

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

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

Официальные оппоненты: **Бельская Наталия Павловна**,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
профессор кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института;

Тихонов Алексей Яковлевич,
доктор химических наук, доцент, ФГБУН
Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, главный научный
сотрудник лаборатории гетероциклических
соединений;

Макаренко Сергей Валентинович,
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-
Петербург, декан факультета химии

Защита состоится «07» ноября 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=5182>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 γ -лактамов. Антибиотики этого класса активны по отношению к грамположительным бактериям, в том числе, резистентным к другим антибиотикам.

Реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионон (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 γ -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-дионон 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 пирролдионон, 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-дионон с ациклическими и циклическими шестичленными 1,3-С,N бинуклеофилами, а также 1*H*-пиррол-2,3-дионон, 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-дионон 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-дионон, 4-ароил-5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионон, 4-ароил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионон.
- Исследование взаимодействия данных классов ПД с гетероциклическими пятичленными енаминами (аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминофураном), с аминокетонами, аминокетопентеноном, мочевидами, семикарбазидом и тиокарбонгидразидом 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, аминаофураном и аминоциклопентеноном) отличается от ранее изученных с шестичленными и ациклическими енаминами, и заключается в последовательной атаке группами β -СН и NH₂ енаминов атома С⁵ и карбонильной группы ароильного заместителя в положении 4 ПД с промежуточным разрывом связи N¹-С⁵.
- Дополнительно установлено, что это взаимодействие может начинаться с атаки группой β -СН енаминов атома С³ пирролдиона с последующей циклизацией NH₂ группой на карбонильную группу ароильного заместителя в положении 4 ПД, что приводит к мажорным пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинам, в случае реакции 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
- Найдено, что при замене первичной аминогруппы на вторичную 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 мочевиными 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 С⁵ ПД и сложноэфирной группе.
- Также выявлено, что метилтиомочевина в жестких условиях способна восстанавливать 4,5-диароилпирролдионы с образованием 4,6-дигидро-1*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дионов.
- Исследованы реакции 4,5-диароилпирролдионов с производными мочевины (тиосемикарбазидом, тиокарбогидразидом), и показано, что эти нуклеофильные реагенты ведут себя как 1,2-*N,N* бинуклеофилы – аналоги гидразина. Выявлено влияние исходных бинуклеофильных реагентов (тиосемикарбазида, тиокарбогидразида, гидразина) и температурного режима на региоселективность этого взаимодействия.
- Кроме того, установлено, что тиосемикарбазид и тиокарбогидразид ведут себя как моонуклеофилы в реакциях с 4-бензоил-5-фенилпирролдионами.

На защиту выносятся:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 4-ароилпирролдионов с аминопиразолами, аминоизоксазолами, аминаофураном, 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, фууро[2,3-*b*]пиридинов, спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионов; также новых трициклических 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолов.
- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

Достоверность полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждается современными физико-химическими методами.

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

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международную базу цитирования Scopus, 2 патента РФ на изобретения, 5 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

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 147 страниц 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, Шавриной Т.В. за выполнение ИК спектроскопических исследований, к.х.н. Шкляевой Е.В. и к.х.н. Чухланцевой А.Н. за помощь в проведении исследования оптических свойств, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. (все ПГНИУ, г. Пермь), Баландиной С.Ю. и Дробковой В.А. (НИЛ «Бактерицид», г. Пермь) за проведение исследования биологической активности и к.х.н. Храмцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследования антиоксидантной активности синтезированных соединений.

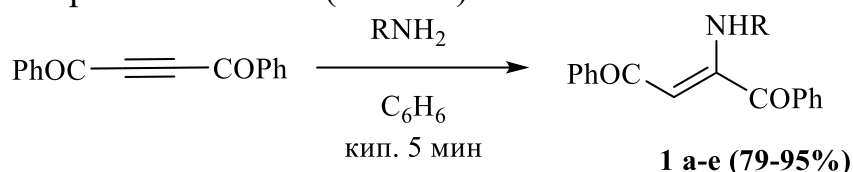
Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №FSNF-2023-0004 «Разработка новых типов антибиотиков, композитных материалов, фотохимических маркеров и биокатализаторов для медицины и биотехнологии», гранта РФФИ 20-33-90264 «Синтез новых производных γ -лактамов на основе реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору литературных данных по реакциям 1,3-N,N и 1,3-C,N бинуклеофилов с полиэлектрофилами, в частности с моноциклическими 4-ацилпирролдионами. **Вторая глава** описывает результаты проведенных исследований. В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные по их биологической активности.

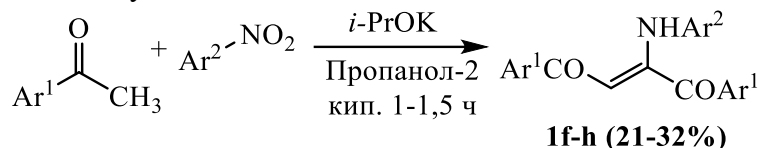
Синтез 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов

С целью получения исходных пирролдионов по известным методикам получены енамины **1a-e** реакцией дибензоилацетилен с соответствующими аминами (схема 1) и енамины **1f-h** реакцией ацетофенонов с нитробензолами в присутствии изопропилата калия (схема 2).



1: R = Ph (**a**), C₆H₄Me-4 (**b**), C₆H₄OMe-4 (**c**), C₆H₄Cl-4 (**d**), Bn (**e**)

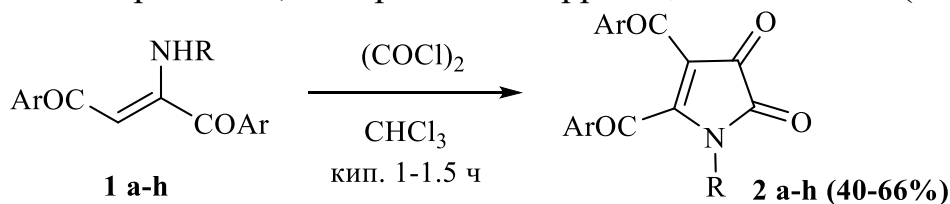
Схема 1 – Получение енаминов **1a-e** из дибензоилацетилен и аминов.



1: Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**f**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**g**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**h**)

Схема 2 – Получение енаминов **1f-h** из ацетофенонов и нитробензолов

Далее взаимодействием енаминов **1a-h** с оксалилхлоридом по известным методикам синтезированы 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионы **2a-h** (схема 3).



1,2: Ar = Ph, R = Ph (**a**), Ar = Ph, R = C₆H₄Me-4 (**b**), Ar = Ph, R = C₆H₄OMe-4 (**c**), Ar = Ph, R = C₆H₄Cl-4 (**d**), Ar = Ph, R = Bn (**e**), Ar = C₆H₄Me-4, R = C₆H₄Me-4 (**f**), Ar = C₆H₄Me-4, R = C₆H₄OMe-4 (**g**), Ar = C₆H₄Me-4, R = Ph (**h**)

Схема 3 – Получение 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов **2a-h**.

С

По известным методикам сплавлением дибензоилметана с аминами синтезированы енамины **3a,b**, которые вводили в реакцию с оксалилхлоридом для получения 4-бензоил-5-фенилпиррол-2,3-дионов **4a,b** (схема 4).

e
3

бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов

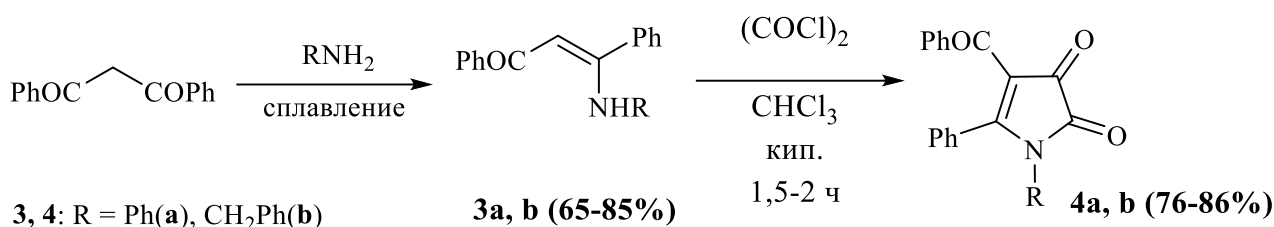


Схема 4 – Получение 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **4a,b**.

Синтез 5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

В качестве исходного соединения для синтеза 1-арил-5-алкоксикарбонил-4-бензоилпиррол-2,3-дионов **6a-d** использованы енаминоэфиры **5a-d**, полученные взаимодействием анилинов с эфиром бензоилпировиноградной кислоты, синтезированным, в свою очередь, конденсацией Кляйзена. Все пирролдионы **6a-d** получены по известным методикам (схема 5).

