-((4-хлорфенил)амино)-2-оксоацетил)-5-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-карбоксилат (16c).** Бесцветные



кристаллы. Выход 25%, т.пл. 210–212°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.87–2.91 м (2H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ), 3.38–3.43 м (2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.95 д (3H,  $J$  0.7 Гц,  $\text{CH}_3$ ), 7.25 д (2H, Ar,  $J$  2.3 Гц), 7.32–7.37 м (2H, Ar), 7.39–7.43 м (3H, Ar), 7.50–7.55 м (2H, Ar), 8.53 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 29.3 ( $\text{C}^7$ ), 36.4 ( $\text{C}^6$ ), 53.6 ( $\text{COOMe}$ ), 121.3 (2C), 124.7, 127.9, 129.1 (2C), 129.4 (2C), 129.5 (2C), 130.6, 130.8, 134.7, 138.8, 139.2, 157.0, 165.0, 165.1, 176.3, 191.7, 201.0. Найдено, %: С, 64.12; Н, 3.79; N, 6.19.  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С, 64.22; Н, 3.82; N, 6.24.

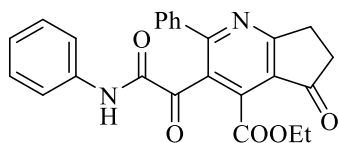
**Этил 3-(2-((4-метоксифенил)амино)-2-оксоацетил)-5-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-карбоксилат (16d).** Бесцветные



кристаллы. Выход 48%, т.пл. 182–184°C (изопропанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 1.38 т (3H,  $J$  7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.86–2.91 м (2H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ), 3.37–3.45 м (2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.77 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 к (2H,  $J$  7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.80–6.87 м (2H, Ar), 7.31–7.37 м (2H, Ar), 7.39–7.45 м (3H, Ar), 7.50–7.55 м (2H,

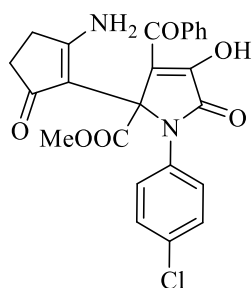
Ar), 8.48 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{C}^7$ ), 36.4 ( $\text{C}^6$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 114.5 (2C), 121.6 (2C), 124.7, 128.46, 129.1 (2C), 129.4, 129.6 (2C) 130.5, 138.7, 139.5, 156.8, 157.4, 164.4, 164.8, 175.9, 192.0, 200.9. Найдено, %: С, 68.16; Н, 4.79; N, 6.05.  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С, 68.11; Н, 4.84; N, 6.11.

**Этил 3-(2-(фениламино)-2-оксоацетил)-5-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-карбоксилат (16e).** Бесцветные кристаллы.



Выход 45%, т.пл. 194-196°C (изопропанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 1.38 т (3H,  $J$  7.2 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.85–2.92 м (2H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ), 3.37–3.44 м (2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.44 к (2H,  $J$  7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.10–7.17 м (1H, Ar), 7.27–7.34 м (2H, Ar), 7.38–7.45 м (5H, Ar), 7.50–7.58 м (2H, Ar), 8.59 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{C}^7$ ), 36.4 ( $\text{C}^6$ ), 63.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 120.0 (2C), 124.6, 125.5, 128.3, 129.1 (2C), 129.3 (2C) 129.5 (2C), 130.5, 136.2, 138.7, 139.5, 157.0, 164.5, 164.9, 176.0, 191.9, 201.0. Найдено, %: С, 70.19; Н, 4.75; N, 6.59.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С, 70.09; Н, 4.71; N, 6.54.

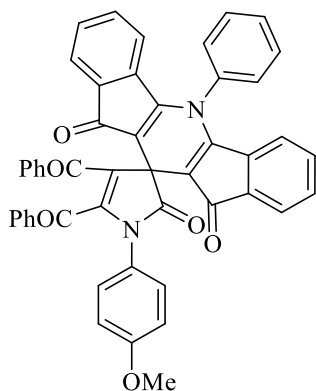
**2-(2-Амино-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил)-3-бензоил-2,5-дигидро-4-гидрокси-5-оксо-1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (17).** Раствор



1 ммоль пирролдиона **6a** и 1 ммоль соединения **15** в 10 мл безводного 1,4-диоксана кипятили 1 ч, растворитель упаривали. Кристаллизовали из толуола. Серый порошок. Выход 55%, т.пл. 190-192°C (разл.) (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$   $\delta$ , м.д.: 1.82–1.94 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00–2.13 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27–2.38 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38–2.48 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.42 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.32–7.43 м (4H, Ar), 7.47–7.55 м (2H, Ar), 7.57–7.63 м (1H, Ar), 7.63–7.69 м (2H, Ar), 11.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$   $\delta$ , м.д.: 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 (OMe), 69.2, 100.6, 125.2, 127.3 (2C), 128.1, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.8, 130.7, 132.7, 134.9, 137.4, 170.3, 174.5, 189.0, 198.9.

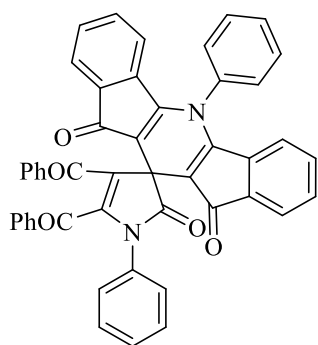
Найдено, %: С, 61.82; Н, 4.16; N, 6.05. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 61.74; Н, 4.10; N, 6.00.

**4',5'-Дибензоил-1'-(4-метоксифенил)-5-фенил-10H-спиро[диинденоно[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19a).**



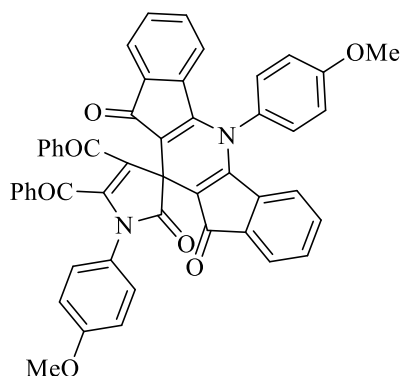
Раствор 1.0 ммоль пирролдиона **2с**, 1.0 ммоль енамина **18a** и 0.1 ммоль трифторуксусной кислоты в безводном хлороформе перемешивали при комнатной температуре 2 суток. Растворитель упаривали на вакууме, остаток дважды кристаллизовали из этанола. Темно-красные кристаллы. Выход 56%, т.пл. >350°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.75 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.56 д (2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>6</sup>H, *J* 7.5 Гц), 6.85–7.84 м (25H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 48.8 (C<sup>3'</sup>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 110.8, 114.6, 121.8, 122.1, 122.2, 127.5, 128.0, 128.6, 129.1, 129.4, 130.1, 130.5, 130.7, 131.4, 131.5, 132.0, 133.8, 134.9, 137.2, 137.4, 138.7, 141.0, 150.8, 157.7, 159.8, 178.5, 188.4 (PhC(=O)-C<sup>5'</sup>), 191.1 (2C, C<sup>10</sup>=O, C<sup>12</sup>=O), 192.1 (PhC(=O)-C<sup>4'</sup>). Найдено, %: С, 79.40; Н, 4.21; N, 3.56. C<sub>49</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 79.23; Н, 4.07; N, 3.77.

Соединения **16b-e** получены аналогично.



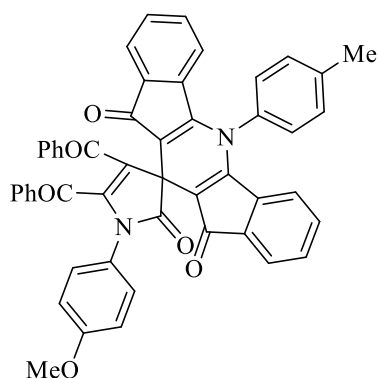
**4',5'-Дибензоил-1',5-дифенил-10H-спиро[диинденоно[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19b).** Темно-красные кристаллы. Выход 51%, т.пл. >300°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.57 д (2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>6</sup>H, *J* 7.5 Гц), 6.90–7.90 м (26H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 48.8 (C<sup>3'</sup>), 110.8, 121.8, 122.3, 122.6, 128.0, 128.1, 128.6, 128.7, 129.1, 129.3, 130.5, 130.7, 131.4, 131.6, 132.1, 133.8, 134.9, 137.2, 137.4, 138.7, 141.0, 150.3, 157.7, 178.0, 188.2 (PhC(=O)-C<sup>5'</sup>), 191.1 (2C, C<sup>10</sup>=O, C<sup>12</sup>=O), 192.1 (PhC(=O)-C<sup>4'</sup>). Найдено, %: С, 80.80; Н, 4.05; N, 4.02. C<sub>48</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 80.89; Н, 3.96; N, 3.93.

**4',5'-Дибензоил-1',5-ди-(4-метоксифенил)-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19c).** Темно-



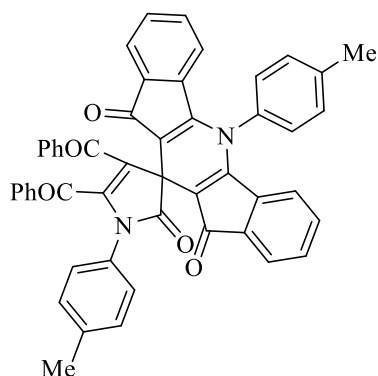
красные кристаллы. Выход 41%, т.пл. 283–284°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.69 д (2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  7.5), 6.85–7.75 м (24H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 48.8 ( $\text{C}^{3'}$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 110.8, 114.6, 115.0, 115.3, 121.9, 122.2, 127.6, 128.1, 128.6, 129.1, 129.4, 130.0, 130.5, 130.7, 131.1, 131.5, 131.7, 132.1, 133.9, 137.3, 137.4, 141.0, 150.8, 157.7, 158.1, 159.8, 161.6, 178.5, 188.4 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^{5'}$ ), 191.1 (2C,  $\text{C}^{10}=\text{O}$ ,  $\text{C}^{12}=\text{O}$ ), 192.1 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^{4'}$ ). Найдено, %: C, 77.80; H, 4.29; N, 3.55.  $\text{C}_{50}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: C, 77.71; H, 4.17; N, 3.62.

**4',5'-Дибензоил-1'-(4-метоксифенил)-5-(4-толил)-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-**



**трион (19d).** Темно-красные кристаллы. Выход 51%, т.пл. >350°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.60 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.63 д (2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  7.6 Гц), 6.85–7.72 м (24H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 48.8 ( $\text{C}^{3'}$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 110.8, 114.6, 121.9, 122.1, 122.2, 127.6, 128.0, 128.6, 128.6, 129.1, 129.4, 129.7, 130.0, 130.3, 130.5, 130.7, 131.0, 131.4, 131.5, 132.0, 133.8, 133.9, 136.0, 137.3, 137.4, 138.7, 141.0, 141.8, 150.8, 157.9, 159.8, 178.5, 188.4 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^{5'}$ ), 191.1 (2C,  $\text{C}^{10}=\text{O}$ ,  $\text{C}^{12}=\text{O}$ ), 192.1 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^{4'}$ ). Найдено, %: C, 79.51; H, 4.37; N, 3.55.  $\text{C}_{50}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C, 79.35; H, 4.26; N, 3.70.

**4',5'-Дибензоил-1',5'-ди-(4-толил)-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19e).** Темно-красные кристаллы. Выход 50%, т.пл. >350°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.:



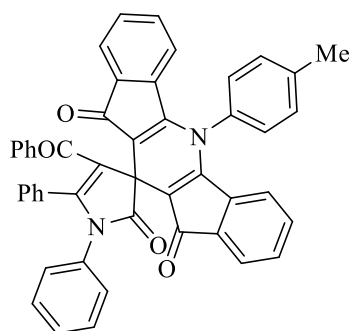
2.29 с (3H, N<sup>1'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C<sup>5</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.62 д (2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>6</sup>H, *J* 7.6 Гц), 6.93–7.72 м (24H, Ar)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 49.0 (C<sup>3'</sup>), 110.8, 121.9, 122.1, 122.4, 127.8, 128.0, 128.6, 128.6, 129.1, 129.7, 130.0, 130.0, 130.3, 130.5, 131.0, 131.5, 132.0, 132.3, 133.8, 133.8, 136.0,

137.3, 137.5, 139.0, 141.0, 141.8, 150.5, 157.9, 178.2, 188.4 (PhC(=O)-C<sup>5</sup>), 191.1 (2C, C<sup>10</sup>=O, C<sup>12</sup>=O), 192.1 (PhC(=O)-C<sup>4</sup>). Найдено, %: С, 81.40; Н, 4.55; N, 3.52.

C<sub>50</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 81.07; Н, 4.35; N, 3.78.

**4'-Бензоил-5-(4-толил)-1',5'-дифенил-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19f).** Раствор 1.0

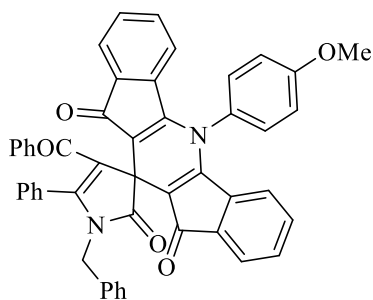


ммоль пирролдиона **4a**, 1.0 ммоль енамина **18b** и 0.1 ммоль трифторуксусной кислоты в безводном хлороформе выдерживали при комнатной температуре 2 суток. Растворитель упаривали на вакууме. Остаток разделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –

дихлорметан). Темно-красные кристаллы. Выход 45%, т.пл. 348–350°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.61 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.62 д (2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>6</sup>H, *J* 7.5 Гц), 6.84–7.81 м (25H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 49.2 (C<sup>3'</sup>), 111.4, 120.4, 121.8, 121.8, 127.5, 127.5, 128.0, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 129.6, 129.7, 129.8, 130.4, 130.5, 131.0, 131.9, 133.8, 135.2, 136.1, 137.4, 140.2, 141.6, 155.5, 157.8, 178.8, 191.3 (2C, C<sup>10</sup>=O, C<sup>12</sup>=O), 193.2 (PhC(=O)-C<sup>4</sup>). Найдено, %: С, 82.65; Н, 4.47; N, 3.89. C<sub>48</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 82.51; Н, 4.33; N, 4.01.

