

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ЦИАНОМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

© 2020 г. В. Л. Гейн^{a,*}, Е. А. Булдакова^a, М. В. Дмитриев^b, И. Г. Мокрушин^b

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 3 июля 2019 г.

После доработки 3 июля 2019 г.

Принято к печати 7 июля 2019 г.

Взаимодействием 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами в ледяной уксусной кислоте получены 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-цианометил-3-пирролин-2-оны и 5-арил-4-[арил(ариламино)метил]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дионы. В случае 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов реакции приводят к образованию 5-арил-4-(1-арил-аминоэтилен)-1-цианометил-тетрагидропиррол-2,3-дионов.

Ключевые слова: 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны, ароматические амины, 5-арил-1-цианометилтетрагидропиррол-2-оны, 5-арил-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дионы

DOI: 10.31857/S0044460X20010060

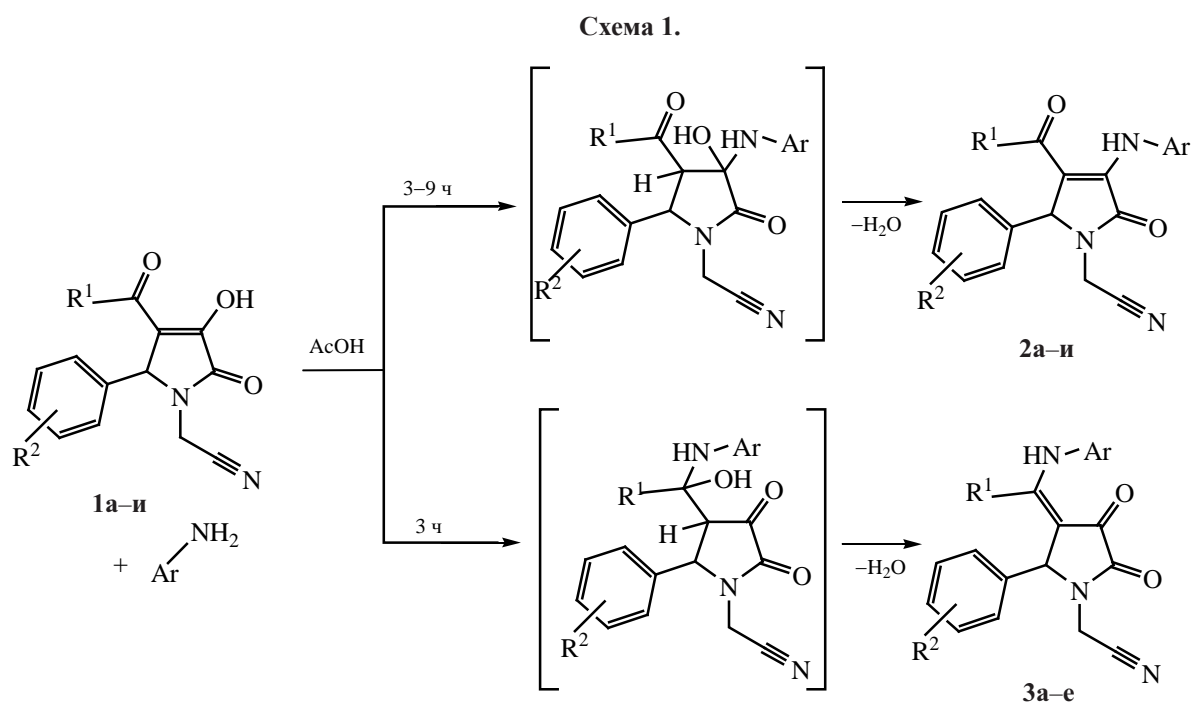
Ранее было установлено, что благодаря наличию двух электрофильных центров замещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны могут вступать в реакции с нуклеофильными реагентами по двум направлениям [1], что объясняется степенью реакционной способности енолизированной карбонильной группы, которая зависит от характера заместителей в гетероцикле [1, 2].

Так как остаток ариламина входит в структуру некоторых нестероидных противовоспалительных и местноанестезирующих средств [3], то представляло интерес в качестве нуклеофильного реагента использовать ароматические амины.