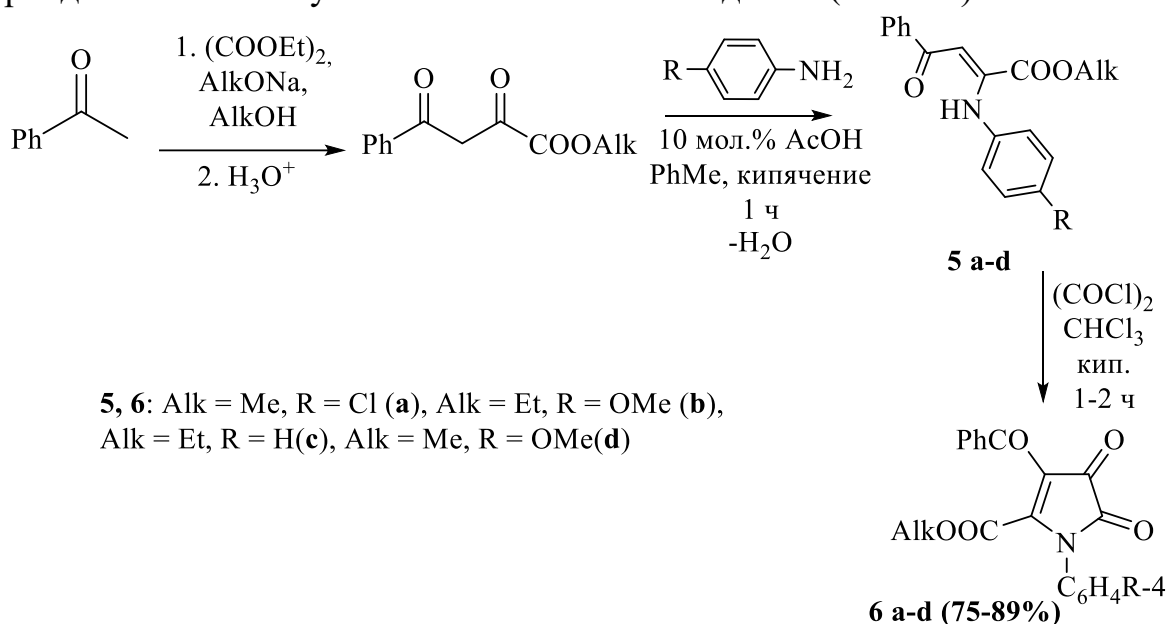


Схема 5 – Получение 5-алкоксикарбонил-4-бензоилпиррол-2,3-дионов **6a-d**.

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

Известно, что взаимодействие 4-ароил-5-алкоксикарбонил- и 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *N*-незамещенными шестичленными карбоциклическими CH₂NH-бинуклеофилами (енаминами) приводит к образованию продуктов нуклеофильной атаки группами β-СН и NH енамина атома углерода С⁵ и карбонильной группы заместителя в положении 5 или атома углерода С³ пирролдионов и образованием, соответственно, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонанов или мостиковых 2,6-дiazабицикло[3.2.1]окт-3-енов.

При кипячении пирролдиона **2c** с 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолом **7a** в безводном диоксане в течение 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%.

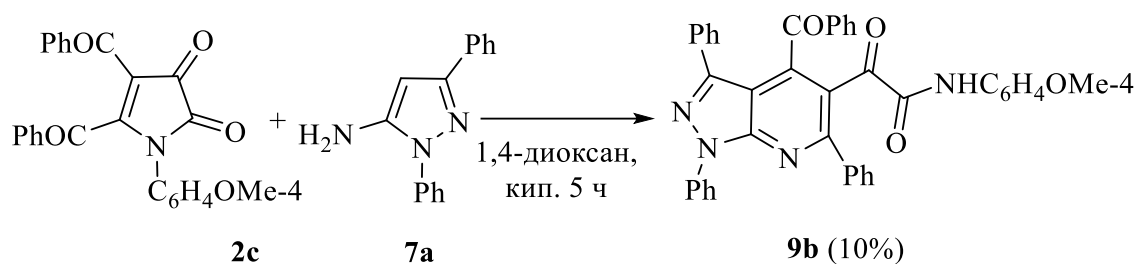


Схема 6 – Взаимодействие 4,5-добензоил-1*H*-пиррол-2,3-диона **2c** с аминопиразолом **7a**.

Оптимизация условий синтеза соединения **9b** показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является 1,4-диоксан, а наиболее эффективно выдерживание при 60°C в течение 4.5 ч. (табл. 1, табл. 2).

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

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

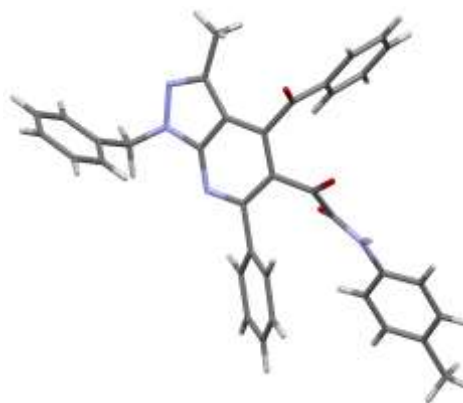
Таблица 2. Оптимизация условий синтеза соединения **9b** в 1,4-диоксане

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

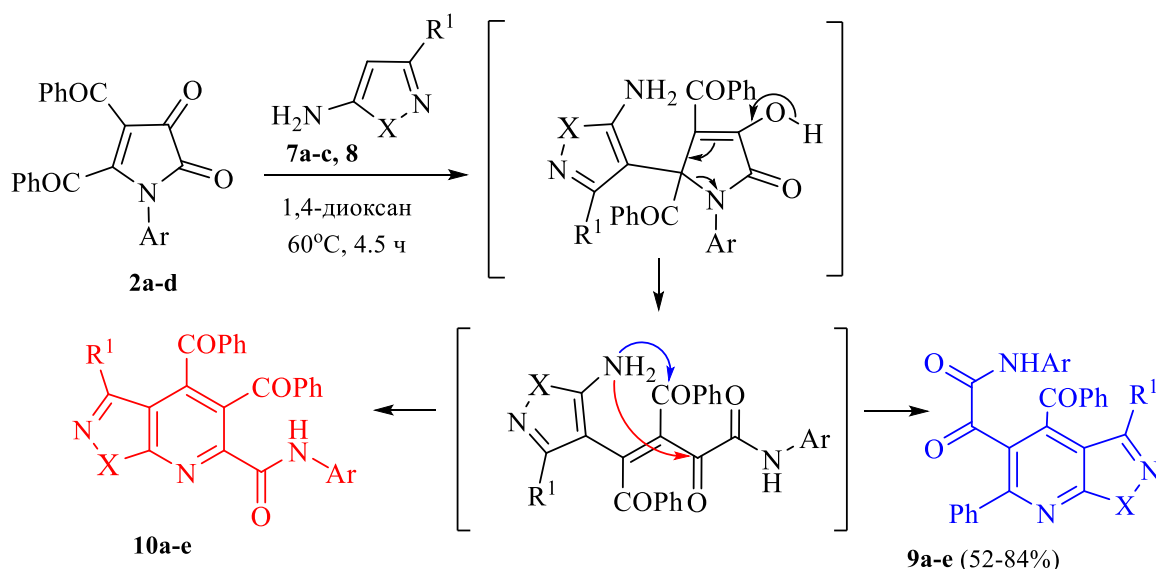
* По данным ВЭЖХ-МС

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 и изоксазоло[3,4-*b*]пиридин (**9**) (схема 7), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **9a**.

Образование соединений **9a-e** происходит, по-видимому, вследствие последовательной атаки группами C⁴N и NH₂ пиразолов **7a-c** или изоксазола **8** атома C⁵ и карбонильной группы ароматического заместителя в положении 4 пирролдионов **2a-c** с промежуточным разрывом связи N¹-C⁵, что подтверждается наличием изомерных продуктов в реакционной массе (по ВЭЖХ-МС), в т.ч. предполагаемых продуктов **10**.



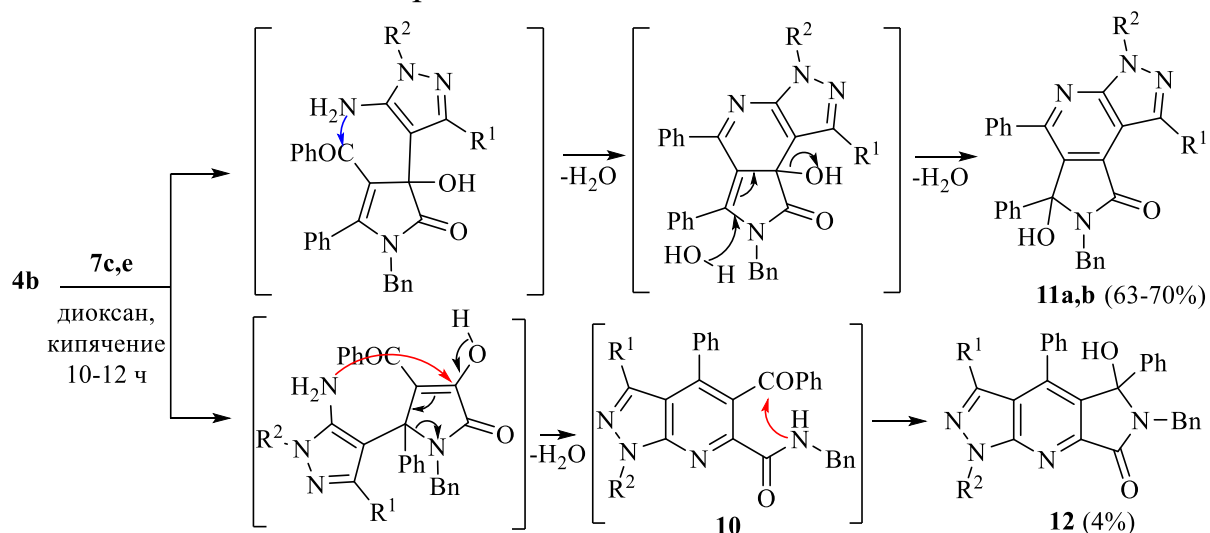
Молекулярная структура соединения **9a**



2: Ar = Ph (**a**), C₆H₄Me-4 (**b**), C₆H₄OMe-4 (**c**), C₆H₄Cl-4 (**d**); **7:** R¹ = Ph, X = NPh (**a**), R¹ = Me, X = NBn (**b**), R¹ = Ph, X = NMe (**c**); **8:** R¹ = Me, X = O; **9:** Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = Me, X = NBn (**a**), Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = Ph, X = NPh (**b**), Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = CH₃, X = O (**c**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = Me, X = NPh (**d**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = Me, X = NPh (**e**)

Схема 7 – Взаимодействие 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2** с аминоазолами.