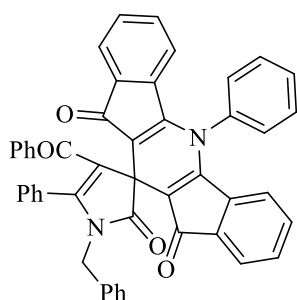
Соединения **19g,h** получены аналогично.

**1'-Бензил-4'-бензоил-5-(4-метоксифенил)-5'-фенил-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19g).**

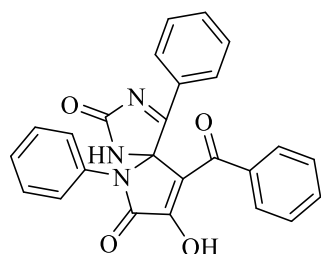


Темно-красные кристаллы. Выход 78%, т.пл. 274–275°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.99 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.67 д (2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  7.4 Гц), 6.85–7.81 м (25H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{C}^3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.5, 115.0, 115.3, 120.9, 121.6, 122.0, 127.2, 127.5, 127.8, 128.5, 128.7, 129.6, 129.8, 130.3, 131.0, 131.3, 131.9, 133.9, 137.3, 138.9, 140.4, 156.7, 157.5, 179.2, 191.1 (2C,  $\text{C}^{10}=\text{O}$ ,  $\text{C}^{12}=\text{O}$ ), 192.8 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^4$ ). Найдено, %: С, 80.79; Н, 4.49; N, 3.77.  $\text{C}_{49}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С, 80.75; Н, 4.43; N, 3.84.

**1'-Бензил-4'-бензоил-5',5-дифенил-10H-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трион (19h).** Темно-красные



кристаллы. Выход 57%, т.пл. 313–314°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.79 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.55 д (2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.86–7.92 м (26H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{C}^3$ ), 111.5, 120.9, 121.6, 122.0, 127.2, 127.5, 127.8, 128.5, 128.7, 129.6, 129.8, 130.1, 130.3, 131.0, 131.3, 131.9, 133.9, 137.3, 138.9, 140.4, 156.7, 157.5, 179.2, 191.1 (2C,  $\text{C}^{10}=\text{O}$ ,  $\text{C}^{12}=\text{O}$ ), 192.8 ( $\text{PhC}(=\text{O})-\text{C}^4$ ). Найдено, %: С, 82.55; Н, 4.37; N, 4.08.  $\text{C}_{48}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 82.51; Н, 4.33; N, 4.01.



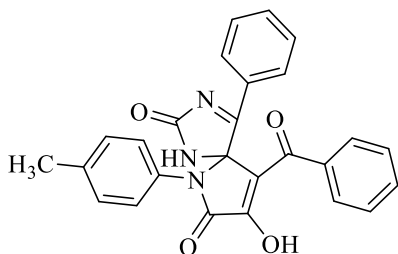
**9-Бензоил-8-гидрокси-4,6-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23a).** Смесь 1 ммоль исходного пирролдиона **2a** и 1 ммоль мочевины **21a** кипятили в безводном ацетонитриле в течение 4 ч. Растворитель испаряли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-диоксан. Светло-желтые кристаллы. Выход 78%, т.пл. 250–252°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.85–6.95 м (2H, Ar), 7.32–7.41 м (3H, Ar), 7.44–7.53 м (2H, Ar), 7.53–7.64



м (3H, Ar), 7.64–7.72 м (1H, Ar), 7.72–7.79 м (2H, Ar), 7.84–7.92 м (2H, Ar), 9.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 83.5, 113.9, 127.8 (2C), 128.0 (2C), 128.5, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 129.8, 131.9, 132.8, 133.2, 133.6, 136.8, 164.0, 164.4. В спектрах  $^1\text{H}$  соединений **23a-h** отсутствуют сигналы  $\text{N}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{OH}$ ; в спектрах  $^{13}\text{C}$  соединений **23a-h** отсутствуют сигналы  $\text{C}^4=\text{N}$ ,  $\text{C}^9-\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}^8\text{OH}$  из-за равновесия между двумя формами **22** и **23**. Найдено, %: С, 71.07; Н, 4.11; N, 9.98.  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 70.92; Н, 4.05; N, 9.92.

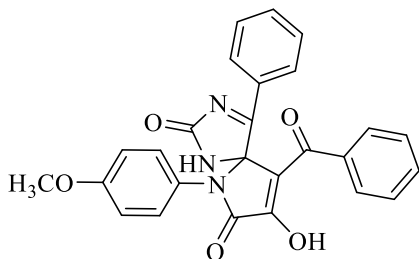
Соединения **23b-d, f-h** синтезированы аналогично.

**9-Бензоил-8-гидрокси-4-фенил-6-(*n*-толил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23b).** Светло-желтые кристаллы.



Выход 73%, т.пл. 266-267°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.72–6.81 м (2H, Ar), 7.12–7.22 м (2H, Ar), 7.47–7.72 м (6H, Ar), 7.72–7.79 м (2H, Ar), 7.83–7.92 м (2H, Ar), 9.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 83.6 ( $\text{C}^5_{\text{спиро}}$ ), 113.9, 127.7 (2C), 128.1 (2C), 128.7 (2C), 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.5 (2C), 129.8, 131.9, 132.8, 133.2, 133.6, 136.8, 164.2, 164.6. Найдено, %: С, 71.57; Н, 4.45; N, 9.69.  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 71.39; Н, 4.38; N, 9.61.

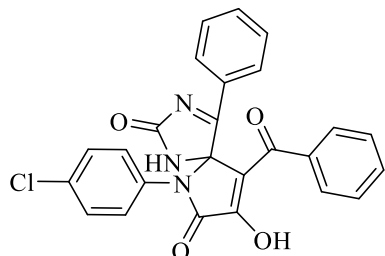
**9-Бензоил-8-гидрокси-6-(*n*-метоксифенил)-4-фенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23c).** Светло-желтые кристаллы.



Выход 66%, т.пл. 279-280°C (этилацетат+диоксан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.72 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.74–6.82 м (2H, Ar), 6.86–6.95 м (2H, Ar), 7.50 т (2H, Ar,  $J$  7.7 Гц), 7.59 дт (3H, Ar,  $J$  13.7, 7.6 Гц), 7.64–7.72 м (1H, Ar), 7.72–7.78 м (2H, Ar), 7.89 д (2H,  $J$  7.7 Гц), 9.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 83.7 ( $\text{C}^5_{\text{спиро}}$ ), 114.6 (2C), 127.8 (2C), 128.5, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C),

129.8, 131.9, 132.8, 133.2, 143.2, 144.5 164.1, 164.5. Найдено, %: С, 68.95; Н, 4.31; N, 9.37.  $C_{26}H_{19}N_3O_5$ . Вычислено, %: С, 68.87; Н, 4.22; N, 9.27.

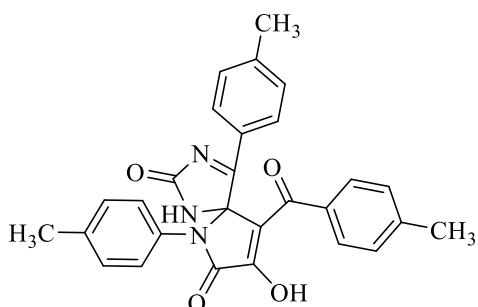
**9-Бензоил-8-гидрокси-4-фенил-6-(*n*-хлорфенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23d).** Светло-желтые кристаллы.



Выход 61%, т.пл. 261-263°C (этилацетат+ диоксан). Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.89–7.00 м (2H, Ar), 7.43–7.59 м (6H, Ar), 7.59–7.72 м (2H, Ar), 7.73–7.83 м (2H, Ar), 7.83–7.95 м (3H, Ar), 9.05 с (1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 83.6 ( $C^5_{\text{спиро}}$ ), 113.9, 127.7 (2C), 128.1 (2C), 128.8 (2C), 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.8, 131.9, 132.8, 133.2, 133.6, 136.8, 164.1, 164.5. Найдено, %: С, 65.75; Н, 3.52; N, 9.01.  $C_{25}H_{16}ClN_3O_4$ . Вычислено, %: С, 65.58; Н, 3.52; N, 9.18.

**9-Толуоил-8-гидрокси-4,6-ди(*n*-толил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23f).** Светло-желтые кристаллы. Выход 38%, т.пл. 251-

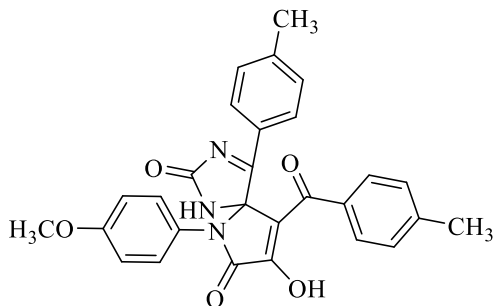


253°C. Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H,  $CH_3$ ), 2.38 с (6H,  $CH_3$ ), 6.81 д (2H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 7.16 д (2H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 7.32 д (2H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.36 д (2H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 7.68 д (2H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.79 д (2H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 8.99 с (1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.5 ( $CH_3$ ), 21.1 (2 $CH_3$ ), 83.6 ( $C^5_{\text{спиро}}$ ), 114.8, 127.3 (2C), 127.3, 127.8 (2C), 128.7 (2C), 129.0 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 130.2, 134.4, 138.3, 143.4, 144.1, 164.4, 164.6. Спектр ЯМР  $^1H$ , MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $CH_3$ ), 2.42 с (6H, 2 $CH_3$ ), 6.80 д (2H, Ar,  $J$  8.3 Гц), 7.10 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 7.31 д (4H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 7.73 д (2H, Ar,  $J$  8.0 Гц), 7.79 д (4H, Ar,  $J$  8.0 Гц), 8.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.1 ( $CH_3$ ), 21.7 (2 $CH_3$ ), 86.2 ( $C^5_{\text{спиро}}$ ), 115.5, 128.6 (2C), 128.9, 129.4 (2C), 130.1 (2C), 130.5 (2C), 130.8 (2C), 130.9 (2C), 131.5, 140.5, 145.9, 146.2, 146.4, 165.9, 166.2. Найдено, %: С, 72.39; Н, 5.15; N, 9.08.  $C_{28}H_{23}N_3O_4$ . Вычислено, %: С, 72.25; Н, 4.98; N, 9.03.

**9-Толуил-8-гидрокси-4-толил-6-(*n*-метоксифенил)-1,3,6-**

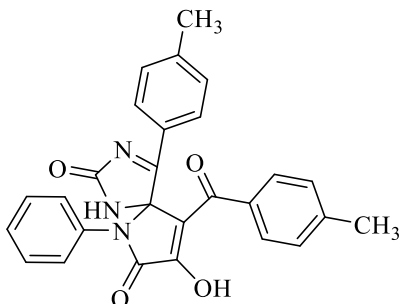
**триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23g).** Светло-желтые кристаллы.



Выход 75%, т.пл. 261-262°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.39 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.78–6.87 м (2H, Ar), 6.88–6.95 м (2H, Ar), 7.26–7.35 м (2H, Ar), 7.35–7.40 м (2H, Ar), 7.63–7.71 м (2H, Ar), 7.76–7.83 м (2H, Ar), 9.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 83.7 ( $\text{C}^5_{\text{спиро}}$ ), 114.6 (2C), 114.8, 125.1, 127.4, 127.9 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 130.0 (2C), 134.5, 143.5, 144.3, 159.3, 164.7 (2C). Найдено, %: С, 69.96; Н, 4.70; N, 8.79.  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С, 69.84; Н, 4.81; N, 8.73.

**9-Толуил-8-гидрокси-4-толил-6-(фенил)-1,3,6-**

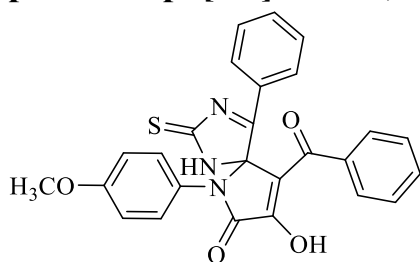
**триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дион (23h).** Светло-желтые кристаллы.



Выход 78%, т.пл. 244-245°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.38 д (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  2.8 Гц), 6.87–6.97 м (2H, Ar), 7.27–7.35 м (2H, Ar), 7.35–7.43 м (5H, Ar), 7.64–7.72 м (2H, Ar), 7.80 д (2H, Ar,  $J$  8.2 Гц), 9.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.1 ( $2\text{CH}_3$ ), 83.6 ( $\text{C}^5_{\text{спиро}}$ ), 114.8, 127.3, 127.5 (2C), 127.8 (2C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (2C), 129.8 (2C), 130.1, 134.4, 138.0, 143.2, 144.2, 164.3, 164.6. Найдено, %: С, 71.94; Н, 4.77; N, 9.35.  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 71.83; Н, 4.69; N, 9.31.

