ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 523–526

УДК 547.745 + 547.785.5

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-АНТИПИРИЛ-4-АРОИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 1,3-ДИФЕНИЛГУАНИДИНОМ

© 2024 г. В. А. Лядов[a], Н. В. Шаврина[a], Е. С. Денисламова[a, *], А. Н. Масливец[b]

[a] *ФГАОУ "Пермский национальный исследовательский политехнический университет", Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29*

[b] *ФГБОУ "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15*

**e-mail: katherin85@rambler.ru*

Поступила в редакцию 10.08.2023 г.
После доработки 16.08.2023 г.
Принята к публикации 18.08.2023 г.

1-Антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с 1,3-дифенилгуанидином с образованием 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, структура которых подтверждена методами ЯМР ^{1}H и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, нуклеофильные превращения, дифенилгуанидин

DOI: 10.31857/S0514749224040143, **EDN:** RXTQIF

ВВЕДЕНИЕ

Потребность человечества в новых лекарственных препаратах неуклонно растет с каждым днем. Синтез новых гетероциклических соединений для исследования их биологической активности является одним из перспективных направлений современной органической химии. Представляют интерес соединения, содержащие фармакофорные фрагменты. Так, например, в структуре 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** содержится антипирильный фрагмент, который обуславливает противовоспалительные свойства анальгина и аминофеназона [1].

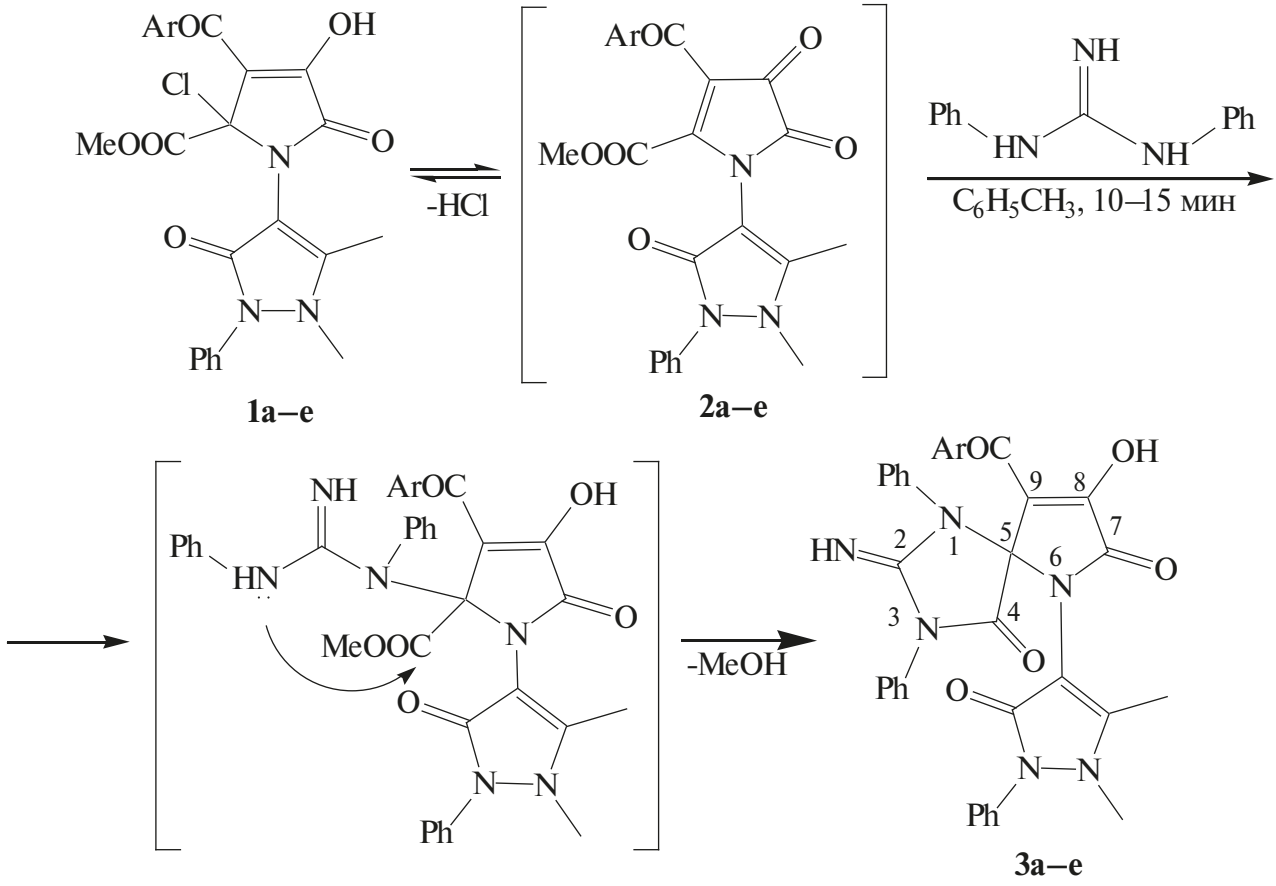
Соединения **2a–e** являются моноциклическими 1*H*-пиррол-2,3-дионами, обладающими высокой реакционной способностью по отношению к бинуклеофильным реагентам (енаминам, производным мочевины и тиомочевины, *о*-фенилендиамину) [2]. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином приводит к образованию спиробисгетероциклических систем спиро[пиррол-2,4′-имидазола] [3].