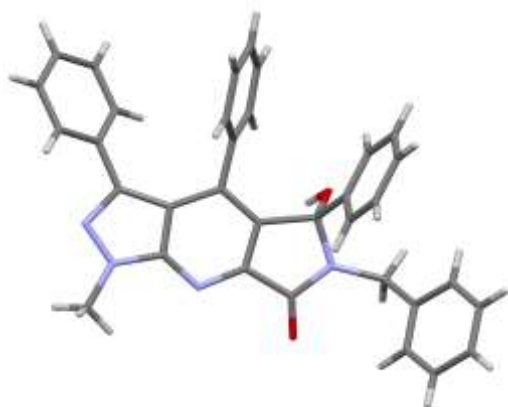
При кипячении 4-бензоил-5-фенилпиррол-2,3-диона **4b** с аминопиразолами **7a,e** образуются пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридины **11a,b** (схема 8) вследствие последовательной атаки группами C⁴N и NH₂ пиразолов карбонильных групп C³=O и PhCO пирролдиона. В качестве минорного образуется пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин **12**, являющийся кольчато-цепным таутомером пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **10**. Структура соединений **11** и **12** подтверждена РСА.



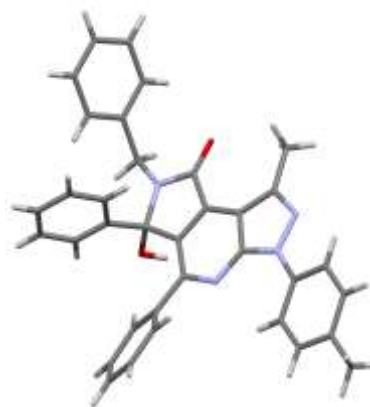
7: R¹ = Ph, R² = Me (**c**), R¹ = Me, R² = C₆H₄CH₃-4 (**e**);

10, 12: R¹ = Ph, R² = Me; **11:** R¹ = Ph, R² = Me (**a**), R¹ = Me, R² = C₆H₄CH₃-4 (**b**).

Схема 8 – Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **4** с аминопиразолами **7**. Образование двух типов продуктов.



Молекулярная структура соединения **12**



Молекулярная структура соединения **11b**

Вероятно, взаимодействие аминопирролов с различными типами 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов протекает одновременно по двум различным направлениям, а соотношение получаемых продуктов объясняется различной электрофильностью атомов углерода пирролдионического цикла.

Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 2-аминофураном

При взаимодействии пирролдионов **2b-d**, **6a,c,d** с 2-аминофураном **13** путем кипячения в среде безводного 1,4-диоксана в течение 9-10 ч по аналогичной схеме получены замещенные фуро[2,3-*b*]пиридины **14a-f** (схема 9), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **14b**. Введение в молекулу енамина сильных электроноакцепторных заместителей требует ужесточения условий проведения реакции.

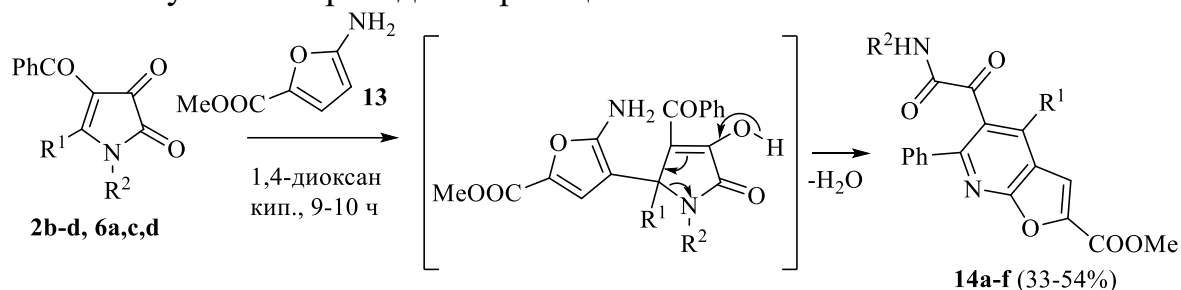
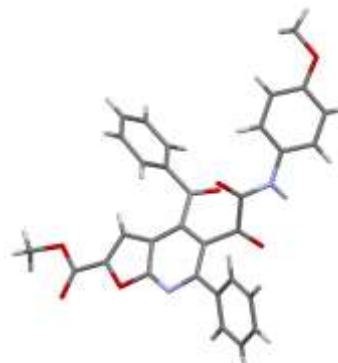


Схема 9 – Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2,6** с аминифураном **13**.

2: $R^1 = \text{COPh}$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**b**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**c**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**d**);

6: $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**a**), $R^1 = \text{COOEt}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**c**), $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**d**).

14: $R^1 = \text{COPh}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**a**); $R^1 = \text{COPh}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**b**); $R^1 = \text{COPh}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**c**); $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**d**); $R^1 = \text{COOEt}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**e**); $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**f**).

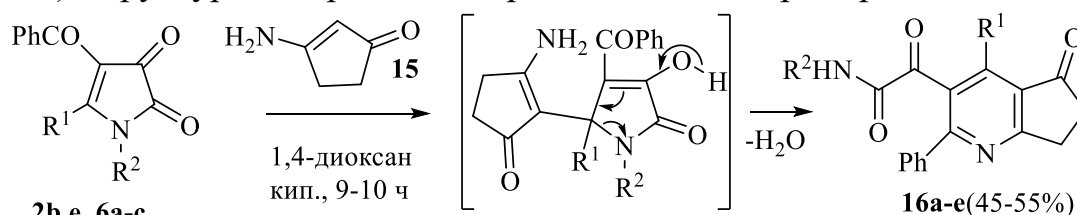


Молекулярная структура **14b**

Взаимодействие 4-бензоилпирролдионов с 3-аминоциклопент-2-еноном

При взаимодействии пирролдионов **2b,e** и **6a-c** с 3-аминоциклопент-2-еноном **15**, проводимом путем кипячения в среде безводного 1,4-диоксана в

течение 9-10 ч, по аналогичной схеме получены циклопента[*b*]пиридины **16a-e** (схема 10), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **16a**.



2: R¹ = COPh, R² = C₆H₄Me-4 (**b**), R¹ = COPh, R² = Bn (**e**); **6**: R¹ = COOMe, R² = C₆H₄Cl-4 (**a**), R¹ = COOEt, R² = C₆H₄OMe-4 (**b**), R¹ = COOEt, R² = Ph (**c**); **16**: R¹ = COPh, R² = C₆H₄Me-4 (**a**), R¹ = COPh, R² = Bn (**b**), R¹ = COOMe, R² = C₆H₄Cl-4 (**c**), R¹ = COOEt, R² = C₆H₄OMe-4 (**d**), R¹ = COOEt, R² = Ph (**e**);

Схема 10 – Взаимодействие пирролдионов **2,6** с аминциклопентеноном **15**.

При непродолжительном нагревании (1 ч) пирролдиона **6a** с 3-аминоциклопент-2-еноном удается выделить промежуточный продукт **17** (схема 11), структура которого подтверждена РСА. Дальнейшее кипячение соединения **17** в безводном диоксане в течение 8 ч приводит к продукту **16c**.

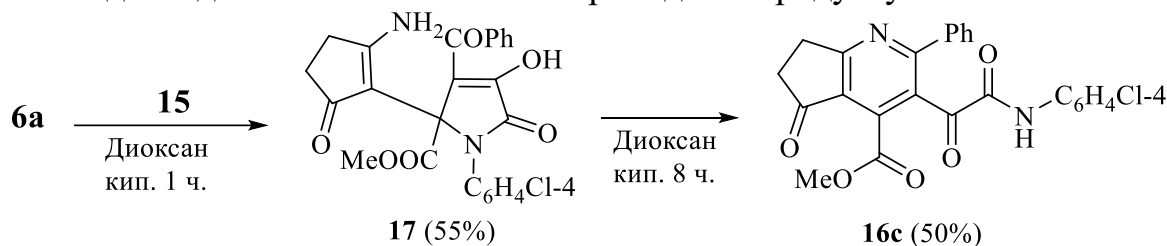
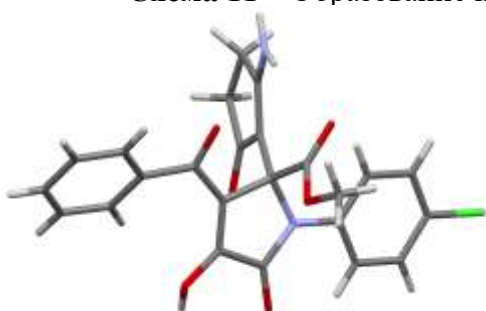


Схема 11 – Образование промежуточного продукта присоединения **17**.