Таким образом, было актуально изучить взаимодействие 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами, оценить влияние заместителей на протекание данной реакции и в перспективе провести скрининг полученных соединений на анальгетическую и противовоспалительную активность. С этой целью нами была изучена реакция полученных ранее 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов **1a–z** [4] с ароматическими аминами.

5-Арил-3-ариламино-4-ароил-1-цианометил-3-пирролин-2-оны **2a–и** были получены при длительном кипячении 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов **1a–z** с избытком анилина, *para*-толуидина или *para*-этиланилина в ледяной уксусной кислоте (схема 1). Установлено, что при взаимодействии соединения **1d** с *para*-толуидином образуется смесь региоизомеров **2ж** и **3б**. В случае взаимодействия соединения **1a** с анилином и пирролинона **1z** с *para*-этиланилином смесь региоизомеров удалось разделить при перекристаллизации.

Реакция соединения **1a** с анилином в присутствии каталитических количеств концентрированной хлороводородной кислоты приводит к образованию 5-фенил-4-[фенил(фениламино)метил]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-диона **3a**. При длительном кипячении пирролин-2-она **1e** с *para*-этиланилином образуется преимущественно 5-(4-метоксифенил)-4-[3-нитрофенил(4-этилфениламино)метил]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион **3г**.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**1a**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$ (**1б**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-EtO}$ (**1в**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{N}$ (**1г**);
 $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**1д**); $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$ (**1е**); $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-EtO}$ (**1ж**);
 $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$ (**1з**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**1и**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**2a**, **3a**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$,
 $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$ (**2б**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$ (**2в**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-EtO}$,
 $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$ (**2г**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{N}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$ (**2д**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-EtC}_6\text{H}_5$ (**2е**);
 $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ (**2ж**, **3б**); $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-EtO}$, $\text{Ar} = 4\text{-EtC}_6\text{H}_5$ (**2з**);
 $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$, $\text{Ar} = 4\text{-EtC}_6\text{H}_5$ (**2и**, **3в**); $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO}$, $\text{Ar} = 4\text{-EtC}_6\text{H}_5$ (**3г**);
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$ (**3д**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-EtC}_6\text{H}_5$ (**3е**).

Соединения **2a–и** и **3a–г** представляют собой бледно-желтые, желтые или оранжевые кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в диоксане, ДМСО и ДМФА, при нагревании – в этаноле и ледяной уксусной кислоте.

В ИК спектрах соединений **2a–и** исчезает полоса поглощения енольной ОН-группы и регистрируется сигнал NH-группы при 3239–3323 cm^{-1} . В спектрах также наблюдаются характеристические полосы поглощения лактамной и кетонной карбонильных групп при 1698–1705 и 1606–1652 cm^{-1} соответственно. В ИК спектрах соединений **3a, в, г** наблюдаются характеристические полосы поглощения лактамной и кетонной карбонильных групп при 1713–1716 и 1645–1655 cm^{-1} соответственно. Причиной отсутствия полосы поглощения $\text{C}\equiv\text{N}$ -группы является наличие в структуре соединений **2a–и** и **3a, в, г** кислородсодержащих групп, которые снижают ее интенсивность в ИК спектрах [5].

Поэтому мы доказали наличие $\text{C}\equiv\text{N}$ -группы на основании данных рентгеноструктурного анализа.

В ИК спектрах соединений **3a, в, г** нам не удалось обнаружить полосу поглощения вторичной NH-группы. Вероятно, вследствие внутримолекулярного взаимодействия она сдвигается в область низких волновых чисел, где совпадает с валентными колебаниями связи C–H [6].

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–и** присутствует синглет протона NH-группы в положении 3 гетероцикла при 8.84–9.16 м. д. Сигналы ароматических протонов регистрируются в области 6.53–7.96 м. д. Синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла регистрируется при 5.55–5.68 м. д., а два дублета геминальных протонов цианометильной группы – в области 4.14–4.23 ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.6\text{--}18.0$ Гц) и 4.45–4.52 м. д. ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.6\text{--}18.0$ Гц).

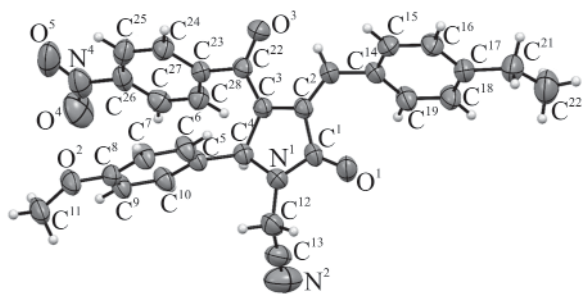


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2и** в кристалле (CCDC 1972896).