**9-Бензоил-8-гидрокси-6-(*n*-толил)-4-фенил-2-тиоксо-1,3,6-**

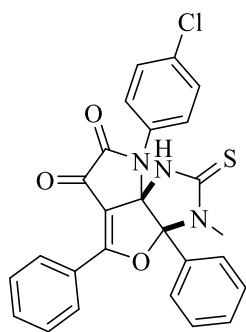
**триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-7-он (23e).** Смесь 1 ммоль исходного



пирролдиона **2c** и 1 ммоль мочевины **21b** кипятили в безводном ацетонитриле в течение 5 ч. Растворитель испаряли, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этилацетат-диоксан. Желтые кристаллы. Выход 66%, т.пл. 255-257°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.71 д (2H, Ar,  $J$  8.6 Гц), 6.83–6.89 м (2H, Ar), 7.54 дт (5H, Ar,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 7.60–7.69 м (2H, Ar), 7.73 д (2H, Ar,  $J$  7.5 Гц), 7.89 д (2H, Ar,  $J$  7.7 Гц), 10.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 89.4 (C<sup>5</sup><sub>спиро</sub>), 114.3 (2C), 116.3, 125.4, 127.5 (2C), 128.1, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.7, 133.0, 133.3, 159.1 (2C), 164.0. Найдено, %: С, 66.67; Н, 4.00; N, 9.05; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 66.51; Н, 4.08; N, 8.95.

**(3aS\*,8aS\*)-3-Метил-2-тиоксо-3a,5-дифенил-8-(4-хлорфенил)-1,2,3,3a-тетрагидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-d]имидазол-6,7(8H)-дион (25a).** Смесь 0,5 ммоль метилтиомочевины **24a** и 0,5 ммоль пирролдиона

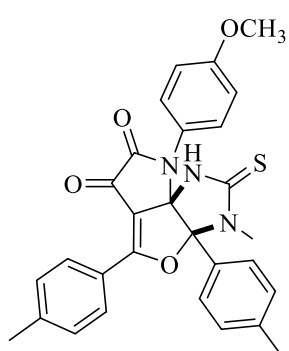


**2d** кипятили в течении 10 ч в безводном 1,4-диоксане. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Кристаллизовали из смеси толуол-этилацетат 5:1, а затем перекристаллизовывали из ацетона. Светло-желтые кристаллы. Выход 31%, т.пл. 211-213°C (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.12 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.50–6.60 м

(2H, Ar), 6.83–6.92 м (2H, Ar), 7.29–7.38 м (4H, Ar), 7.47 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.74 т (2H, Ar,  $J$  7.7 Гц), 7.79–7.89 м (1H, Ar), 8.25–8.36 м (2H, Ar), 10.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 31.4 (NCH<sub>3</sub>), 88.4 (C<sup>8a</sup>), 107.8, 109.3, 125.4, 126.8 (2C), 127.7 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.6 (2C), 130.5, 132.6, 132.8, 135.1, 162.1, 164.4, 173.6, 183.2. Найдено, %: С, 64.15; Н, 3.79; N, 8.66; C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 64.00; Н, 3.72; N, 8.61.

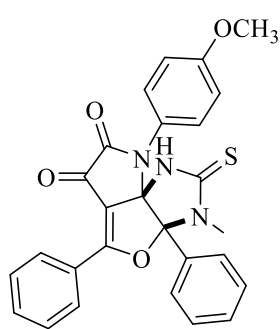
Соединение **25b,c** синтезировано аналогично.

**(3aS\*,8aS\*)-3-Метил-8-(4-метоксифенил)-2-тиоксо-3а,5-ди-*n*-толил-1,2,3,3а-тетрагидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8*H*)-дион (25b).** Светло-желтые кристаллы. Выход 25%, т.пл. 216-219°C (ацетон).



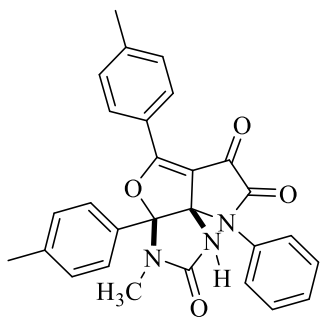
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.07 с (3H, NMe), 3.77 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.36–6.47 м (2H, Ar), 6.71 д (2H, Ar,  $J$  8.0 Гц), 6.77–6.86 м (2H, Ar), 7.15 д (2H, Ar,  $J$  8.0 Гц), 7.55 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 8.22 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 10.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 (N $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 88.2 ( $\text{C}^{\delta a}$ ), 107.3, 109.6, 113.8 (2C), 122.8, 126.2, 126.2, 126.7 (2C), 128.0 (2C), 129.4 (2C), 129.6 (2C), 130.0 (2C), 140.4, 146.3, 158.8, 162.7, 164.5, 173.9, 183.2. Найдено, %: С, 66.40; Н, 4.02; N, 9.01;  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 66.51; Н, 4.08; N, 8.95.

**(3aS\*,8aS\*)-8-(4-Метоксифенил)-3-метил-3а,5-дифенил-2-тиоксо-1,2,3,3а-тетрагидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8*H*)-дион (25с).** Светло-желтые кристаллы. Выход 26%, т.пл. 152-154°C (толуол).



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.09 с (3H, N $\text{CH}_3$ ), 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.52–6.60 м (2H, Ar), 6.85–6.91 м (2H, Ar), 7.32–7.41 м (4H, Ar), 7.47 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.76 т (2H, Ar,  $J$  7.7 Гц), 7.80–7.87 м (1H, Ar), 8.30–8.39 м (2H, Ar), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 31.4 (N $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 88.3 ( $\text{C}^{\delta a}$ ), 107.8, 109.3, 125.4, 126.8 (2C), 127.7 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.6 (2C), 135.1, 140.6, 146.7, 158.5, 162.9, 164.6, 173.8, 183.1. Найдено, %: С, 67.12; Н, 4.41; N, 8.63;  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 67.07; Н, 4.38; N, 8.69.

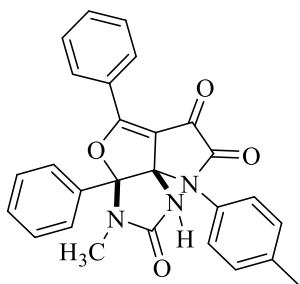
**(3aS\*,8aS\*)-3-Метил-8-фенил-3а,5-ди-*n*-толил-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион (25d).** Смесь 1 ммоль пирролдиона **2h**, 1 ммоль метилмочевины **24b** и 0,1 ммоль ацетата натрия перемешивали в 10 мл безводного ацетонитрила при 65°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли



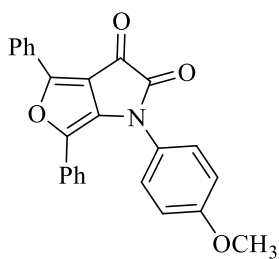
колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – толуол: этилацетат 3:1,  $R_f=0.36$ ). Светло-желтые кристаллы. Выход 13%, т.пл. 247-250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 2.49 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 2.89 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.63 д (2H, Ar,  $J$  8.3 Гц), 6.74 д (2H, Ar,  $J$  7.9 Гц), 6.87–6.98 м (3H, Ar), 7.11 т (2H, Ar,  $J$  7.9, 7.1 Гц), 7.15–7.22 м (1H, NH), 7.39 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 8.27 дд (2H, Ar,  $J$  8.1, 6.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.3 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 85.4 ( $\text{C}^{8a}$ ), 108.2, 109.6, 123.9, 126.4 (2C), 126.9, 127.3 (2C), 127.9, 128.8 (2C), 129.6 (2C), 130.1 (2C), 130.6 (2C), 134.6, 140.7, 146.5, 158.9, 163.2, 166.7, 174.2. Найдено, %: С, 72.33; Н, 5.05; N, 8.98;  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 72.25; Н, 4.98; N, 9.03.

Соединение **25e** синтезировано аналогично.

**(3aS\*,8aS\*)-3-Метил-3a,5-дифенил-8-(*n*-толил)-3,3a-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион (25e).** Светло-



желтые кристаллы. Выход 32%, т.пл. 227-229°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 2.90 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.52–6.61 м (2H, Ar), 6.80 дд (2H, Ar,  $J$  8.1, 1.4 Гц), 6.90 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 7.17 т (2H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.25 с (1H, NH), 7.31–7.39 м (1H, Ar), 7.59 дд (2H, Ar,  $J$  8.4, 7.0 Гц), 7.67–7.72 м (1H, Ar), 8.36–8.40 м (2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.2 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 85.5 ( $\text{C}^{8a}$ ), 109.0, 109.5, 126.5 (2C), 126.6, 127.5 (2C), 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 129.9, 130.4 (3C), 131.6, 134.9, 138.0, 158.9, 163.3, 166.0, 174.5. Найдено, %: С, 71.86; Н, 4.72; N, 9.28;  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 71.83; Н, 4.69; N, 9.31.

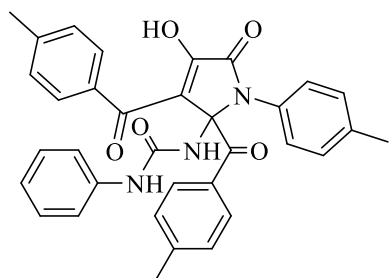


**1-(4-Метоксифенил)-4,6-дифенил-4,6-дигидро-1H-фуоро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дион (26).**

Соединение **26** получено как минорный продукт в синтезе соединения **25с**. Выделено при его кристаллизации из ацетона (красные кристаллы). Выход 4%, т.пл. 262-264°C.

Найдено, %: С, 75.68; Н, 4.89; N, 3.40; C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 75.55; Н, 4.82; N, 3.52.

**1-(4-Гидрокси-2,3-ди(4-метилбензоил)-5-оксо-1-(4-толил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-3-фенилмочевина (27а).**

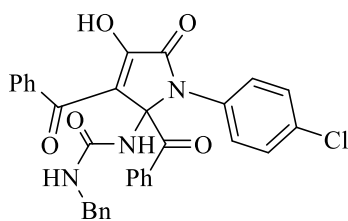


Раствор 0.5 ммоль пирролдиона **2f** и 0.5 ммоль мочевины **24с** в безводном ацетонитриле выдерживали при 65°C в течение 5 ч. Образовавшийся осадок фильтровали. Белый порошок. Выход 50%, т.пл. 146°C (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>),

2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.87–6.93 м (1H, Ar), 6.95–7.03 м (2H, Ar), 7.17–7.23 м (5H, Ar), 7.26–7.32 м (5H, Ar), 7.51 с (1H, NH), 7.62–7.69 м (4H, Ar), 9.15 с (1H, NH), 12.31 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 20.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 79.4 (C<sup>5</sup>), 117.7, 120.9, 121.5, 125.8, 128.1, 128.4, 128.6, 128.6, 129.1, 129.6, 130.0, 131.7, 132.0, 137.4, 143.4, 152.5, 155.8, 156.8, 166.1, 171.1, 187.1, 192.3. Найдено, %: С, 73.09; Н, 5.31; N, 7.47. C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 72.97; Н, 5.22; N, 7.51.

Соединение **27b** получено аналогично.

**1-Бензил-3-(2,3-дибензоил-1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)мочевина (27b).**

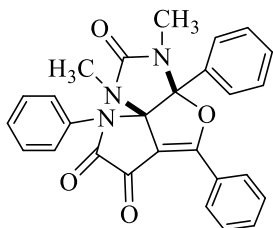


Сероватый порошок. Выход 50%, т.пл. 120°C (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 3.93 д (1H, CH<sub>2</sub>, J 15.7 Гц), 4.14 д (1H, CH<sub>2</sub>, J 15.1 Гц), 6.75–7.73 м (19H, Ar), 10.67 с (1H, NH), 11.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 42.8 (CH<sub>2</sub>),

66.8 (C<sup>5</sup>), 90.8, 122.2, 126.2, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.9, 128.9, 129.2,

132.3, 136.7, 137.4, 137.6, 137.7, 139.4, 154.5, 162.0, 163.6, 186.8, 191.3. Найдено, %: С, 68.10; Н, 4.36; N, 7.39. C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 67.91; Н, 4.27; N, 7.42.

**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Диметил-3а,5,8-трифенил-3,3а-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-d]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион (29a).** Смесь 0.5 ммоль исходного пирролдiona **2a** и 0.5 ммоль мочевины **28** перемешивали в

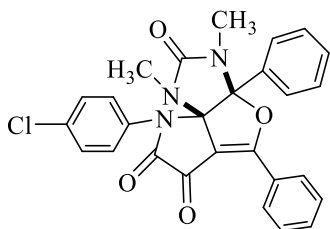


безводном ацетонитриле в течение 1 суток. Растворитель испаряли при пониженном давлении, остаток дважды кристаллизовали из этанола. Светло-желтые кристаллы. Выход 52%, т.пл. 247-252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.:

2.98 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.03 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.59–6.65 м (2H, Ar), 6.69–6.75 м (2H, Ar), 7.06–7.13 м (2H, Ar), 7.13–7.24 м (3H, Ar), 7.27–7.33 м (1H, Ar), 7.64 дд (2H, Ar, J 8.4, 7.0 Гц), 7.70–7.78 м (1H, Ar), 8.40–8.49 м (2H, Ar). Спектр <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 25.0 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 88.3 (C<sup>8a</sup>), 106.5, 108.3, 124.3 (2C), 126.3, 127.2 (2C), 127.7, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 129.5, 130.3, 130.5 (2C), 134.7, 135.4, 158.0, 162.5, 166.6, 174.0. Найдено, %: С, 71.85; Н, 4.77; N, 9.26; C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 71.83; Н, 4.69; N, 9.31.

Соединения **29b-e** синтезированы аналогично.