В настоящей работе изучено взаимодействие 1,3-дифенилгуанидина с ранее полученными 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионами [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения **1a–e** кипятили в безводном толуоле в течение 20–30 мин до появления интенсивной бордовой окраски с образованием 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли в эквимолярном количестве 1,3-дифенилгуанидин, предварительно растворенный в толуоле. Полученную реакционную смесь продолжали кипятить в течение 10–15 мин до исчезновения ярко-бордовой окраски и образования бесцветных кристал-

Схема



1a–e, 2a–e, 3a–e: Ar = Ph (**a**), 4-ClC_6H_4 (**b**), 4-BrC_6H_4 (**c**), 4-MeC_6H_4 (**d**), 4-$MeOC_6H_4$ (**e**)

лов 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **3a–e** (схема).

По-видимому, соединения **3a–e** образуются вследствие нуклеофильной атаки вторичной группы NH реагента на наиболее электронодефицитный углерод (C^5) пирролдионового цикла с последующим замыканием имидазольного цикла в результате внутримолекулярной атаки второй вторичной аминогруппой 1,3-дифенилгуанидина сложноэфирной карбонильной группы и отщеплением метанола, подобные превращения были рассмотрены ранее [4].

Соединения **3a–e** – бесцветные кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМФА, ДМСО, ацетоне, ацетонитриле, труднорастворимые в хлороформе, толуоле, метаноле, этилацетате, нерастворимые в воде и алканах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структура синтезированных соединений доказана с применением современных методов: спектроскопии ИК, ЯМР ^{1}H в растворителе ДМСО-d_6. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{1}H приведены в миллионных долях (м.д.). Температура плавления измерена на приборе OptiMelt MPA100 (США). Спектры ЯМР ^{1}H записывали на спектрометре Bruker Avance III HD400 [400 МГц] (Швейцария) в ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube (Германия). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (элюент: бензол–этилацетат, 5 : 1), проявляли парами иода, УФ излучением 254 нм. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье спектрометре Nicolet 380 FT-IR (США) в таблетках KBr.

Исходные 1-антипирил-4-ароил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-оны **1a–e** синтезированы из соответствующих енаминов и оксалилхлорида по ранее описанной методике [4].

6-Антипирил-9-бензоил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3a**). Навеску 1-антипирил-4-бензоил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1a**) массой 0.223 г (0.5 ммоль) растворяли в 40 мл толуола и кипятили до появления интенсивно-бордовой окраски с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина, который предварительно растворяли в 10 мл толуола. Кипятили в течение 10–15 мин, при охлаждении выпадал светло-желтый осадок, который перекристаллизовывали в метаноле. Выход 0.159 г (51%), т.пл. 234–235°C (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3053–3069 ш (OH, NH), 1780 (C^{4}O), 1735 (C^{7}O), 1619 (CO ароил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.21–7.96 гр.с (20H, 4Ph), 9.08, 9.42 уш.с (OH, NH). Найдено, %: C 69.75; H 4.75; N13,61. $C_{36}H_{28}N_6O_5$. Вычислено, %: C 69.22; H 4.52; N13.45.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3b**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.239 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-4-(4-хлорбензоил)-1*H*-пиррол-2-она (**1b**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.161 г (49%), т.пл. 232–233°C (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3050–3070 ш (OH, NH), 1780 (C^{4}O), 1730 (C^{7}O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 7.07–7.96 гр.с (19H, 3Ph+C_6H_4), 9.04, 9.31 уш.с (OH, NH). Найдено, %: C65.34; H 4.16; N 12.77. $C_{36}H_{27}ClN_6O_5$. Вычислено, %: C 65.60; H 4.13; N 12.75.