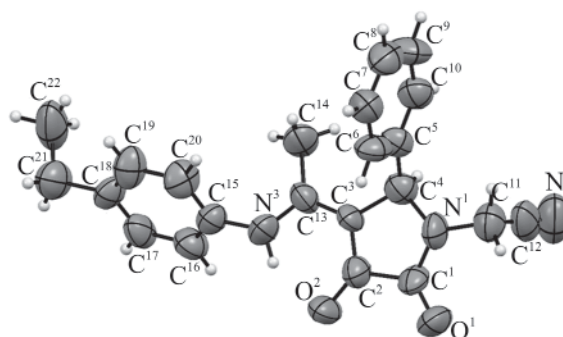


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2е** в кристалле (CCDC 1972895).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3а–г** наблюдается сигнал NH-группы в положении 3 гетероцикла при 12.34–12.41 м. д. Мультиплет ароматических протонов регистрируется в области 6.57–8.11 м. д. Синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла проявляется при 5.24–5.42 м. д., а два дублета геминальных протонов цианометильной группы – при 4.03–4.07 ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.6$ –18.0 Гц) и 4.38–4.41 м. д. ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.6$ –18.0 Гц).

В масс-спектрах соединений **3в, г** присутствуют пики молекулярных ионов $[M - \text{H}]^+$ с m/z 497.

Для установления пространственного строения медленной кристаллизацией соединения **2и** из EtOH были получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Результаты полностью соответствуют изначально предложенной структуре (рис. 1). Соединение **2и** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Пирролиновый цикл плоский в пределах 0.03 Å. Карбонильная группа арильного фрагмента и аминогруппа образуют шестичленный хелатный цикл, параметры внутримолекулярных связей: $\text{N}^3\text{---H}^3$ 0.83(3), $\text{H}^3\cdots\text{O}^3$ 2.10(3), $\text{N}^3\cdots\text{O}^3$ 2.740(3) Å, угол $\text{N}^3\text{H}^3\text{O}^3$ 133(3)°. Распределение длин связей в хелатном фрагменте [$\text{C}^{22}=\text{O}^3$ 1.240(3), $\text{C}^{22}\text{---C}^3$ 1.435(3), $\text{C}^2=\text{C}^3$ 1.363(4) Å] свидетельствует о заметной делокализации электронной плотности кратных связей. Хелатный цикл лежит практически в одной плоскости с пирролиновым. Арильные и цианометильный фрагменты развернуты под значительными углами к плоскости пирролина. Специфические укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

По-видимому, нитрогруппа в бензольном кольце, увеличивая частичный положительный заряд на углероде карбонильной группы боковой цепи в положении 4 гетероцикла, обуславливает атаку последнего атомом азота ариламина. В случае реакции с анилином отсутствие электронодонорного заместителя в последнем снижает его нуклеофильность, что затрудняет взаимодействие с электрофильным центром в гетероцикле.

5-Арил-4-(1-ариламиноэтилиден)-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дионы **3д, е** были получены при длительном кипячении 4-ацетил-3-гидрокси-5-фенил-1-цианометил-3-пирролин-2-она **1и** с 2-кратным избытком *para*-толуидина или *para*-этиланилина в ледяной уксусной кислоте (схема 1). Соединения **3д, е** представляют собой желтые кристаллы, растворимые в ДМСО, ДМФА и диоксане, при нагревании – в этаноле, изопропиловом спирте, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **3д, е** присутствуют полосы поглощения лактамной и кетонной карбонильных групп в области 1701 и 1629–1637 cm^{-1} соответственно. Так как полосы поглощения $\text{C}\equiv\text{N}$ и первичной NH-групп в ИК спектрах соединений **3д, е** нам обнаружить не удалось мы доказали ее наличие на основании данных рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3д, е** присутствуют сигналы протона NH-группы (12.62–12.64 м. д.), ароматических протонов (7.15–7.45 м. д.), метинового протона у атома C^5 гетероцикла (5.47 м. д.), геминальных протонов цианометильной группы (4.03–4.07 м. д.) и метинового протона (4.38–4.41 м. д.).