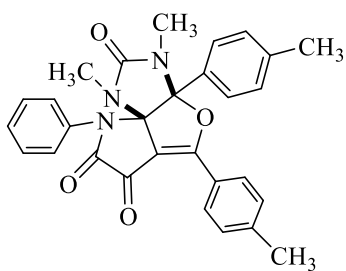
**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Диметил-3а,5-дифенил-8-(*n*-хлорфенил)-3,3а-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-d]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион**



**(29b).** Светло-желтые кристаллы. Выход 53%, т.пл. 273-280°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 3.00 с (6H, 2·NCH<sub>3</sub>), 6.56 д (2H, Ar, J 8.3 Гц), 6.76 д (2H, Ar, J 7.8 Гц), 7.16 д (4H, Ar, J 8.1 Гц), 7.33 т (1H, Ar, J 7.5 Гц),

7.64 т (2H, Ar, J 7.7 Гц), 7.75 т (1H, Ar, J 7.5 Гц), 8.42 д (2H, Ar, J 7.7 Гц). Спектр <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 25.1 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 88.3 (C<sup>8a</sup>), 106.3, 108.2, 125.6 (2C), 126.2, 127.2 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.5, 130.6 (3C), 133.2, 133.6, 135.5, 158.0, 162.3, 166.9, 173.6. Найдено, %: С, 66.79; Н, 4.20; N, 8.61; C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 66.74; Н, 4.15; N, 8.65.

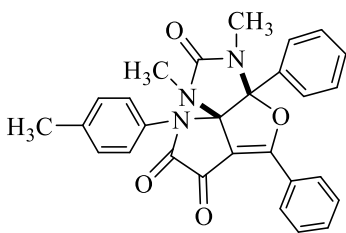




**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Диметил-3а,5-ди(*p*-толил)-8-фенил-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион (29с).**

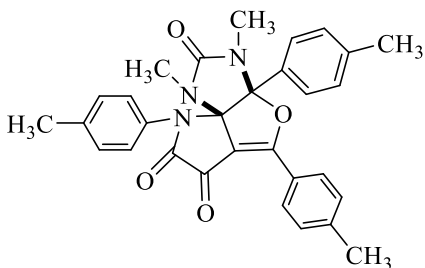
Светло-желтые кристаллы. Выход 62%, т.пл. 180-185°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.28 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.51 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.96 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.01 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.57 д (2H, Ar, *J* 8.1 Гц), 6.60–6.67 м (2H, Ar), 6.88 д (2H, Ar, *J* 7.9 Гц), 7.18 м (3H, Ar), 7.43 д (2H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.32 д (2H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 22.3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 25.0 (NCH<sub>3</sub>), 28.4 (NCH<sub>3</sub>), 88.3 (C<sup>8a</sup>), 105.8, 108.4, 123.7, 124.4 (2C), 126.6, 127.1 (2C), 127.6, 129.0 (2C), 129.5 (2C), 130.2 (2C), 130.6 (2C), 134.8, 140.6, 147.0, 158.2, 162.8, 167.0, 173.9. Найдено, %: С, 72.69; Н, 5.31; N, 8.72; C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 72.64; Н, 5.26; N, 8.76.

**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Диметил-8-(*p*-толил)-3а,5-дифенил-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион (29d).**



Светло-желтые кристаллы. Выход 53%, т.пл. 190-191°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.26 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.88 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.11 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.29–6.42 м (2H, Ar), 6.85 д (2H, Ar, *J* 8.2 Гц), 6.94–7.02 м (2H, Ar), 7.19 с (2H, Ar), 7.26-7.36 м (1H, Ar), 7.42–7.54 м (3H, Ar), 7.56–7.64 м (2H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ: 21.2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 25.1 (NCH<sub>3</sub>), 28.5 (NCH<sub>3</sub>), 88.3 (C<sup>8a</sup>), 106.0, 109.0, 109.4, 126.4 (2C), 126.7, 127.6 (2C), 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 129.6 (2C), 130.4, 131.4, 134.9, 138.0, 158.9, 163.3, 166.7, 173.8. Найдено, %: С, 72.27; Н, 5.01; N, 9.06; C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 72.25; Н, 4.98; N, 9.03.

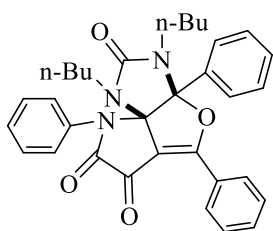
**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Диметил-3а,5,8-три(*p*-толил)-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион (29е).**



Желтые кристаллы. Выход 55%, т.пл. 209-211°C. Спектр ЯМР, DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.30 д (6H, *J* 3.0 Гц), 2.50 с (3H), 2.87 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.90 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.36 д (2H, Ar, *J* 8.1 Гц), 6.66 д (2H,

Ar,  $J$  8.0 Гц), 7.02–7.11 м (4H, Ar), 7.56 д (2H, Ar,  $J$  8.0 Гц), 8.25 д (2H, Ar,  $J$  8.0 Гц). Спектр  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (NCH<sub>3</sub>), 28.1 (NCH<sub>3</sub>), 87.1 (C <sup>$\delta a$</sup> ), 105.4, 108.2, 122.9, 124.4 (2C), 126.1, 126.6 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.9 (2C), 130.0 (2C), 131.1, 137.2, 140.2, 146.7, 157.2, 162.0, 166.3, 173.3. Найдено, %: С, 73.08; Н, 5.59; N, 8.43; C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 73.01; Н, 5.51; N, 8.51.

**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Дибутил-3а,5,8-трифенил-3,3а-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-d]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион (31a).** Смесь 0.5

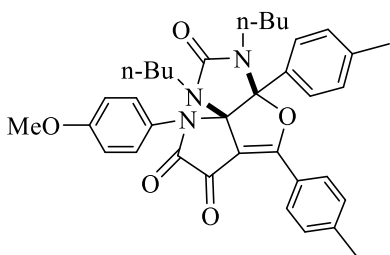


ммоль исходного пирролдиона **2a** и 0.5 ммоль дибутилмочевины **30** кипятили в безводном ацетонитриле в течение 7 ч. Растворитель испаряли при пониженном давлении, остаток выделяли колоночной хроматографией

(элюент – толуол: этилацетат 9:1,  $R_f=0.38$ ). Ярко-желтые кристаллы. Выход 70%, т.пл. 175–178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 0.87 кв (6H, 2CH<sub>3</sub>,  $J$  7.3 Гц), 1.19–1.41 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.55–1.77 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.04–3.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.64 м (1H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.70–3.82 м (1H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 6.62–6.73 м (4H, Ar), 7.02–7.11 м (2H, Ar), 7.14–7.23 м (3H, Ar), 7.24–7.31 м (1H, Ar), 7.60–7.70 м (2H, Ar), 7.70–7.79 м (1H, Ar), 8.39–8.47 м (2H, Ar). Спектр  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>-N<sup>3</sup>), 42.7 (CH<sub>2</sub>-N<sup>1</sup>), 88.4 (C <sup>$\delta a$</sup> ), 107.4, 109.4, 124.4 (2C), 126.5, 127.4 (2C), 127.6, 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.3, 129.5 (2C), 130.2, 130.3 (2C), 134.9, 135.2, 157.9, 162.6, 165.9, 173.9. Найдено, %: С, 74.26; Н, 6.33; N, 7.70; C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 74.00; Н, 6.21; N, 7.84.

Соединение **31b** синтезировано аналогично.

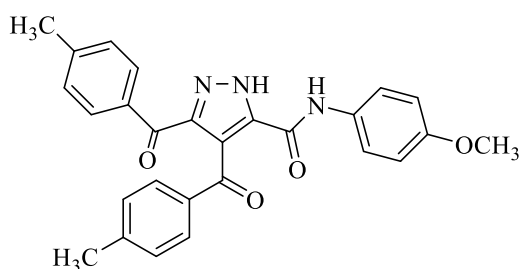
**(3aS\*,8aS\*)-1,3-Дибутил-8-(4-метоксифенил)-3а,5-ди(4-толил)-3,3а-дигидро-6H-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-d]имидазол-2,6,7(1H,8H)-трион (31b).** Ярко-



желтые кристаллы. Выход 55%, т.пл. 160–163°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 0.81–0.91 м (6H,

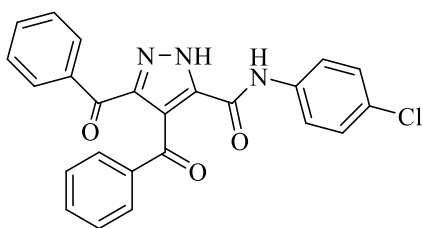
2CH<sub>3</sub>), 1.18–1.38 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.54–1.74 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.29 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.51 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.00–3.17 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.48–3.61 м (1H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.67–3.80 м (1H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.80 с (3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.52–6.61 м (4H, Ar), 6.73 д (2H, Ar, *J* 8.6 Гц), 6.90 д (2H, Ar, *J* 7.8 Гц), 7.45 д (2H, Ar, *J* 7.9 Гц), 8.31 д (2H, Ar, *J* 7.9 Гц). Спектр <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 21.3 (Ar-CH<sub>3</sub>), 22.2 (Ar-CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>-N<sup>3</sup>), 42.6 (CH<sub>2</sub>-N<sup>1</sup>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 88.2 (C<sup>8a</sup>), 106.7, 109.4, 114.2 (2C), 123.9, 126.0 (2C), 126.5, 127.5 (2C), 129.4 (2C), 130.2 (2C), 130.4 (2C), 140.5, 146.7, 158.1, 158.9, 163.2, 166.2, 173.9. Найдено, %: С, 72.96; Н, 6.74; N, 7.02; C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 72.83; Н, 6.62; N, 7.08.

***N*-(4-Метоксифенил)-3,4-ди(4-метилбензоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (33a).** Смесь 1 ммоль пирролдиона **2f** и 1 ммоль тиосемикарбазида **32a** в 7 мл безводного



1,4-диоксана кипятили 9 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток дважды перекристаллизовывали из этанола. Светло-желтые кристаллы. Выход 16%, т.пл. 215–217°C (этанол и ацетонитрил). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.07 д (2H, *J* 7.6 Гц), 7.20 д (2H, *J* 7.5 Гц), 7.58 д (2H, *J* 7.7 Гц), 7.72 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.82 д (2H, *J* 7.6 Гц), 10.91 с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.5 (2C), 119.7, 122.3 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 130.4 (2C), 130.6, 134.2, 136.4, 140.3, 144.5, 144.6, 155.8, 157.2, 187.2, 193.5. В спектрах <sup>1</sup>H отсутствует сигнал N<sup>1</sup>H пиразольного фрагмента, а в спектрах <sup>13</sup>C отсутствует сигнал C<sup>3</sup>=N<sup>2</sup> из-за равновесных форм пиразольного цикла. Найдено, %: С, 71.53; Н, 5.15; N, 9.30; C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 71.51; Н, 5.11; N, 9.27.

Соединения **33b-d** синтезированы аналогично.



**3,4-Дибензоил-*N*-(4-хлорфенил)-4,5-**

**дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (33b).**

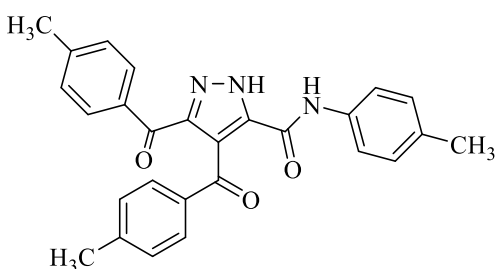
Бесцветные кристаллы. Выход 15%, т.пл. 242-

244°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.:

7.28 д (2H, Ar, *J* 9.3 Гц), 7.34 д (2H, Ar, *J* 8.3 Гц), 7.41 д (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 7.46 т (1H, Ar, *J* 7.3 Гц), 7.56 т (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 7.64 д (2H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.75 д (2H, Ar, *J* 8.3 Гц), 7.86 д (2H, Ar, *J* 7.2 Гц), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 119.7, 121.9 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 130.1 (2C), 130.6 (2C), 133.7, 136.0, 136.6, 138.9, 140.2, 155.9, 187.4, 194.0. Найдено, %: С, 67.30; Н, 3.97; N, 9.56; C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 67.06; Н, 3.75; N, 9.78.

**3,4-Ди(4-метилбензоил)-*N*-(*p*-толил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-**

**карбоксамид (33с).** Бесцветные кристаллы. Выход 13%, т.пл. 224-227°C.



Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.:

2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.07

д (2H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.17 д (2H, Ar, *J* 8.2 Гц),

7.20 д (2H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.59 д (2H, Ar, *J* 8.0

Гц), 7.64–7.71 м (2H, Ar), 7.82 д (2H, Ar, *J* 8.0

Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.:

21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 119.8, 120.7(2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.4

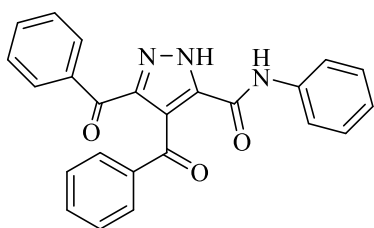
(2C), 134.2, 134.9, 135.1, 136.4, 140.2, 144.5, 144.6, 156.0, 187.2, 193.5. Найдено,

%: С, 74.41; Н, 5.70; N, 9.29; C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 74.13; Н, 5.30; N,

9.60.

**3,4-Дибензоил-*N*-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид**

**(33d).** Бесцветные кристаллы. Выход 28%, т.пл. 226-228°C (этанол). Спектр



ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.:

7.19 с (1H, Ar), 7.28 с (2H, Ar), 7.34–7.45 м (4H, Ar), 7.43–7.49 м (1H, Ar), 7.52–

7.58 м (1H, Ar), 7.67 м (2H, Ar), 7.79–7.85 м (2H, Ar),

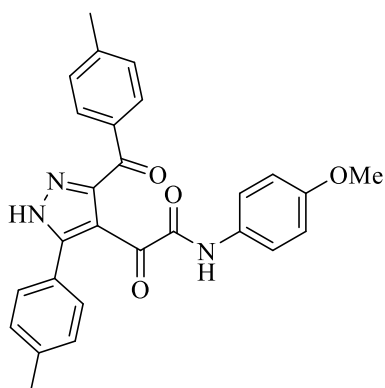
7.87–7.92 м (2H, Ar), 11.01 с (1H, CONH). Спектр

ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 119.7, 120.8 (2C), 125.5, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.2

(2C), 129.3 (2C), 130.1 (2C), 133.6 (2C), 136.6, 137.3, 138.9, 140.4, 156.1, 187.5, 193.9. Найдено, %: С, 73.55; Н, 4.56; N, 10.41; C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 72.90; Н, 4.33; N, 10.63.