Молекулярная структура **17**



Молекулярная структура **16a**

Взаимодействие 4-бензоилпирролдионов с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами

При взаимодействии 4,5-дibenзоил-1-(4-метоксифенил)-1*H*-пиррол-2,3-диона **2c** с 3-(фениламино)-1*H*-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.

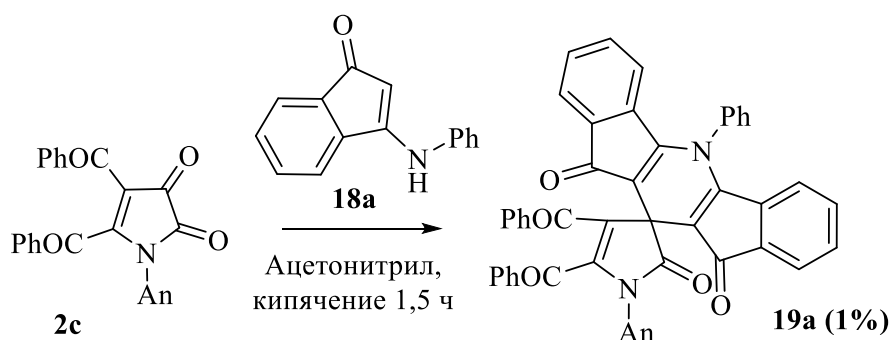


Схема 12 – Взаимодействие 4,5-добензоил-1*H*-пиррол-2,3-диона **2c** с аминокинденоном **18a**.

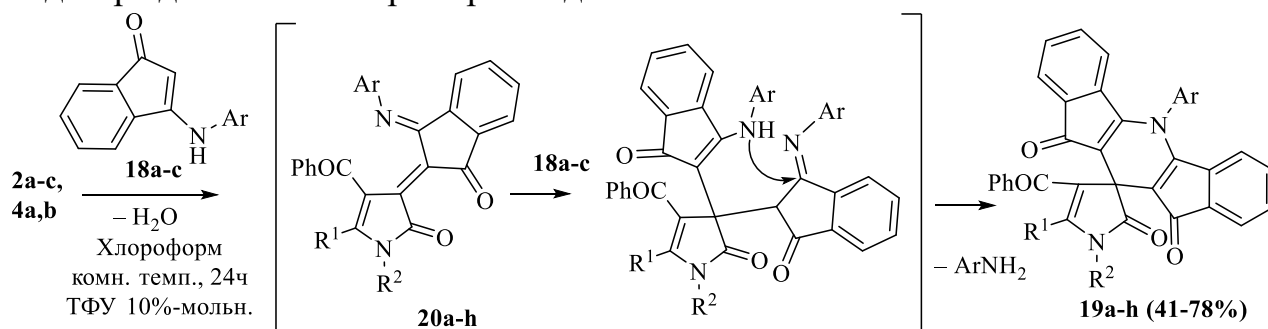
Оптимизация условий синтеза соединения **19a** показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является хлороформ, а выдерживание при комн. температуре в течение 24 ч с добавлением 10%-мольн. ТФУ наиболее эффективно (табл. 4).

Таблица 4. Оптимизация условий получения соединения **19a** (* по данным ВЭЖХ-МС)

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Соотношение 2c:18a	Катализатор (10 % мольн.)	Выход*, %
Ацетонитрил	85	1,5	1:1	-	след.
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
Хлороформ	20	24	1:1	CF₃COOH	78
Хлороформ	20	48	1:1	CF ₃ COOH	76
Хлороформ	20	24	1:1	Et ₃ N	76

Интересно, что взаимодействие пирролдиона **2c** с аминокинденоном **18a** в стехиометрическом (1:2) соотношении приводит к уменьшению выхода соединения **19a** вследствие побочной реакции пирролдиона с выделяющимся анилином.

При взаимодействии пирролдионов **2a-c**, **4a,b** с аминокинденонами **18a-c** в оптимизированных условиях образуются спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионы **19a-h** (схема 13), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **19f**.



2: R¹ = C₆H₅, R² = Ph (**a**), R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄Me-4 (**b**), R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄OMe-4 (**c**); **4:** R¹ = Ph, R² = Ph (**a**), R¹ = Ph, R² = Bn (**b**); **18:** Ar = Ph (**a**); C₆H₄Me-4 (**b**); C₆H₄OMe-4 (**c**). **19, 20:** R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄OMe-4, Ar = Ph (**a**); R¹ = C₆H₅, R² = Ph, Ar = Ph (**b**); R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄OMe-4, Ar = C₆H₄OMe-4 (**c**); R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄OMe-4, Ar = C₆H₄Me-4 (**d**); R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₄Me-4, Ar = C₆H₄Me-4 (**e**); R¹ = Ph, R² = Ph, Ar = C₆H₄Me-4 (**f**); R¹ = Ph, R² = Bn, Ar = C₆H₄OMe-4 (**g**); R¹ = Ph, R² = Bn, Ar = Ph (**h**).

Схема 13 – Взаимодействие 4,5-добензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2,4** с аминокинденонами **18**.

Образование соединений **19a-h** происходит, по-видимому, вследствие первоначальной конденсации группы β -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 β -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.

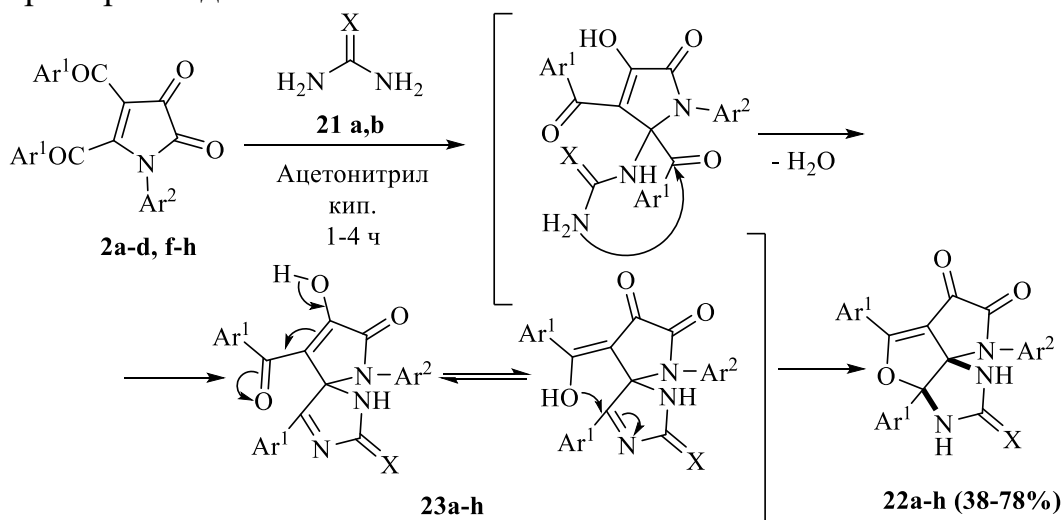


Молекулярная структура **19f**

Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов с мочевиной и тиомочевинной

Описаны реакции 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с мочевиной, протекающие с участием алкоксикарбонильного заместителя и приводящие к образованию 1,7-диазаспиро[4.4]нонанов, содержащих спиро γ -лактамный фрагмент. Реакции 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов с мочевиной не изучены, а вышеописанная схема взаимодействия для них невозможна.

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



2: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (**b**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**c**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**d**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**f**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**g**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**h**); **21**: X = O (**a**), X = S (**b**); **22**, **23**: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph, X = O (**a**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4, X = O (**b**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4, X = O (**c**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4, X = O (**d**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4, X = S (**e**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4, X = O (**f**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4, X = O (**g**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph, X = O (**h**).

Схема 14 – Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов **2** с мочевиной и тиомочевинной.

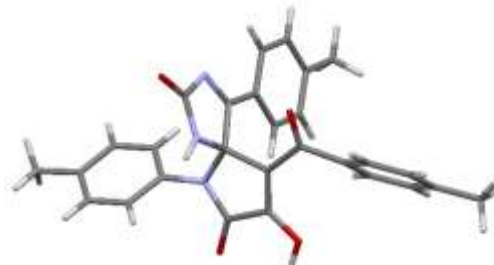
Образование соединений **22a-h** происходит, по-видимому, вследствие последовательных нуклеофильных атак аминогруппами мочевины (тиомочевины) атома С⁵ и карбонильной группы ароильного фрагмента в

положении 5 пирролдионов с последующей внутримолекулярной циклизацией (схема 14).