6-Антипирил-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3c**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.262 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она **1c** и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.172 г (49%), т.пл. 238–239°C (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3049–3078 уш (OH, NH), 1781 (C^{7}O), 1732 (C^{4}O), 1630 (CO ароил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.06–7.80 гр.с (19H, 3Ph+C_6H_4), 9.03, 9.30 уш.с (OH, NH). Найдено, %: C 61.43; H 3.89; N 11.92. $C_{36}H_{27}BrN_6O_5$. Вычислено, %: C 61.46; H 3.87; N 11.95.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метилбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3d**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.232 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метилбензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1d**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.165 г (52%), т.пл. 233–234°C (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3053–3071 уш (OH, NH), 1782 (C^{7}O), 1733 (C^{4}O), 1613 (CO ароил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 2.40 с (3H, Me–C_6H_4), 3.21 с (3H, Me–N), 7.11–7.74 гр.с (19H, 3Ph+C_6H_4), 8.96, 9.23 уш.с (OH, NH). Найдено, %: C 69.53; H 4.96; N 13.38. $C_{37}H_{30}N_6O_5$. Вычислено, %: C 69.58; H 4.73; N 13.16.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метоксибензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3e**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.230 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1e**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.167 г (51%), т.пл. 236–237°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3050–3070 уш (OH, NH), 178 (C^{7}O), 1730 (C^{4}O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 3.86 с (3H, MeO–C_6H_4), 7.11–7.74 гр.с (19H, 3Ph+C_6H_4), 9.02, 9.44 уш.с (OH, NH). Найдено, %: C 67.45; H 4.74; N 12.88. $C_{37}H_{30}N_6O_6$. Вычислено, %: C 67.88; H 4.62; N 12.84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный метод синтеза 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **3a–e**. Введение антипирильного заместителя в положение 1 пирролдионового цикла исходных 1*H*-пиррол-2,3-дионов вместо арильного не изменяет направления реакции и приводит к образо-

ванию спиробисгетероциклической системы спиро[пиррол-2,4′-имидазола].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядов Вадим Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–7267–7577

Шаврина Ника Валерьевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–1702–2332

Денисламова Екатерина Сергеевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–1220–3625

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–7148–4450

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна. **2012**, 164–166.
2. Масливец А. Н., Машевская И. В. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы*. Пермь: Пермский госуниверситет, **2005**.
3. Бубнов Н. В.. Денисламова Е. С., Алиев З. Г., Масливец А. Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 526–528. [Bubnov N. V., Denislamova E. S., Aliev Z.G, Maslivets A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 523–526.] doi 10.1134/S1070428011040099
4. Денисламова Е. С., Лядов В. А., Макрушин Д. Е., Рябов В. Г., Дмитриев М. В., Масливец А. Н. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 535–540. [Denislamova E. S., Lyadov V. A., Makrushin D. E., Ryabov V. G., Dmitriev M. V., Maslivets A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 647–651.] doi 10.31857/S0514749223040122

Reaction of 1-Antipyryl-4-aroyl-5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with 1,3-Diphenylguanidine

V. A. Lyadov[a], N. V. Shavrina[a], E. S. Denislamova[a, *], and A. N. Maslivets[b]

[a] Perm National Research Polytechnic University, prosp. Komsomolskii, 29, Perm, 614990 Russia
[b] Perm State University, street Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia
**e-mail: katherin85@rambler.ru*

Received August 10, 2023; revised August 16, 2023; accepted August 18, 2023

1-Antipyryl-4-aroyl-5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones react with 1,3-diphenylguanidine to form 6-antipyryl-9-aroyl-8-hydroxy-2-imino-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-4,7-diones, the structure of which was confirmed by ^{1}H NMR and IR spectroscopy.

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, nucleophilic transformations, diphenylguanidine