### 2-(3,5-Ди(4-толил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-метоксифенил)-2-

**оксоацетамид (34a).** К раствору 1 ммоль пирролдиона **2g** в 7 мл ДМСО прибавляли раствор 1 ммоль гидразин-гидрата в 3 мл ДМСО. Через 5 мин реакцию останавливали прибавлением воды (100-150 мл). Из водного раствора экстрагировали хлороформом 2 раза по 15 мл. Хлороформные фракции объединяли, сушили б/в сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из толуола с

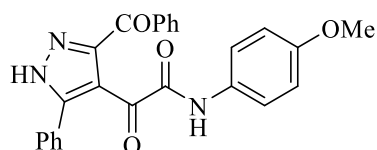


добавлением тетрахлорметана. Светло-желтые кристаллы. Выход 45%, т.пл. 210-213°C (толуол + ССl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.38 с (3H, Me), 2.41 с (3H, Me), 3.77 с (3H, OMe), 6.77–6.86 м (2H, Ar), 7.18–7.25 м (4H, Ar), 7.40–7.47 м (2H, Ar), 7.47–7.53 м (2H, Ar), 8.09–8.16 м (2H, Ar), 8.70 с (1H, CONH), 10.39 с (1H, N<sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.4 (2C), 116.1, 121.7 (2C), 124.6, 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.8 (2C), 130.0, 130.9 (2C), 134.0, 140.6, 144.4, 147.0, 157.1, 158.6, 186.8, 187.5. В спектре <sup>13</sup>C соединения **34a** отсутствует сигнал  $\underline{C}^3=N^2$  из-за равновесных форм пиразольного цикла. Найдено, %: С, 71.53; Н, 5.15; N, 9.21; C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 71.51; Н, 5.11; N, 9.27.

Соединение **34b** синтезировано аналогично.

### 2-(3,5-Дифенил-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-метоксифенил)-2-

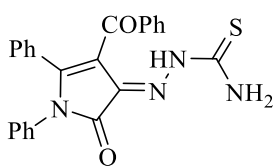
**оксоацетамид (34b).** Светло-желтые кристаллы. Выход 52%, т.пл. 148-150°C (толуол + ССl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 3.75



с (3H, OMe), 6.75–6.84 м (2H, Ar), 7.33 дд (2H, Ar, *J* 8.1, 6.3 Гц), 7.36–7.39 м (2H, Ar), 7.41 д (4H, Ar, *J* 8.1 Гц), 7.48–7.58 м (3H, Ar), 8.19 д (2H, Ar, *J* 7.7 Гц), 8.75 с (1H, NHAr), 11.34 с

(1H, N<sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.4 (2C), 116.2, 121.8 (2C), 127.1, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 129.0 (2C), 129.8, 130.2, 130.8 (2C), 133.5, 136.4, 146.8, 157.2, 158.7, 186.7, 188.1. Найдено, %: С, 70.69; Н, 4.58; N, 9.92; C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 70.58; Н, 4.50; N, 9.88.

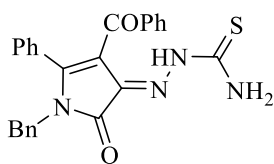
**(E)-2-(4-Бензоил-2-оксо-1,5-дифенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (36a).** Смесь 0,5 ммоль пирролдиона **4a** и



0,5 ммоль тиосемикарбазида **32a** выдерживали в 1,4-диоксане при 65°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси этанол + ацетон. Желто-оранжевые кристаллы. Выход 67%, т.пл. 254–256°C (этанол + ацетон). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 6.88–6.95 м (2H, Ar), 6.95–7.02 м (3H, Ar), 7.02–7.08 м (2H, Ar), 7.14–7.24 м (3H, Ar), 7.26–7.35 м (3H, Ar), 7.50 д (2H, Ar, J 8.4 Гц), 8.12 с (1H, CSNH<sub>2</sub>), 8.97 с (1H, CSNH<sub>2</sub>), 12.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 109.4, 127.3 (2C), 127.4 (2C), 128.2, 128.3, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 130.0, 130.1 (2C), 131.8, 132.1, 133.7, 138.6, 162.3, 163.2, 179.1, 193.8. Найдено, %: С, 67.77; Н, 4.39; N, 13.18; C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 67.59; Н, 4.25; N, 13.14.

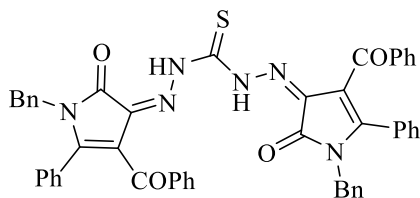
Соединение **36b** синтезировано аналогично.

**(E)-2-(1-Бензил-4-бензоил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (36b), сольват с ДХМ.** Оранжевые



кристаллы. Выход 70%, т.пл. 164–166°C (ДХМ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 4.78 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.73 с [1H, ДХМ], 6.98–7.06 м (2H, Ar), 7.17–7.30 м (6H, Ar), 7.30–7.37 м (4H, Ar), 7.41 с (1H), 7.44–7.52 м (1H, CSNH<sub>2</sub>), 7.70–7.78 м (2H, Ar), 8.96 с (1H, CSNH<sub>2</sub>), 12.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 43.6 (CH<sub>2</sub>), 54.7 (ДХМ), 111.9, 126.6 (2C), 127.2, 127.8 (2C), 128.1, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 130.1, 132.6, 133.3, 136.0, 137.8, 152.8, 160.1, 178.5, 188.6. Найдено, %: С, 63.62; Н, 4.39; N, 11.50; C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S·0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 63.41; Н, 4.38; N, 11.60.

**(Z)-N'-((Z)-1-Бензил-4-бензоил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)-2-(1-бензил-4-бензоил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)гидразин-1-карботиогидразид (38).** Смесь 1 ммоль



пирролдиона **4b** и 0,5 ммоль тиокарбогидразида выдерживали в 1,4-диоксане при 65°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси

этанола с ацетоном. Темно-красные кристаллы. Выход 60%, т.пл. 196-200°C (этанол + ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.74 с (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 6.81–6.95 м (5H, Ar), 7.09–7.25 м (17H, Ar), 7.27–7.39 м (4H, Ar), 7.71 д (4H, Ar,  $J$  7.6 Гц), 13.34 с (1H, NH), 14.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 44.6 (2C), 113.3 (2C), 127.6 (4C), 128.0 (2C), 128.1 (4C), 128.5 (2C), 128.6 (4C), 128.8 (4C), 129.3 (4C), 129.9 (4C), 130.6 (2C), 132.8 (2C), 136.0 (2C), 137.9 (2C), 153.7 (2C), 160.3 (3C), 176.3 (2C), 189.0 (2C). Найдено, %: C, 73.25; H, 4.59; N, 10.36;  $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C, 73.12; H, 4.51; N, 10.44.

### 3.2. Исследование полезных свойств соединений

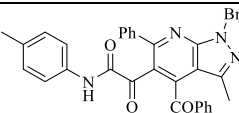
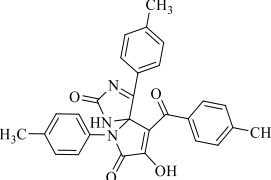
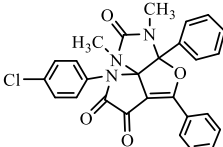
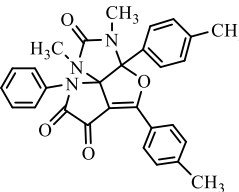
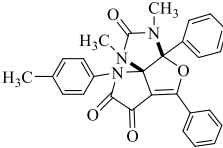
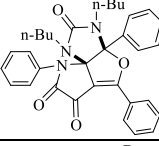
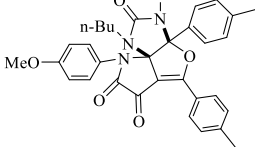
#### 3.2.1. Исследование антиоксидантной активности:

Антиоксидантная активность изучалась спектрофотометрическим методом по способности растворов исследуемых веществ улавливать ярко окрашенные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) [111].

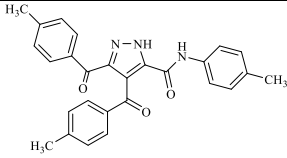
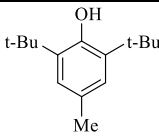
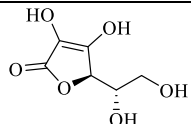
Положительные результаты исследований приведены в таблице 8.

**Таблица 8.**

*Результаты исследования антиоксидантной активности соединений методом DPPH*

Соединение	Поглощение радикалов DPPH, %
<b>9a</b> 	27
<b>22f</b> 	9
<b>29b</b> 	1.5
<b>29c</b> 	8.5
<b>29d</b> 	10
<b>31a</b> 	18
<b>31b</b> 	25



<b>33с</b>		2
Агидол		61
Аскорбиновая кислота		95

В результате исследования выявлено, что соединения ряда 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов проявляют антиоксидантную активность от низкой до умеренной в отношении свободного радикала DPPH (**22**, **29**, **31**). Также умеренной активностью обладают соединения ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридина (**9**).

### 3.2.2. Исследование цитотоксической активности

Соединения, содержащие в своем составе циклопента[*b*]пиридиновый фрагмент, обнаружены в природных алкалоидах, проявляющих выраженную цитотоксическую активность.

Цитотоксичность соединений изучали *in vitro* на опухолевой линии клеток человека MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) с помощью МТТ-теста [112]. В качестве количественного показателя цитотоксичности по кривой «доза – эффект» рассчитывали концентрацию тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток ( $IC_{50} = 14.00 \pm 3.72$  [мкМ]) (рис. 27). Для сравнения камптотecin показал результаты  $IC_{50} = 0,04 \pm 0,01$  [мкМ].

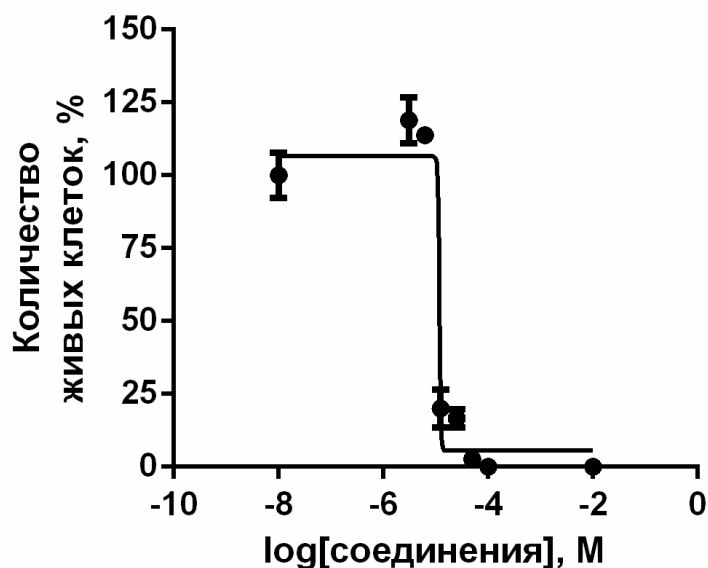


Рисунок 27. Зависимость числа живых клеток MCF-7 от концентрации соединения **16a**.

Исследование цитотоксичности 2-оксо-2-(5-оксо-2,4-дифенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-N-(4-толил)ацетамида **16a** (рис. 28) *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) выявило высокую активность соединения **16a**.

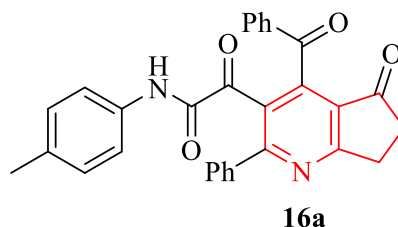


Рисунок 28. Структура 2-оксо-2-(5-оксо-2,4-дифенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-N-(4-толил)ацетамида **16a**.

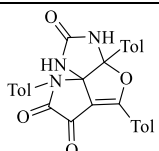
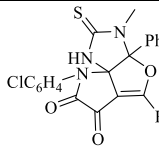
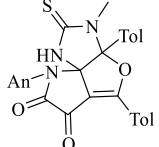
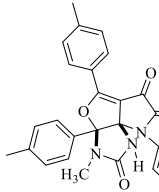
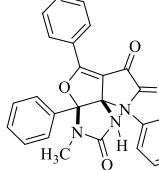
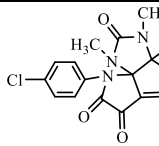
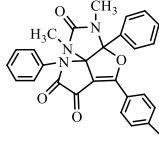
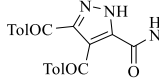
### 3.2.3. Исследование противомикробной активности

Для исследования противомикробной активности использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде микрометодом [113].

Положительные результаты исследований приведены в таблице 9.

Таблица 9.

Результаты исследования противомикробной активности синтезированных соединений.

Соединение		Противомикробная активность, мкг/мл					
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
		*МИК	**МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
<b>22f</b>		1000,0		-		1000,0	
<b>25a</b>		125,0		-		-	
<b>25b</b>		125,0		-		-	
<b>25d</b>		1000		-		-	-
<b>25e</b>		500,0		500,0		250,0	1000
<b>29b</b>		500,0					
<b>29c</b>		500,0					
<b>33a</b>		500,0		-		-	
	контроль	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Фенил салицилат	750		-		-	
	Диоксидин	62,5	1000	3,9	62,5		
	Флуконазол					6,25	12,5

Примечание: МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК - минимальная бактерицидная концентрация; «-» - отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+++» - рост микроорганизмов.