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



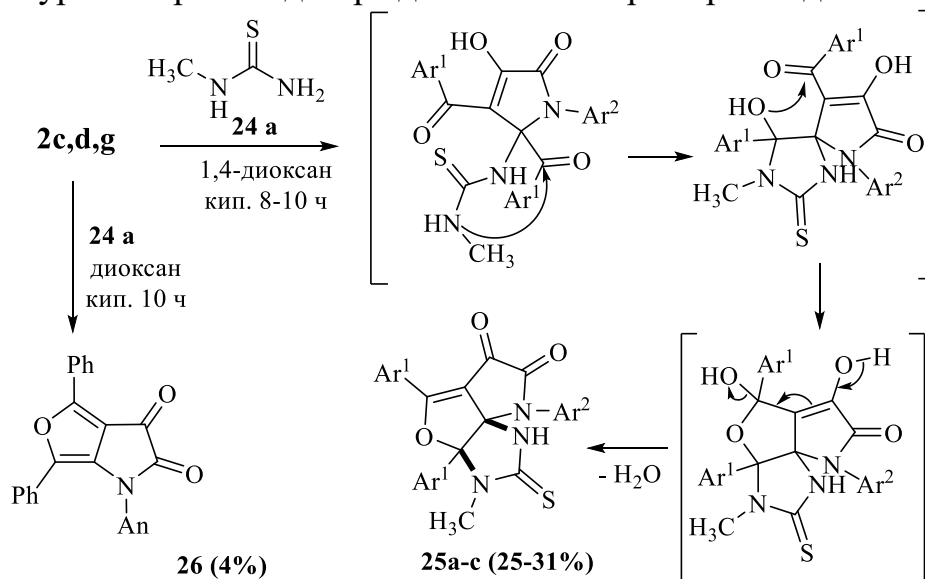
Молекулярная структура **22e**



Молекулярная структура **23f**

Взаимодействие пирролдионов с монозамещенными мочевинами

При кипячении пирролдионов **2c,d,g** с *N*-метилтиомочевинной **24a** в безводном 1,4-диоксане в течение 8-10 ч получены замещенные 2-тиоксо-1,2,3,3а-тетрагидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазол-6,7(8*H*)-дионы **25a-c**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **25b**.

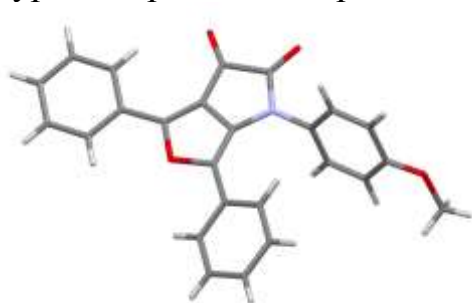


2: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**c**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**d**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**g**); **25**: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**a**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**b**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**c**).

Схема 15 – Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2** с метилтиомочевинной **20a**

Образование соединений **25a-c** происходит, по-видимому, вследствие последовательной нуклеофильной атаки первичной и вторичной аминогрупп метилтиомочевинной **24a** атома углерода С⁵ и атома углерода карбонильной группы ароильного фрагмента в положении 5 пирролдионов **2c,d,g** с последующей внутримолекулярной циклизацией и дегидратацией (схема 15), причем в отличие от реакции с мочевиной и тиомочевинной (схема 14) дегидратация проходит только на последней стадии. Анализ реакционной массы

после кипячения пирролдиона **2c** с метилтиомочевинной методом ВЭЖХ-МС показал наличие кроме основного продукта **25c** трех других изомерных продуктов (до ~5% каждый), а также продукта восстановления и дальнейшей внутримолекулярной циклизации пирролдиона (до ~10%) – 1-(4-метоксифенил)-4,6-дифенил-4,6-дигидро-1*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-2,3-диона **26** (схема 15), структура которого подтверждена РСА.



Молекулярная структура **26**



Молекулярная структура **25b**

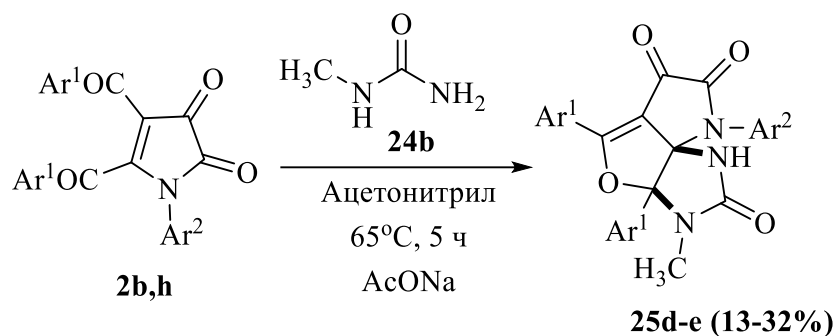
При кипячении пирролдиона **2h** с метилмочевинной **24b** в безводном 1,4-диоксане в течение 2 ч по аналогичной схеме образуется соответствующий 3-метил-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трион **25d** с выходом 1% (по данным ВЭЖХ).

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%-моль ацетата натрия наиболее эффективно (табл. 5).

Таблица 5. Оптимизация условий получения соединения **25d** (* по данным ВЭЖХ)

Растворитель	Температура, °C	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 ₃ COOH	44
Ацетонитрил	65	5	CF ₃ COOH	40
Ацетонитрил	65	5	CH₃COONa	47

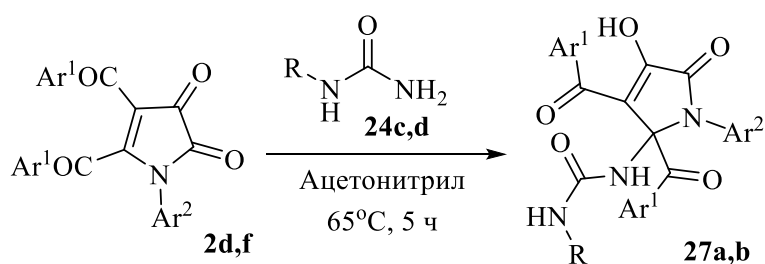
При выдерживании пирролдионов **2b,h** с метилмочевинной **24b** при 65°C в ацетонитриле в течение 5 ч получены замещенные пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолы **25d-e**.



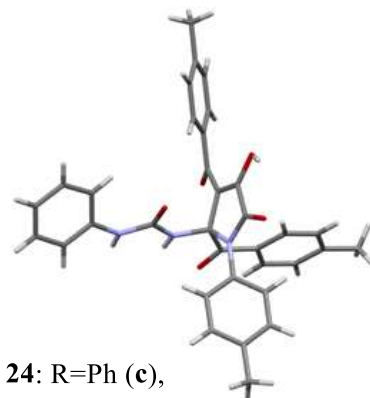
2: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (**b**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**h**),
 25: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (**d**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**e**).

Схема 16 – Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2** с метилмочевинной **24b**.

Замена метилмочевины на фенилмочевину **24c** или бензилмочевину **24d** в реакции с 4,5-диароилзамещенными пирролдионами в описанных условиях приводит лишь к образованию продуктов присоединения первичной аминогруппы мочевины к атому С⁵ пирролдионов **2f,h** (схема 17) – соединениям **27a,b**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **27a**.



2: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**d**); Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**f**); 24: R=Ph (**c**),
 R=Bn (**d**); 27: Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4, R=Ph (**a**); Ar¹ = Ph,
 Ar² = C₆H₄Cl-4, R=Bn (**b**).



Молекулярная структура **27a**

Схема 17 – Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов **2** с бензил- и фенилмочевинами.

Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-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 (3*aS**,8*aS**)-3,3а-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).

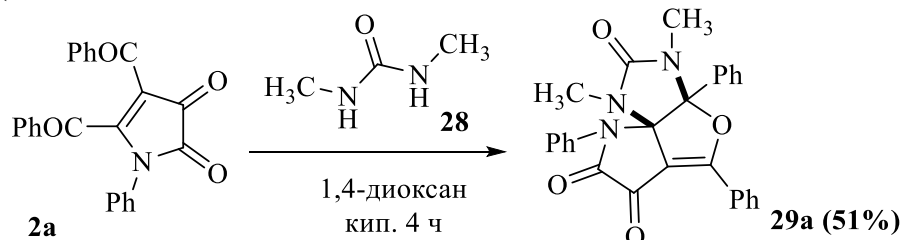


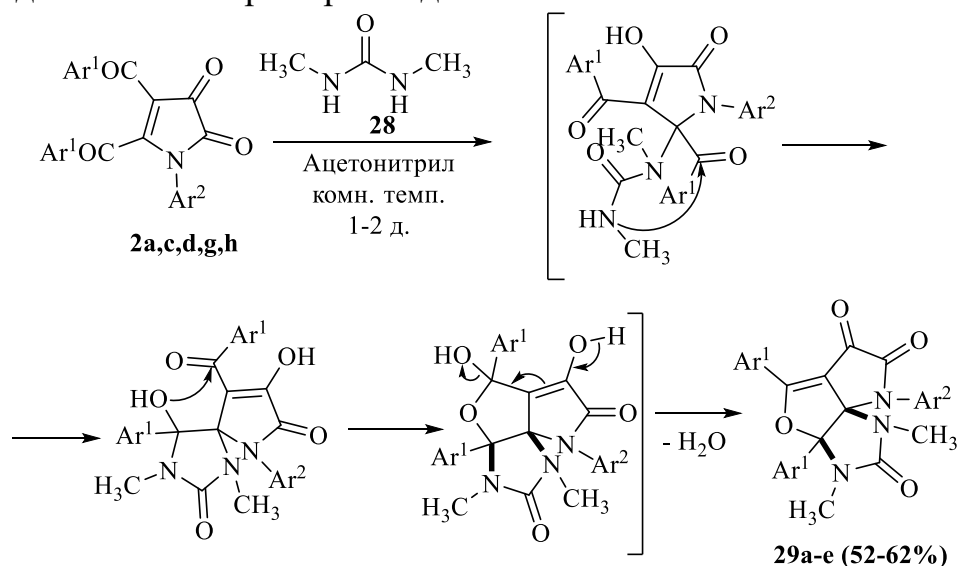
Схема 18 – Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-диона **2a** с диметилмочевинной **28**.

Оптимизация условий синтеза соединения **29a** показала, что наилучшим из растворителей для синтеза является ацетонитрил, а выдерживание при комн. температуре в течение 24 ч наиболее эффективно (табл. 6).

Таблица 6. Оптимизация условий получения соединений **29a** (* По данным ВЭЖХ)

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход*, %
1,2-ДХЭ	20	24	76
Ацетонитрил	20	24	86
Ацетонитрил	20	48	88
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

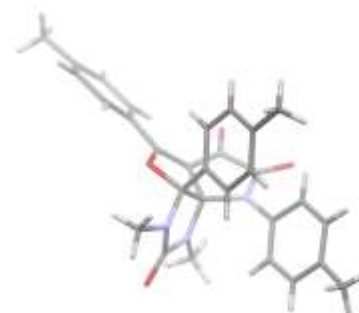
При перемешивании пирролдионов **2a,c,d,f,g** с N,N'-диметилмочевинной **28** в безводном ацетонитриле в течение 1-2 суток получены замещенные пирроло[2',3':3,4]-фууро[2,3-d]имидазолы **29a-e**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **29e**.



2: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (**c**); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**d**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**f**); Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**g**); **29:** Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**b**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (**c**); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (**d**); Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**e**).

Схема 19 – Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов **2** с диметилмочевинной **28**.

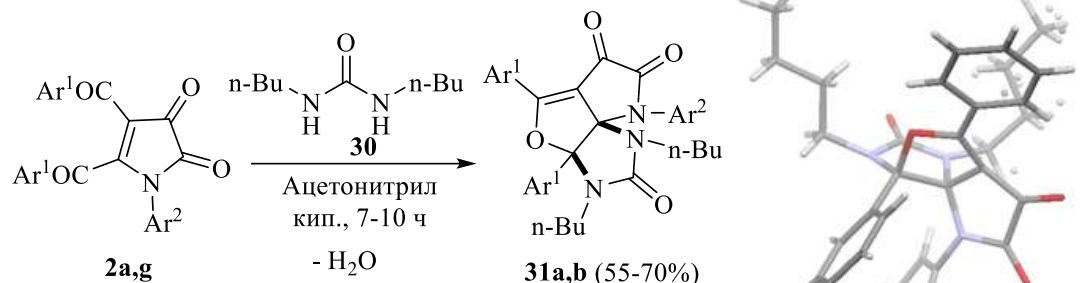
Более высокие выходы и заметно более мягкие условия проведения реакции можно объяснить увеличением нуклеофильности аминогрупп N,N'-диметилмочевины по сравнению с моно- и незамещенными мочевины.



Молекулярная структура **29e**

Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов с *N,N'*-дибутилмочевинной

При выдерживании пирролдионов **2a,g** с *N,N'*-дибутилмочевинной **30** в безводном ацетонитриле при 80°C 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**), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **31a**.



2: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**g**);

31: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**); Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**b**);

Молекулярная структура **31a**

Схема 20 – Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2** с дибутилмочевинной **30**.

Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом, семикарбазидом, гидразином и тиокарбозидом

Семикарбазид и тиосемикарбазид одновременно сочетают в себе фрагменты гидразина и мочевины, таким образом, в реакциях с ними можно ожидать образования продуктов как 1,2-, так и 1,3-*N,N*-бинуклеофильной атаки.

Установлено, что при кипячении пирролдионов **2a,d,f,g** и тиосемикарбазидом **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**. Образование пиразолов **33a-d** зафиксировано методом ВЭЖХ-МС, соотношение количеств соединений **33** и **34** составляет ~3:1.

Соединение **33b** образуется также при взаимодействии пирролдиона **2d** с семикарбазидом **32b** в аналогичных условиях. Структура соединений **33** подтверждена РСА на примере соединения **33c**.

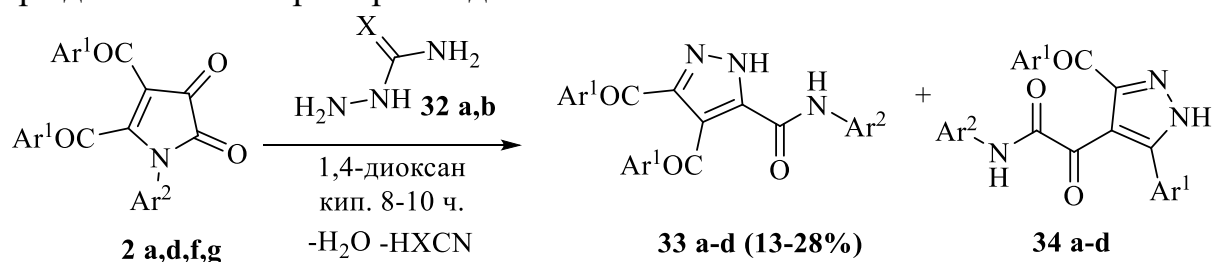
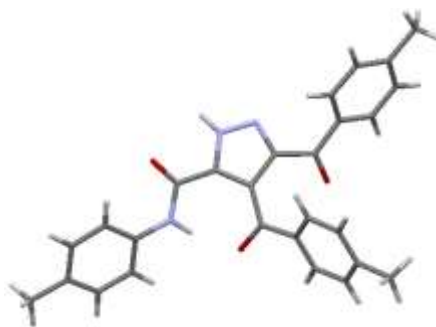


Схема 21 – Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2** с тиосемикарбазидом **32a** и семикарбазидом **32b**.

- 2:** Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**a**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**d**),
 Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (**f**), Ar¹ = C₆H₄Me-4,
 Ar² = C₆H₄OMe-4 (**g**);
32: X = S (**a**), O (**b**);
33, 34: Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄OMe-4 (**a**), Ar¹ = Ph,
 Ar² = C₆H₄Cl-4 (**b**), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = C₆H₄Me-4
 4 (**c**), Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (**d**).



Молекулярная структура **33c**

Образование соединений **33a-d** и **34** происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы NH₂ гидразинового фрагмента реагентов к атому С⁵ пирролдиона, раскрытия пирролдионного цикла по связи N¹-С⁵ и нуклеофильной атаки вторичной аминогруппой реагентов атома углерода кетонной карбонильной группы 1,2-дикарбонильного фрагмента или карбонильного атома углерода ароматической группы (схема 22). Реакция сопровождается отщеплением карбоксаимидной или тиокарбоксаимидной группы, вероятно, в виде циановой или тиоциановой кислот, что характерно для реакций термического разложения мочевины и ее производных.

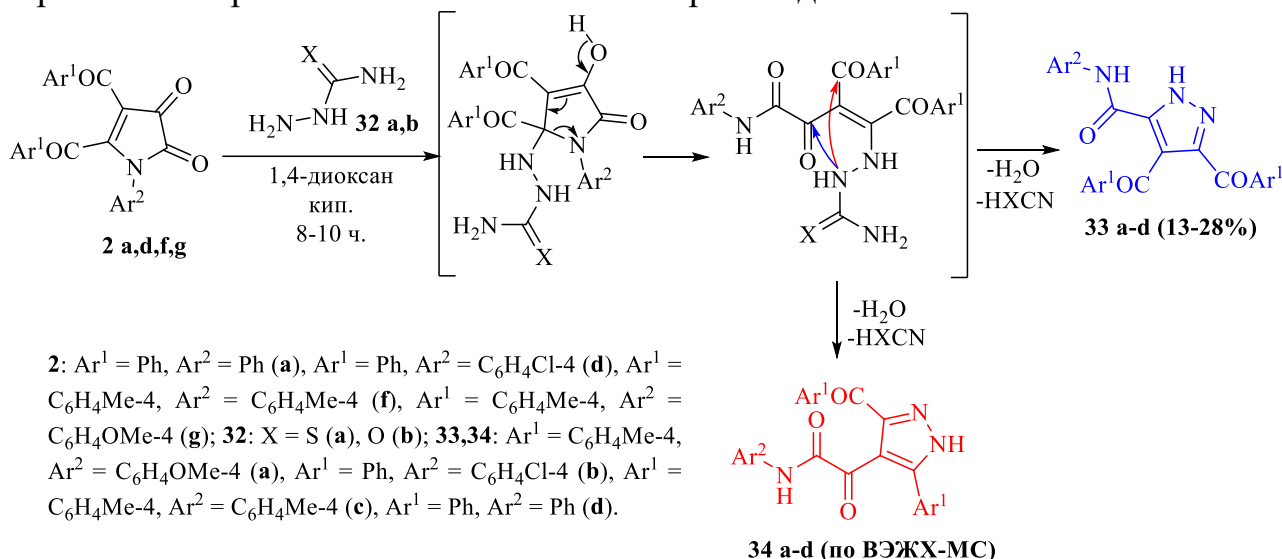
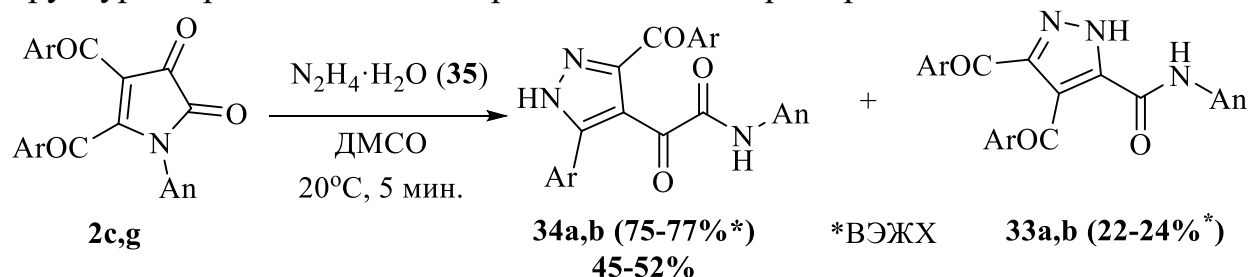