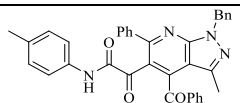
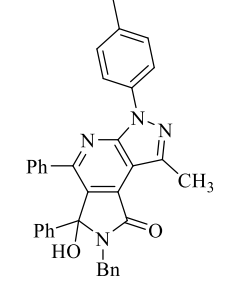
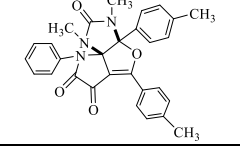
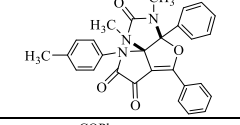
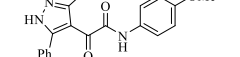
В результате исследования выявлено, что соединения ряда 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолов (ряды **22**, **25**, **29**) проявляют противомикробную активность в отношении *S. Aureus* [114,115], а вещество **25e** еще и против *E. Coli* и *C. Albicans*.

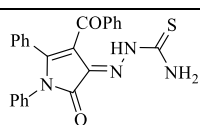
### 3.2.4. Исследование туберкулостатической активности

Для исследований химических веществ использован микрометод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием индикатора роста резазурина натриевой соли [116]. МИК – минимальная ингибирующая концентрация химических веществ, при которой не происходило изменение цвета. Положительные результаты исследований приведены в таблице 10.

**Таблица 10.**

*Результаты исследования туберкулостатической активности синтезированных соединений.*

Соединение		Противомикробная активность, мкг/мл
		<i>M. tuberculosis</i> , H <sub>37</sub> Rv
		МИК
<b>9a</b>		1000,0
<b>11b</b>		1000,0
<b>29c</b>		1000,0
<b>29d</b>		1000,0
<b>34b</b>		1000,0

Соединение	Противомикробная активность, мкг/мл	
	<i>M. tuberculosis</i> , H <sub>37</sub> Rv	
	МИК	
<b>36a</b>		250,0
	Изониазид	1,0
	Мидлбрук 7Н + <i>M. tuberculosis</i>	рост

В результате исследования выявлено, что некоторые из полученных соединений проявляют слабую туберкулостатическую активность.

### 3.2.5. Исследование оптических свойств

Для соединений, обладающих флуоресценцией (**11a,b** и **12**), записывали УФ-спектры растворов на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Shimadzu Corp., Япония) в  $\text{CHCl}_3$ , размер кюветы 10×10×40 мм. Спектры флуоресценции растворов соединений записаны на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF5301 (Shimadzu Corp., Япония) в хлороформе  $\text{CHCl}_3$ , размер кюветы 10×10×40 мм. Данные полученных спектров обрабатывались в программах UV Probe 2.42 и Panorama 3.1 Fluorescence. На основе полученных спектров определяли значения максимумов поглощения ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ , нм) и испускания ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$ , нм), сдвиг Стокса ( $\Delta\lambda_{\text{max}}$ , нм) (1), и ширины запрещенной зоны ( $E_g^{\text{opt}}$ , эВ) (2) [117,118]. Полученные оптические характеристики представлены в таблице 11.

$$\Delta\lambda_{\text{max}} = \lambda_{\text{max}}^{\text{em}} - \lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}, \text{ нм} \quad (1)$$

где,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$  – длинноволновый максимум испускания,

$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$  – длинноволновый максимум поглощения.

$$E_g^{\text{opt}} = \frac{h \times c}{\lambda_{\text{onset}}} = \frac{4.136 \times 10^{-15} \times 3 \times 10^8}{\lambda_{\text{onset}} \times 10^{-9}} = \frac{1240}{\lambda_{\text{onset}}}, \text{ эВ} \quad (2)$$

где,  $\lambda_{\text{onset}}$  – красная граница собственного поглощения;

$h$  – постоянная Планка эВ×с;

$c$  – скорость света, км/ч.

**Таблица 11.**

*Оптические характеристики соединений **11a,b** и **12**.*

№	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ , нм ( $\epsilon$ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{onset}}$ , нм	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ , нм	$\Delta\lambda_{\max}$ , нм	$E_g^{\text{opt}}$ , эВ
<b>11a</b>	258 (31000), 313 (13300), 357 (6600)	415	470	113	2.99
<b>11b</b>	263 (30600), 322 (7600), 361 (4000)	456	480	119	2.72
<b>12</b>	258 (1600), 298 (2600), 351 (4800)	400	437	86	3.1

Проведенные исследования показали, что соединение **12** ряда пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридина обладает более синим свечением (437 нм), чем соединения ряда пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридина (470-480 нм). Кроме того соединения **11a,b** характеризуются аномально большим сдвигом Стокса ( $>100$  нм), что, вместе с бесцветностью их растворов ( $\lambda_{\max}^{\text{abs}} \sim 360$  нм) делает возможным применение их в криминалистике и криптографии.

## Заключение

Изучив реакции 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными циклическими 1,3-С,N бинуклеофилами (енаминами) и 1,3-N,N бинуклеофилами, мы установили что:

1. Направление взаимодействия 4,5-диароил-, как и 4-ароил-5-алкоксикарбонилпирролдионов с циклическими пятичленными енаминами (аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминофураном и аминоинденоном) отличается от ранее изученного взаимодействия с шестичленными и ациклическими енаминами, и заключается в последовательной атаке группами  $\beta$ -СН и NH<sub>2</sub> енаминов атома С<sup>5</sup> и ArСО в положении 4 ПД с промежуточным разрывом связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> (Рис. 29, направление А).

2. Уменьшение электроноакцепторных свойств заместителя в положении 5 (4-ароил-5-фенилпирролдионы) приводит также к смене направления реакции с аминопиразолами и образованию трициклических пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинов вследствие последовательной атаки группами С<sup>4</sup>Н и NH<sub>2</sub> пиразолов карбонильных групп С<sup>3</sup>=О и PhСО пирролдиона (напр. Б).

3. Введение в реакцию енаминов с вторичной аминогруппой приводит к тому, что циклизация происходит только с участием карбонильной группы в положении 3 4,5-диароил- и 4-бензоил-5-фенилпирролдионов (напр. В).

4. 4,5-Диароилпирролдионы, реагируют с мочевинами с образованием трициклических 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолов при этом в циклизацию вовлекаются оба ароильных заместителя (напр. Г), в отличие от 4-бензоил-5-фенилпирролдионов, которые не вступают в это взаимодействие, и 4-бензоил-5-алкоксикарбонилпирролдионов, которые реагируют только по атому С<sup>5</sup> пирролдиона и сложноэфирной группе.

5. 6*H*-Пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолы, образованные из незамещенной мочевины и тиомочевины способны к существованию в двух формах: в форме пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазола – в кристаллическом

состоянии (при кристаллизации из ацетонитрила), и в форме 8-гидрокси-1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-диона – в кристаллическом состоянии (при кристаллизации из метанола) и в растворе ДМСО и метанола.

6. Также выявлено, что метилтиомочевина в жестких условиях способна восстанавливать 4,5-диароилпирролдионы с образованием 4,6-дигидро-1*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дионов.

7. Установлено, что в реакциях 4,5-диароилпирролдионов с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом нуклеофильные реагенты ведут себя как 1,2-*N,N* бинуклеофилы – аналоги гидразина, при этом образуются два региоизомерных пиразола, соотношение которых зависит от выбранного нуклеофила и температуры синтеза (напр. Д).

8. В реакциях 4-бензоил-5-фенилпирролдионов с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом нуклеофильные реагенты проявляют себя как моонуклеофилы, образуя тиосемикарбазоны и тиокарбогидразоны.

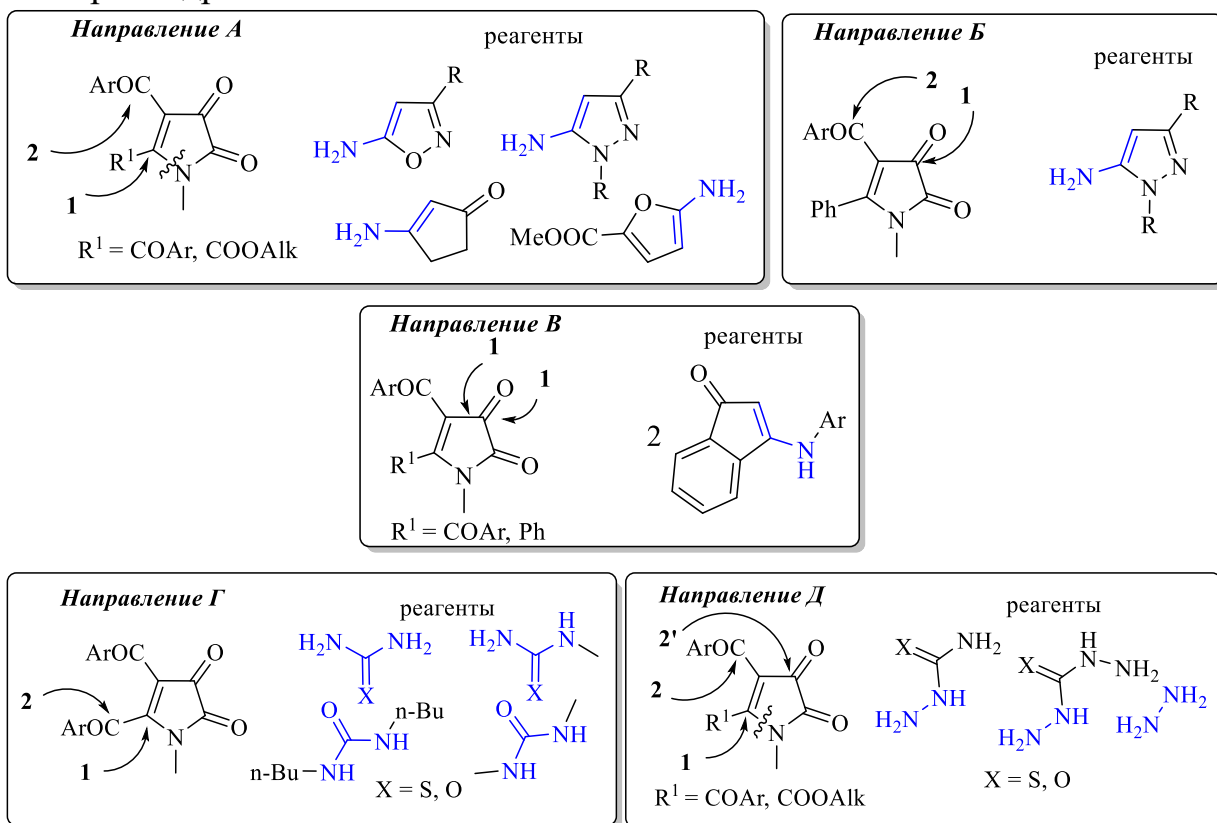


Рисунок 29. Направления протекания реакций 4-ароилпирролдионов с бинуклеофильными реагентами.



**Перспективы дальнейшей разработки темы** диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных методов за счет функциональной модификации нуклеофильных реагентов, синтезированных гетероциклических систем, а также детальном изучении биологической активности и оптических свойств синтезированных соединений.

## Список сокращений и условных обозначений

ДРРН – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масспектрометрическим детектированием

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ДХМ – дихлорметан

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МНК – метод наименьших квадратов

ОП – оптическая плотность

ПД – 1*H*-пиррол-2,3-дионы (пирролдионы)

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

## Список литературы

1. Synthesis and Structure of 1-Substituted Semithioglycolurils / V.V. Baranov, A.A. Galochkin, Y.V. Nelyubina et al. // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – №. 17. – P. 2563-2571.
2. Dual-Functional Semithiobambusurils / M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany // *Chemistry–A European Journal*. – 2015. – V. 21. – №. 2. – P. 536-540.
3. Tayebee, R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) Catalyzed by Keggin, Wells-Dawson, and Preyssler Heteropolyoxometalates, Effect of Structure on the Reactivity / R. Tayebee, R.S. Esmail, M.A. Behrooz // *Letters in Organic Chemistry*. – 2012. – V. 9. – №. 3. – P. 183-191.
4. Vdovina, S. V., & Mamedov, V. A. New possibilities of the classical biginelli reaction / S.V. Vdovina, V.A. Mamedov // *Uspekhi Khimii*. – 2008. – V. 77. – №. 12. – P. 1091-1128,
5. Nagarajaiah, H. Biginelli reaction: an overview / H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V. 57. – №. 47. – P. 5135-5149
6. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update / M.M. Heravi, R. Moradi, L. Mohammadkhani, B. Moradi, // *Molecular Diversity*. – 2018. – V. 22. – P. 751-767.,
7. Alvim, H. G. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs / H.G. Alvim, E.N. da Silva Júnior, B.A. Neto // *Rsc Advances*. – 2014. – V. 4. – №. 97. – P. 54282-54299
8. The effect of HS-111, a novel thiazolamine derivative, on apoptosis and angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells / M.J. Choi, H. Lee, J.H. Lee et al. // *Archives of pharmacal research*. – 2012. – V. 35. – P. 747-754.
9. Synthesis and biological evaluation of aminothiazoles against *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* / K. Ishita, S. Stefanopoulos, A. Khalil et al. // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2018. – V. 26. – №. 9. – P. 2251-2261,

10. Spectroscopic and computational study of a new thiazolylazonaphthol dye 1-[(5-(3-nitrobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl)diazenyl]naphthalen-2-ol / O. Fedyshyn, Y. Bazel', M. Fizer et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – V. 304. – P. 112713
11. Versatile 2-aminothiazoles, building blocks for highly functionalised heterocycles / G. Kaupp, F.A. Amer, M.A. Metwally, E. Abdel-Latif // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2003. – V. 40. – №. 6. – P. 963-971,
12. E. Abdel-Latif. Versatile synthesis of N, S-heterocycles containing the antipyrine moiety // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2006. – V. 181. – №. 1. – P. 125-139,
13. E. Abdel-Latif. Waste-Free Solid-state organic syntheses: Solvent-free alkylation, heterocyclization, and azo-coupling reactions / E. Abdel-Latif, M.A. Metwally // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2007. – V. 138. – P. 771-776.,
14. One-Pot Syntheses of Substituted 2-Aminothiazoles and 2-Aminoselenazoles via Meerwein Arylation of Alkyl Vinyl Ketones / Y.V. Ostapiuk, M.Y. Ostapiuk, O.V. Barabash // *Synthesis*. – 2022. – V. 54. – №. 16. – P. 3658-3666.,
15. Histamine H<sub>2</sub>-receptor agonists. Synthesis, in vitro pharmacology, and qualitative structure-activity relationships of substituted 4- and 5-(2-aminoethyl)thiazoles / J.C. Eriks, H. Van der Goot, G. J. Sterk, H. Timmerman // *Journal of medicinal chemistry*. – 1992. – V. 35. – №. 17. – P. 3239-3246.
16. (Thiazol-2-yl)hydrazone derivatives from acetylpyridines as dual inhibitors of MAO and AChE: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies / M. D'Ascenzio, P. Chimenti, M.C. Gidaro et al. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2015. – V. 30. – №. 6. – P. 908-919.,
17. Benzo[b]thiophene-thiazoles as potent anti-Toxoplasma gondii agents: Design, synthesis, tyrosinase/tyrosine hydroxylase inhibitors, molecular docking study, and antioxidant activity / B. Rosada, A. Bekier, J. Cytarska et al. // *European journal of medicinal chemistry*. – 2019. – V. 184. – P. 111765.