Схема 22 Взаимодействие 4,5-диароилпиррол-2,3-дионов **2** с семикарбазидами **32**.

Выделить изомерные пиразолы **34a,b** удастся при реакции пирролдиона **2c,g** с гидразин-гидратом **35** в ДМСО при 20°C в течение 5 мин (схема 23). Методом ВЭЖХ зафиксировано образование пиразолов **34a,b** в качестве мажорных, а региоизомерных пиразолов **33a,b** в качестве минорных продуктов. Структура пиразолов **34** подтверждена РСА на примере соединения **34a**.



- 2:** Ar = Ph (**c**), C₆H₄Me-4 (**g**); **33,34:** Ar = C₆H₄Me-4 (**a**), Ph (**b**)

Схема 23 Взаимодействие 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов **2c,g** с гидразин-гидратом **35**.

Установлено, что соотношение региоизомеров зависит от температуры и растворителя (табл. 7). Наиболее оптимальные условия получения региоизомера **33a** – кипячение в диоксане в течение 9 ч, а региоизомера **34a** – перемешивание при комнатной температуре в ДМСО в течение 5 мин.



Молекулярная структура **34a**

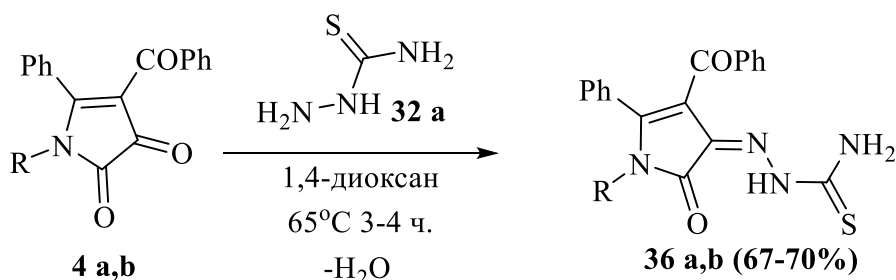
Таблица 7. Соотношение пиразолов **33a** и **34a** в зависимости от температуры, растворителя и реагента

Реагент	Растворитель	Температура, °С	Время	Соотношение* 34a:33a , %
N ₂ H ₄	Диоксан	65	1 ч	77:22
N ₂ H ₄	Диоксан	65	5 мин	74:25
N ₂ H ₄	Диоксан	40	5 мин	85:14
N ₂ H ₄	Диоксан	20	5 мин	87:12
N ₂ H ₄	ДМСО	20	5 мин	95:4
Тиокарбогидразид	Диоксан	100	9 ч	45:54
Тиосемикарбазид	Диоксан	100	9 ч	28:71

* - по данным ВЭЖХ

Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом

Как и в случае с аминопиразолами, уменьшение электрофильности атома углерода С⁵ в молекуле 4-бензоил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-диона в сравнении с атомом углерода С⁵ 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**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **36b**. Анализ реакционной массы методом ВЭЖХ показывает, что образование иных продуктов не происходит.



4, 36: R = Ph(a), CH₂Ph(b)

Схема 24 – Взаимодействие 4-бензоил-1H-пиррол-2,3-дионов **4a,b** с тиосемикарбазидом.

Выдерживание в аналогичных условиях пирролдиона **4b** с тиокарбогидразидом **37** приводит к образованию соединения **38**, структура которого подтверждена РСА (схема 25).

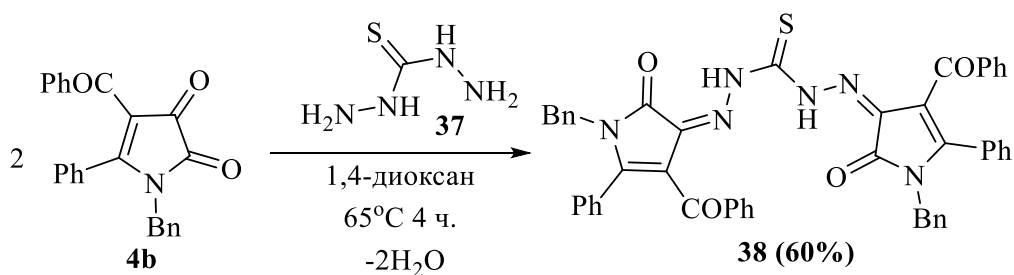
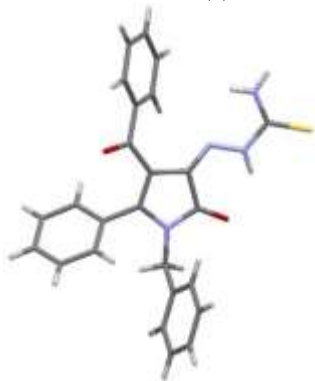
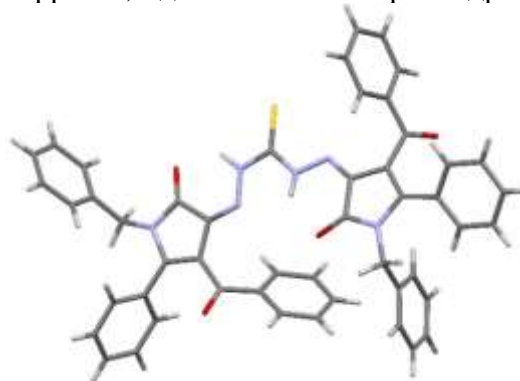


Схема 25 – Взаимодействие 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-диона **4b** с тиокарбогидразидом.



Молекулярная структура **36b**



Молекулярная структура **38**

Фармакологические исследования

Оценку противотуберкулезных, противомикробных и цитотоксических свойств некоторых синтезированных соединений проводили по общепринятым методикам, результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8. Противомикробная активность синтезированных соединений.

Соединение	<i>M. tuberculosis</i> , H ₃₇ Rv МИК, мкг/мл
9a	1000,0
34b	1000,0
36a	250,0
11b	1000,0
29c	1000,0
29d	1000,0
Изониазид	1,0
Мидлбрук 7Н + <i>M. tuberculosis</i>	рост

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
22f	1000,0	1000,0
25b	125,0	-
25a	125,0	-
33a	500,0	-
29b	500,0	
29c	500,0	
25d	500,0	
25e	1000,0	250,0
Контроль	рост	рост
Диоксидин	62,5	-
Флуконазол	-	12,5

Обнаружено, что соединение **16a** проявляет высокую активность IC₅₀ = 14.00±3.72 [мкМ] в отношении опухолевых клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы).

Исследование оптических характеристик

№	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$, нм (ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹)	λ_{onset} , нм	$\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$, нм	$\Delta\lambda_{\text{max}}$, нм	E _g ^{opt} , эВ
11a	258 (31000), 313 (13300), 357 (6600)	415	470	113	2.99
11b	263 (30600), 322 (7600), 361 (4000)	456	480	119	2.72
12	258 (1600), 298 (2600), 351 (4800)	400	437	86	3.1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты проведенных исследований, можно выделить пять основных схем взаимодействия 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами.

Направление А заключается в последовательной атаке группами β-СН и NH₂ енаминового фрагмента пятичленных гетероциклических и карбоциклических енаминов (5-аминоизоксазола, 5-аминопиразола, 5-аминофурана и аминоклопентенона) атома углерода в положении 5 и карбонильной группы ароматического заместителя в положении 4 пирролдионов;

Направление Б – в последовательной атаке группами β-СН и NH₂ енаминового фрагмента 5-аминопиразолов по карбонильным группам в положении 3 и заместителя в положении 4 пирролдиона.

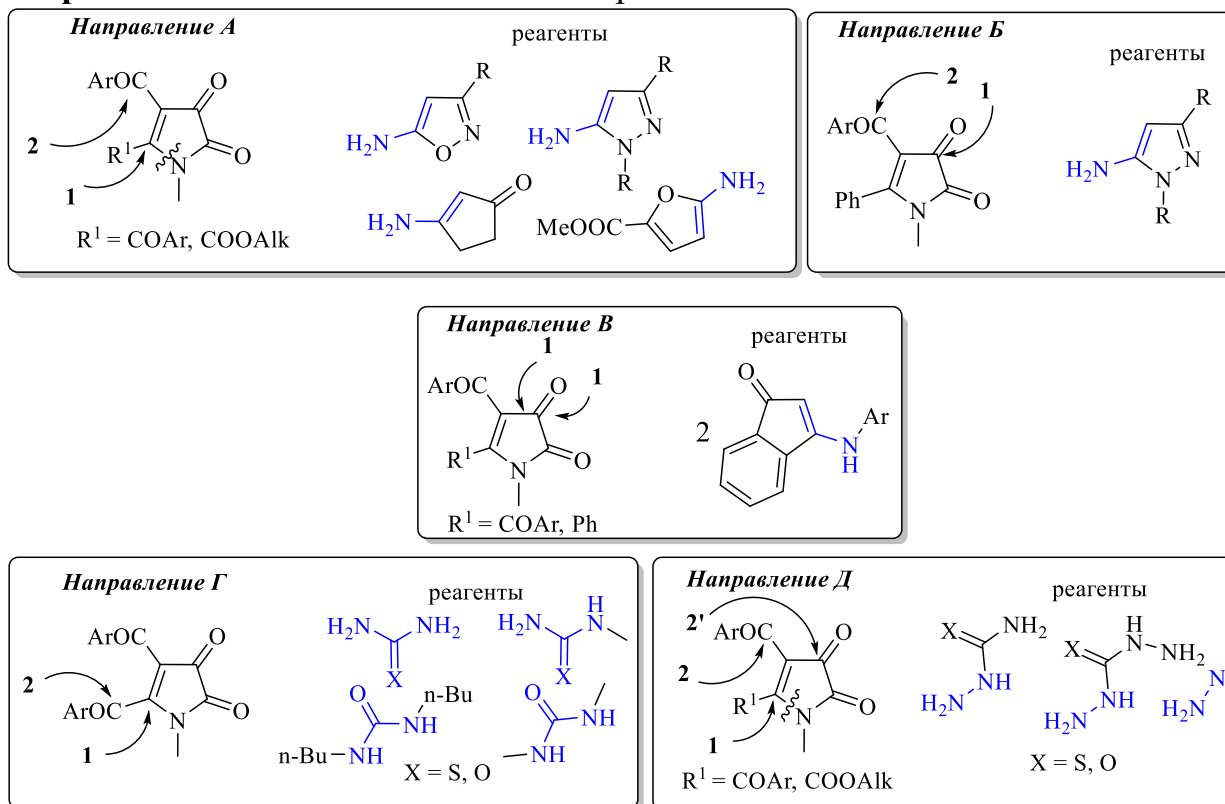
Направление В наблюдается для енаминов с вторичной аминогруппой и заключается в атаке двумя молекулами енамина группами СН енаминофрагмента на С³=О пирролдиона с дальнейшей циклизацией.

Направление Г заключается в атаке аминогруппами мочевины по атомам углерода С⁵ и карбонильной группы ароматического заместителя в положении 5.

Направление Д наблюдается с бинуклеофилами, содержащими гидразиновый фрагмент, и заключается в нуклеофильной атаке группами NH₂ и NH С⁵ и равноудаленных карбонильных групп в положении 3 и заместителя в положении 4.

Дополнительно следует отметить, что тиосемикарбазид и тиокарбогидразид ведут себя в реакциях с 4-бензоил-5-фенилпирролдионами как моноклеофилы, атакуя аминогруппой фрагмента гидразина карбонильную группу в положении 3 пирролдиона.

Направления А, В и Д описаны ранее (с участием других пирролдионов), а **направления Б и Г** отмечены нами впервые.



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.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Д. И. Антонов.** 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. 0,38 п.л./ 0,09 п.л.

D. I. Antonov. Reaction of 4,5-Diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones with Thiosemicarbazide. Synthesis of 1H-Pyrazole-5-carboxamides / **D. I. Antonov**, M. V. Dmitriev, O. A. Kourova, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57, No. 12. – P. 2063-2066. 0,25 п.л./ 0,06 п.л. (Scopus)

2. **Антонов Д. И.** [3+3] Циклоконденсация 4,5-дибензоил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 5-аминофураном. Синтез фуоро[2,3-*b*]пиридинов / **Д. И. Антонов**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 8. – С. 1197-1200. 0,25 п.л./ 0,08 п.л.

Antonov D. I. [3+3]-Cyclocondensation of 4,5-Dibenzoyl-1H-pyrrole-2,3-diones with 5-Aminofuran. Synthesis of Furo[2,3-*b*]pyridines / **D. I. Antonov**, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57, No. 8. – P. 1365-1367. 0,19 п.л./ 0,06 п.л. (Scopus)

3. **Антонов Д. И.** Трехкомпонентная спиро-гетероциклизация пирролдионов под действием аминиоинденонов. 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. 0,38 п.л./ 0,13 п.л.

Antonov D. I. Three-Component Spiro Heterocyclization of Pyrrolediones with Aminoindenones. Synthesis of Spiro[diindeno[1,2-*b*:2',1'-*e*]pyridine-11,3'-pyrroles] / **D. I. Antonov**, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 55, No. 7. – P. 933-937. 0,31 п.л./ 0,10 п.л. (Scopus)

4. **Антонов Д. И.** [3+3] Циклоконденсация 4,5-дибензоил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 3-аминоциклопент-2-еноном. Синтез циклопента[*b*]пиридинов / **Д. И. Антонов**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 5. – С. 797-799. 0,19 п.л./ 0,06 п.л.

Antonov D. I. [3+3] Cyclocondensation of 4,5-Dibenzoyl-1H-pyrrole-2,3-diones with 3-Aminocyclopent-2-enone. Synthesis of Cyclopenta[*b*]pyridines / **D. I. Antonov**, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 55, – No. 5. – P. 724-726. 0,19 п.л./ 0,06 п.л. (Scopus)

5. А. Yu. Dubovtsev. Formal [3+3] Cyclocondensation of 4-Acyl-1H-pyrrole-2,3-diones with Five-Membered Cyclic Enamines To Form Substituted 1H-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines / А. Yu. Dubovtsev, М. V. Dmitriev, P. S. Silaichev, **D. I. Antonov**, А. N. Maslivets // Synthesis – 2017. – V. 49. - №10. – P. 2223-2230. 0,50 п.л./ 0,10 п.л. (Scopus)

Патенты:

6. 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.
7. 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.

Публикации в других изданиях:

8. **Антонов Д.И.** Взаимодействие 4-бензоил-1Н-пиррол-2,3-дионон с гидразином и тиосемикарбазидом / **Д.И. Антонов**, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Современные аспекты химии: материалы IX молодежной школы-конференции. / отв. за вып. Н.А. Ожегов; Перм. гос. нац. исслед. ун-т., Пермь. – 2022. – с. 10-13. 0,25 п.л./ 0,08 п.л.
9. **Антонов, Д. И.** Циклоконденсация 4-бензоил-1Н-пиррол-2,3-дионон с 3-аминоциклопент-2-еноном / **Д. И. Антонов**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Органическая химия для агропрома и медицины : мат-лы всеросс. науч. конф. с междунар. уч. / отв. за вып. Н.А. Третьяков; Перм. гос. нац. исслед. ун-т., Пермь, 2020, с. 39-42. 0,25 п.л./ 0,08 п.л.
10. **Антонов, Д. И.** Взаимодействие 4-бензоил-1Н-пиррол-2,3-дионон с пятичленными енаминами / **Д. И. Антонов**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет : Материалы Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ, Пермь, 16–18 мая 2018 года / Ответственный за выпуск С.Б. Лавриков. – Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2018. – С. 67-69. 0,19 п.л./ 0,06 п.л.
11. **Антонов Д.И.** Синтез замещенных спиро[дииндено[1,2-b:2',1'-e] пиридин-11,3'-пирролов] взаимодействием пиррол-2,3-дионон с 3-ариламино-1Н-инден-1-онами. / **Д.И. Антонов**, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Современные аспекты химии: материалы IV молодежной школы-конференции, Пермь. – 2017. – с. 89-91. 0,19 п.л./ 0,06 п.л.
12. **Антонов Д. И.** Синтез 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридинов взаимодействием пирролдионон с замещенными 5-аминопиразолами / **Д. И. Антонов**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Современные достижения химических наук: материалы Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета / отв. за вып. С.Б.Лавриков; Перм. гос. нац. исслед. ун-т., Пермь, 2016, с. 37-39. 0,19 п.л./ 0,06 п.л.

Подписано в печать .10.2023. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 1,16. Тираж 100 экз. Заказ .

Отпечатано в типографии ПГНИУ
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
Тел./факс: (342) 239 65 47