18. An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry / J. Tiwari, M. Saquib, S. Singh, et al. //Synthetic Communications. – 2017. – V. 47. – №. 21. – P. 1999-2006.,
19. The unprecedented synthesis of novel spiro-1,2,4-triazolidinones / D.M. Pore, P.G. Hegade, M.M. Mane, J.D. Patil // RSC advances. – 2013. – V. 3. – №. 48. – P. 25723-25726.
20. An efficient synthesis of anti-microbial 1,2,4-triazole-3-thiones promoted by acidic ionic liquid / P.B. Patil, J.D. Patil, S.N. Korade //Research on Chemical Intermediates. – 2016. – V. 42. – P. 4171-4180.
21. A facile, aqueous phase green synthetic protocol for the synthesis of 5,9b-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole-3-ols/5,9b-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole-3-thiols / K. Ramesh, S.N. Murthy, K. Karnakar, Y.V.D. Nageswar //Tetrahedron letters. – 2011. – V. 52. – №. 37. – P. 4734-4737.,
22. Polyethylene glycol mediated catalyst-free synthesis of 5,9b-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole-3-ols/thioles / R. Sridhar, M. Yedukondalu, K.R.S Prasad, M.V.B. Rao //Pharma Chem. – 2014. – V. 6. – P. 1-8
23. First synthesis of tert-butyl-substituted [1,2,4]triazino[5,6-b]indole-3-thiols and indolo[2,3-b]quinoxalines / M. Lv, H. Zheng, Y. Li, W. Gao //Research on Chemical Intermediates. – 2015. – V. 41. – P. 6927-6939.
24. Synthesis, molecular modeling and antiviral activity of novel 5-fluoro-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones / Z.Ş. Sevinçli, G.N. Duran, M. Özbil, N. Karalı //Bioorganic Chemistry. – 2020. – V. 104. – P. 104202.
25. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins / K.H.M.E. Tehrani, M. Hashemi, M. Hassan et al. //Chinese Chemical Letters. – 2016. – V. 27. – №. 2. – P. 221-225,
26. Somogyi L. Transformation of Isatin 3-acylhydrazones under acetylating conditions: Synthesis and structure elucidation of 1,5'-disubstituted 3'-acetylspiro[oxindole-3,2'-[1,3,4]oxadiazolines] //Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 2001. – V. 74. – №. 5. – P. 873-881.,

27. Antimicrobial and mutagenic properties of organotin (IV) complexes with isatin and N-alkylisatinbisthiocarbonohydrazones / A. Bacchi, M. Carcelli, P. Pelagatti et al. //Journal of Inorganic Biochemistry. – 2005. – V. 99. – №. 2. – P. 397-408.,
28. Synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of novel bis-isatincarbohydrazone derivatives / G. Kiran, M. Sarangapani, T. Gouthami, A.R. Narsimha //Toxicological & Environmental Chemistry. – 2013. – V. 95. – №. 3. – P. 367-378.
29. Copper-Catalyzed Domino Synthesis of 2-Imino-1H-imidazol-5(2H)-ones and Quinoxalines Involving C-C Bond Cleavage with a 1,3-Dicarbonyl Unit as a Leaving Group / Y. Yang, F. Ni, W.M. Shu, A.X. Wu, //Chemistry–A European Journal. – 2014. – V. 20. – №. 37. – P. 11776-11782.
30. Divergent and Regioselective Synthesis of (Trifluoromethyl/carboxyethyl) benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidines from  $\beta$ -Enamino Diketones / V.P. Andrade, M. Mittersteiner, H.G. Bonacorso et al. //European Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 2020. – №. 41. – P. 6478-6484,
31. Synthesis of functionalized triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives / N.Y.V. Chechina, N.N. Kolos, I.V. Omelchenko, V.I. Musatov //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – V. 54. – P. 58-62.,
32. A catalyst-free, one-pot multicomponent synthesis of spiro-benzimidazoquinazolinones via a Knoevenagel–Michael-imine pathway: a microwave assisted approach / P. Maloo, T.K. Roy, D.M. Sawant et al. //RSC advances. – 2016. – V. 6. – №. 48. – P. 41897-41906.
33. Synthesis and pharmacological screening of novel non-acidic gastroprotective antipyretic anti-inflammatory agents with anti-platelet properties / O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise et al. //Arzneimittelforschung. – 2000. – V. 50. – №. 02. – P. 140-147.,
34. Synthesis and pharmacological evaluation of 2,5-cycloamino-5H-benzopyrano[4,3-d]pyrimidines endowed with in vitro antiplatelet activity / O.

- Bruno, C. Brullo, A. Ranise et al. //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2001. – V. 11. – №. 11. – P. 1397-1400.
35. Design and synthesis of angucyclinone 5-aza analogues / J.A. Valderrama, M.F. González, P. Colonelli, D. Vásquez //Synlett. – 2006. – V. 2006. – №. 17. – P. 2777-2780.
36. Studies on quinones. Part 41: Synthesis and cytotoxicity of isoquinoline-containing polycyclic quinones / J.A. Valderrama Guerrero, M.F. González, C.D. Pessoa Mahana et al. //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2006. – V. 14. – №. 14. – P. 5003-5011.
37. Addition von  $\alpha$ -Ketoenaminen an 2-Acetyl-p-benzochinon / U. Kuckländer, K. Kuna, B. Schneider et al. //Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung. – 1993. – V. 335. – №. 4. – P. 345-350.
38. Costanzo P. Similarity and competition between Biginelli and Hantzsch reactions: An opportunity for modern medicinal chemistry / P. Costanzo, M. Nardi, M. Oliverio //European Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 2020. – №. 26. – P. 3954-3964.,
39. Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions / A.M. Abdella, A.M. Abdelmoniem, I.A. Abdelhamid, A.H. Elwahy //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – V. 57. – №. 4. – P. 1476-1523.,
40. Saini A. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines./ A. Saini, S. Kumar, J.S. Sandhu / – 2008 – V. 67. – №. 2. – P. 95-111
41. The Hantzsch pyrrole synthesis: Non-conventional variations and applications of a neglected classical reaction / M. Leonardi, V. Estévez, M. Villacampa, J.C. Menéndez //Synthesis. – 2019. – V. 51. – №. 04. – P. 816-828.,
42. Trautwein A.W. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support / A.W. Trautwein, R.D. Süßmuth, G. Jung //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 1998. – V. 8. – №. 17. – P. 2381-2384.
43. Dubovtsev A. Y. Synthesis of spiro[imidazole-2,2'-pyrroles] by reaction of 4,5-dioxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylates with urea / A. Y. Dubovtsev, M.

- A. Zheleznova, Z. G. Aliev, //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – V. 52. – №. 12. – P. 1779-1783.
44. Synthesis of imidazole spiro compounds from 5-alkoxycarbonyl-1H-pyrrole-2,3-diones and phenylurea / A. Y. Dubovtsev, E. S. Denislamova, P. S. Silaichev, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – V. 52. – №. 7. – P. 467-472.
45. Дубовцев А.Ю. Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами: автореферат / Дубовцев А.Ю. - Ин-т техн. химии УрО РАН – 2017. – 20 с.
46. Five-membered 2, 3-dioxo heterocycles: LXXV. Reaction of methyl 1-aryl-3-aroil-4,5-dioxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylates with 1,3-diphenylguanidine. Crystalline and molecular structure of 9-Benzoyl-8-hydroxy-2-imino-6-(4-methylphenyl)-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro-[4.4]non-8-ene-4,7-dione / N. V. Bubnov, E. S. Denislamova, Z. G. Aliev, A. N. Maslivets //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V. 47. – №. 4. – P. 523-526.
47. Recyclization of isopropyl 2-(1-aryl-4,5-dioxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoacetates by the action of thiourea / M. V. Dmitriev, P. S. Silaichev, P. A. Slepukhin, A. N. Maslivets //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V. 47. – №. 4. – P. 627-629.
48. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXX. Рециклизация 1*H*-пиррол-2,3-дионов в пиразоло[1,5-*a*]пиримидины под действием пиразоламина. Кристаллическая и молекулярная структура замещённого пиразоло[1,5-*a*]пиримидина / Е.С. Денисламова, Н.В. Бубнов, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2011. - Т. 47. - № 9. - С. 1341-1344.
49. Силайчев П.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: XCIV. Рециклизация 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина. Кристаллическая и молекулярная структура замещённого пирридо[2',3',4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидина / П.С. Силайчев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2013. - Т. 49. - № 8. - С. 1219-1222.



50. Spiro-bis-geterociklizatsiya 5-metoksikarbonyl-1*H*-pirrol-2,3-dionov pod deystviem aitsiklicheskih enaminoketonyh / Ю.Н. Банникова, В.В. Халтурина, Е.А. Седегова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2007. – Т. 43 - № 1. - С. 148-149.
51. Pyatichlennyye 2,3-dioksogeterocikly LV. Vzaимодействие метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с этил 3-анилинобут-2-еноатами // Ю.Н. Банникова, Е.А. Седегова, В.В. Халтурина, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2007. – Т. 43. - № 9. - С. 1343-1345.
52. Банникова, Ю.Н. Spiro-bis-geterociklizatsiya 5-metoksikarbonyl-2,3-dигидро-2,3-пирролдионов под действием ациклических енаминов / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2005. – Т. 41. - № 11. - С. 1748-1749.
53. Pyatichlennyye 2,3-dioksogeterocikly: LXXXIX. Реакция метил 1-арил-циннамоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с (*E*)-4-ариламинопент-3-ен-2-онами. Кристаллическая и молекулярная структура 9-ацетил-3-гидрокси-8-метил-1-(4-метоксифенил)-7-фенил-4-циннамоил-1,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,6-диона / П.С. Силайчев, В.О. Филимонов, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2012. - Т. 48. - № 10. - С. 1334-1337.
54. Силайчев П.С. Pyatichlennyye 2,3-dioksogeterocikly: С. Реакция метил 1-арил-3-циннамоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с ациклическими енаминами / П.С. Силайчев, В.О. Филимонов, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2014. - Т. 50. - № 3. – С. 416-420.
55. Pyatichlennyye 2,3-dioksogeterocikly: ХС. Реакция метил 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминоэфирами. Кристаллическая и молекулярная структура 4-метил-9-этил-7-бензил-3-гидрокси-8-метил-1-(4-метоксифенил)-2,6-диоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-4,9-карбоксилата / П.С. Силайчев, М.А. Чудинова, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2012. - Т. 48. - № 11. - С. 1445-1448.
56. Pyatichlennyye 2,3-dioksogeterocikly: СШ. Spiro гетероциклизация 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-аминобут-2-еннитролом / П.С.

Силайчев, Ю.Г. Степанян, Н.В. Кудреватых, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2014. - Т. 50. - № 6. - С. 876-879.

57. [3+3] Нуклеофильное присоединение ациклических енаминокетонов к диметил 1-арил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2,3-карбоксилатам / П.С. Силайчев, М.А. Чудинова, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2012. - Т. 48. - № 10. - С. 1380-1381.

58. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: CVIII. [3+3] Нуклеофильное присоединение ациклических енаминокетонов к 4,5-диметоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионам. Кристаллическая и молекулярная структура замещённых 2,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-енов / П.С. Силайчев, М.А. Железнова, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2014. - Т. 50. - № 11. - С. 1608-1611.

59. Банникова Ю.Н. Spiro-бис-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов под действием активированных енаминов / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец // ХГС. - 2004. - Т. 40. - № 1. - С. 124-126.

60. Банникова Ю.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: XIII. Реакция метил 1-арил-4-ароил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с *N*-замещёнными 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексенонами / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец, З.Г. Алиев // ЖОрХ. - 2004. - Т. 40. - № 12. - С. 1840-1845.

61. Банникова Ю.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы liV. Двойная spiro-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-анилино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец, З.Г. Алиев // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43. - № 9. - С. 1339-1342.

62. Банникова Ю.Н. Двойная spiro-бис-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдиона под действием *N*-арилзамещённого имида димедона / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2006. - Т. 42. - № 5. - С. 787-788.

63. Денисламова Е.С. [3+3] Нуклеофильное присоединение *N*-незамещённого енамина к моноциклическим 1*H*-пиррол-2,3-дионам / Е.С.

Денисламова, Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2008. - Т. 44. - № 5. - С. 777-778.

64. Денисламова Е.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: CIV. Реакция метил 1-арил-4-бензоил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с циклическими энгидразинами. Кристаллическая и молекулярная структура *N*-[3'-бензоил-1'-(4'-гидрокси-6,6-диметил-2,4,5'-триоксо-4-хлорфенил)-1',4,5,5',6,7-гексагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-1(2*H*)-ил]бензамида / Е.С. Денисламова, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2014. – Т. 50. - № 7. - С. 1029-1033.

65. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXXI. Реакция 4,5-бис(метоксикарбонил)-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *N*-замещёнными 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-онами. Кристаллическая и молекулярная структура метил 4'-гидрокси-6,6-диметил-1,1'-бис(4-метоксифенил)-2,4,5'-триоксо-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-3'-карбоксилата / П.С. Силайчев, М.А. Чудинова, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2011. – Т. 47. - № 11. - С. 1682-1686.

66. Силайчев П.С. Спиرو гетероциклизация 4,5-дигидро-4,5-диоксо-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилатов под действием 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов / П.С. Силайчев, М.А. Чудинова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2011. – Т. 47. - № 10. - С. 1570-1571.

67. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXXV. Синтез метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов и их реакция с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-онами. Молекулярная и кристаллическая структура 4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(4-метоксифенил)-3'-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ен-ил)-1-фенил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-триона / П.С. Силайчев, В.О. Филимонов, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2012. – Т. 48. - № 4. - С. 563-567.

68. Five-Membered 2,3-Dioxo Heterocycles: LXX. Spiro Heterocyclization of 1*H*-Pyrrole-2,3-diones by the Action of 1,5-Binucleophiles. Crystalline and Molecular Structure of Ethyl 1'-Benzyl-7-methoxy-3,3-dimethyl-1,2'-dioxo-5'-

phenyl-1',2,2',3,4,10-hexahydro-1*H*-spiro[acridine-9,3'-pyrrole]-4'-carboxylate / P. S. Silaichev, M. V. Dmitriev, Z. G. Aliev, A. N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – V. 46. - №8. – P. 1173-1176.

69. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXXVI. Спироспирогетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов. Кристаллическая и молекулярная структура 4'-гидрокси-3'-(2,4-диметилбензоил)-1,1'-дифенил-1*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1'*H*)-триона / Н.В. Бубнов, Е.С. Денисламова, П.С. Силайчев и др. // ЖОрХ. - 2012. – Т. 48. - № 5. - С. 697-700.

70. Spiroheterocyclization of Methyl 1-aryl-3-cinnamoyl-4,5-dioxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylates by the Action of 3-(Arylamino)-1*H*-inden-1-ones / P.S. Silaichev, V.O. Filimonov, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Molecules. – 2012. – V. 17. - № 12. – P. 13787-13794.

71. Трёхкомпонентная спиро-гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов / М.В. Дмитриев, П.С. Силайчев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2011. – Т. 47. - № 12. - С. 1866-1867.

72. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LVIII. Взаимодействие метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов с замещенными 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Новый подход к синтезу 13-аза-аналогов стероидов / Ю.Н. Банникова, Ю.С. Рожкова, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2008. – Т. 44. - № 5. - С. 706-709.

73. Spiro heterocyclization of 5-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones by reaction with 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline / Yu.N. Bannikova, A.N. Maslivets, Yu.S. Rozkova et al. // Mend. Commun. - 2005. – V. 15. - № 4. - P. 158-159.

74. Денисламова Е.С. Нуклеофильное [3+3]-присоединение гетероциклического енамина к моноциклическим 1*H*-пиррол-2,3-дионам / Е.С. Денисламова, Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. - 2009. - Т. 45. - № 8. - С. 1272-1273.

75. Денисламова Е.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXVI. Взаимодействие 1-арил-4-бензоил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом / Е.С. Денисламова, Н.В. Бубнов, А.Н. Масливец // *ЖОрХ*. - 2011. - Т. 47. - № 6. - С. 915-918.
76. Силайчев П.С. Спиرو гетероциклизация 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с гетероциклическим енамином / П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // *ЖОрХ*. - 2013. - Т. 49. - № 6. - С. 958-959.
77. Новое направление реакции 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-СН,NH-бинуклеофилами / П.С. Силайчев, Н.В. Бубнов, В.О. Филимонов и др. // *ЖОрХ*. - 2013. - Т. 49. - № 8. - С. 1260-1261.
78. Kollenz G. Reactions of cyclic oxalyl compounds, VI: Syntheses of heterocycles, CLXI / G. Kollenz, H. Igel, E. Ziegler // *E. Monatshefte für Chemie*. - 1972. - V. 103. - P. 450.
79. Силайчев П.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXXIII. Синтез и термолиз 1-арил-4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов / П.С. Силайчев, Н.В. Кудреватых, А.Н. Масливец // *ЖОрХ*. - 2012. Т. - 48. - С. 259.
80. Synthesis, structure, and reactivity of 1,4-diaryl-2-(arylamino)but-2-ene-1,4-diones/ C. Paradisi, M. Prato, U. Quintily, G. Scorrano // *J. Org. Chem.* - 1981. - V. 46. - P. 5156-5159.
81. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. V. Синтез 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, их взаимодействие с водой и спиртами / Ю.С. Андрейчиков, А.Н. Масливец, Л.И. Смирнова и др. // *ЖОрХ*. - 1987. - Т. 23. - № 7. - С. 1534-1543.
82. Formal [3+3] Cyclocondensation of 4-Acyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with Five-Membered Cyclic Enamines To Form Substituted 1*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines / A. Yu. Dubovtsev, M. V. Dmitriev, P. S. Silaichev, **D.I. Antonov**, A.N. Maslivets // *Synthesis* - 2017. - V. 49. - №10. - P. 2223-2230.
83. **Антонов Д. И.** [3+3] Циклоконденсация 4,5-дибензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминофураном. Синтез фууро[2,3-*b*]пиридинов / Д. И. Антонов, М.

- В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 8. – С. 1197-1200.
84. **Антонов Д. И.** [3+3] Циклоконденсация 4,5-дибензоил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 3-аминоциклопент-2-еноном. Синтез цикlopента[b]пиридинов / Д. И. Антонов, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 5. – С. 797-799.
85. Three-component synthesis and anticancer evaluation of polycyclic indenopyridines lead to the discovery of a novel indenoheterocycle with potent apoptosis inducing properties / M. Manpadi, P.Y. Uglinskii, S.K. Rastogi et al. //Organic & biomolecular chemistry. – 2007. – V. 5. – №. 23. – P. 3865-3872.
86. Synthesis, cytotoxicity, QSAR, and intercalation study of new diindenopyridine derivatives / R. Miri, K. Javidnia, B. Hemmateenejad et al. //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2004. – V. 12. – P. 2529.
87. Morris B. D. Amathaspiramides A–F, Novel Brominated Alkaloids from the Marine Bryozoan Amathia wilsoni / B. D. Morris, M. R. Prinsep //Journal of natural products. – 1999. – V. 62. – №. 5. – P. 688-693.
88. **Антонов Д.И.** Трехкомпонентная спиро-гетероциклизация пирролдионов под действием аминокинденонов. Синтез спиро[дииндено[1,2-b:2',1'-e]-пиридин-11,3'-пирролов] / Д.И. Антонов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 7. – С. 1024-1029.
89. Antiproliferative activity of amathaspiramide alkaloids and analogs / J. Shimokawa, K. Chiyoda, H. Umihara, T. Fukuyama. //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2016. – V. 64. – №. 8. – P. 1239-1241
90. Dithiopyrrolone natural products: isolation, synthesis and biosynthesis / Z.Qin, S.Huang, Y.Yu, H.Deng //Marine drugs. – 2013. – V. 11. – №. 10. – P. 3970-3997.
91. Advances in Chromobacterium violaceum and properties of violacein-Its main secondary metabolite: A review / N. Durán, G.Z. Justo, M. Durán et al. //Biotechnology advances. – 2016. – V. 34. – №. 5. – P. 1030-1045

92. Complete genome sequence of antibiotic and anticancer agent violacein producing *Massilia* sp. strain NR 4-1 / N.R. Myeong, H.J. Seong, H.J. Kim, W.J. Sul // *Journal of Biotechnology*. – 2016. – V. 223. – P. 36-37.
93. Antibacterial activity of violacein against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis / L.L. Cazoto, D. Martins, M.G. Ribeiro et al. // *The Journal of antibiotics*. – 2011. – V. 64. – №. 5. – P. 395-397..
94. Divergent synthesis of methylene lactone- and methylene lactam-based spiro compounds: utility of amido-functionalized  $\gamma$ -hydroxylactam as a precursor for cytotoxic N, O- and N, N-spiro compounds / T. Sengoku, A. Shirai, A. Takano et al. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 84. – №. 19. – P. 12532-12541.
95. Взаимодействие 4,5-диароил-1Н-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом. Синтез 1Н-пиразол-5-карбоксамидов / Д. И. Антонов, М. В. Дмитриев, О. А. Коурова, А. Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2021. – Т. 57. – №. 12. – С. 1778-1783.
96. Analysis of urea pyrolysis in 132.5–190 C / D. Wang, N. Dong, S. Hui, Y. Niu, // *Fuel*. – 2019. – V. 242. – P. 62-67.
97. Lewis C.A. The nonenzymatic decomposition of guanidines and amidines / C.A. Lewis Jr, R. Wolfenden // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – V. 136. – №. 1. – P. 130-136.
98. Synthesis and characterization of novel pyrazolone derivatives / M. I. Marzouk, G. H. Sayed, M. S .Abd ElHalim, S. Y.Mansour // *European Journal of Chemistry*. – 2014. – V. 5. – №. 1. – P. 24-32.
99. Ibrahim, M. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of the novel heteroannulated furo[3',2':6,7]chromeno [2,3-b]pyridines: Part 1 / M. A. Ibrahim, S. A. Al-Harbi, E. S. Allehyani // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2020. – V. 57. – №. 10. – P. 3632-3641.
100. Virtual screening to identify potent sepiapterin reductase inhibitors / H. Gao, S. Schneider, P. Andrews et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30. – №. 2. – P. 126793.

101. Sirakanyan S.N. Synthesis, transformations and biological properties of furo[2,3-b]pyridines / S.N. Sirakanyan, A.A. Hovakimyan, A.S. Noravyan // Russian Chemical Reviews. – 2015. – V. 84. – №. 4. – P. 441.
102. Novel CDK inhibition profiles of structurally varied 1-aza-9-oxafluorenes / B. Voigt, L. Meijer, O. Lozach et al. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2005. – V. 15. – №. 3. – P. 823-825.
103. Synthesis, Cytotoxicity, and QSAR Study of New Azacyclopenta[b]fluorene-1, 9-dione Derivatives / R. Miri, O. Firuzi, P. Peymani et al. // Chemical Biology & Drug Design. – 2012. – V. 79. – №. 1. – P. 68-75.
104. Synthesis and cytotoxicity study of new cyclopenta[b]quinoline-1,8-dione derivatives / R. Miri, O. Firuzi, P. Peymani et al. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR. – 2011. – V. 10. – №. 3. – P. 489.
105. George R. F. Facile synthesis of simple 2-oxindole-based compounds with promising antiproliferative activity // Future medicinal chemistry. – 2018. – V. 10. – №. 3. – P. 269-282.
106. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
107. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. – 2008. – Vol. 64. – №. 1. – P.112–122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
108. Spek, A.L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors / A.L. Spek // Acta Crystallographica. – 2015. – Vol. 71. – №. 1. – P.9–18.
109. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. – 2008. – Vol. 64. – №. 1. – P.112–122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
110. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. // Journal of Applied Crystallography. – 2009. – Vol. 42. – №. 2. – P.339-341.



111. Moore J. Methods for antioxidant capacity estimation of wheat and wheat-based food products / J. Moore, L. Yu //Wheat antioxidants. – 2007. – P. 118-172.
112. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. – 1983. – V. 65, – P. 55-63.
113. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Хабриев Р.У. и др. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Москва : Издательство "Медицина", 2005. – 832 с.
114. Патент № 2767658 С1 Российская Федерация, МПК С07D 491/147, А61К 31/4188, А61Р 31/00. N-(4-Метоксифенил)-3,4-ди(4-метилбензоил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид, обладающий противомикробной активностью, и способ его получения : № 2021131191 : заявл. 25.10.2021 : опубл. 18.03.2022 / А. Н. Масливец, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, **Д. И. Антонов** ; заявитель ПГНИУ.
115. Патент № 2785197 С1 Российская Федерация, МПК С07D 231/14, А61К 31/415, А61Р 31/00. 3-Метил-8-(4-метоксифенил)-2-тиоксо-3а,5-ди(4-толил)-1,2,3,3а-тетрагидро-6Н-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-d]имидазол-6,7(8Н)-дион, обладающий противомикробной активностью, и способ его получения : № 2022111722 : заявл. 28.04.2022 : опубл. 12.05.2022 / А. Н. Масливец, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, **Д. И. Антонов** ; заявитель ПГНИУ.
116. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis / J.C. Palomino, A. Martin, M. Camacho et al. //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2002. – V. 46. – №. 8. – P. 2720-2722.
117. Oligofluorene-Thiophene Derivatives as High-Performance Semiconductors for Organic Thin Film Transistors / H.Meng, J. Zheng, A.J. Lovinger et al. // Chem. Mater. – 2003. – Vol. 15. – P. 1778–1787.
118. Wang, H.-M. Ambipolar, multi-electrochromic polypyromellitimides and polynaphthalimides containing di(tert-butyl)-substituted bis(triarylamine) units / H.-

M. Wang, S.-H. Hsiao // Journal of Materials Chemistry C. – 2014. – Vol. 2. – P. 1553–1564