нометильной группы у атома азота гетероцикла (4.05–4.48 м. д., $J = 18.0$) и метильной группы ацетильного фрагмента (1.79–1.80 м. д.).

Для установления пространственного строения соединения **3e** медленной кристаллизацией из EtOH были получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты полностью соответствуют изначально предложенной структуре (рис. 2). Соединение **3e** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Вследствие отсутствия атомов тяжелых элементов в исследуемой структуре абсолютная конфигурация энантиомера или наличие рацемического двойничкования не установлены. Пирролиновый цикл плоский в пределах 0.04 Å. Как и в структуре соединения **2и**, аминогруппа образует внутримолекулярные связи: $N^3-H^3 \cdots O^2$; N^3-H^3 0.87(7), $H^3 \cdots O^2$ 1.96(9), $N^3 \cdots O^2$ 2.72(1) Å, угол $N^3H^3O^2$ 146(8)°. Кратные связи хелатного фрагмента сильно делокализованы: длины формально двойной $C^3=C^{13}$ [1.39(1) Å] и формально одинарной C^2-C^3 [1.40(2) Å] связей практически одинаковы. Межмолекулярные специфические контакты в кристалле отсутствуют.

Для всех полученных соединений характерна отрицательная реакция с хлоридом железа(III).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что при наличии ароильного заместителя реакция протекает с преимущественным образованием 5-арил-3-ариламино-4-арил-1-цианометил-3-пирролин-2-онов, а в случае ацетильного фрагмента атака нуклеофильного реагента переносится на углерод карбонильной группы боковой цепи в положении 4 гетероцикла с образованием 5-арил-4-(1-ариламиноэтилен)-1-цианометил-тетрагидропиррол-2,3-дионов, в то же время на исход реакции влияет характер заместителя в ароматическом кольце бензоильного остатка и ароматическом амине.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Bruker Avanc III HD (400 МГц) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе Waters ACQUITY UPLC

I-Class. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температура плавления полученных соединений определена на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединений **2и** и **3e** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [7]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [8] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [9] с графическим интерфейсом OLEX2 [10]. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных.

4-Бензоил-3-фениламино-5-фенил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2a). К раствору 0.40 г (1.25 ммоль) соединения **1a** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.23 мл (2.5 ммоль) анилина. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок (соединение **3a**) отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Фильтрат после перекристаллизации выдерживали в течение 72 ч, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.04 г (8.16%), т. пл. 160–162°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3276 (NH), 1705 (CON), 1652 (CO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.23 д (H_AH_B , CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 4.50 д (H_AH_B , CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.68 с (1H, C^5H), 6.78–7.38 м (15H, CH_{Ar}), 9.02 с (1H, NH). Найдено, %: C 76.14; H 4.96; N 10.53. $C_{25}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: C 76.32; H 4.87; N 10.68.

5-Фенил-4-[фенил(фениламино)метилен]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион. (3a). а. Получали вместе с соединением **2a**. Выход 0.24 г (49%), т. пл. 270–273°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716 (CON), 1649 (CO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.07 д (H_AH_B , CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.41 д (H_AH_B , CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.42 с (1H, C^5H), 6.68–7.32 м (15H, CH_{Ar}), 12.41 с (1H, NH). Найдено, %: C 76.43; H 4.95; N 10.83. $C_{25}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: C 76.32; H 4.87; N 10.68.

б. К раствору 0.4 г (1.25 ммоль) соединения **1a** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.23 мл (2.5 ммоль) анилина и 2 капли конц. HCl. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.26 г (53%), т. пл. 273–275°C.

4-Бензоил-3-(4-метилфениламино)-5-фенил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2б). К раствору 0.80 г (2.5 ммоль) соединения **1a** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.54 г (5 ммоль) *para*-толуидина. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.56 г (55%), т. пл. 161–163°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3323 (NH), 1703 (CON), 1606 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.12 с (3H, CH_{3Ar}), 4.17 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 4.47 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.65 с (1H, C⁵H), 6.81–7.35 м (14H, CH_{Ar}), 8.98 с (1H, NH). Найдено, %: C 76.55; H 5.08; N 10.17. C₂₆H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 76.64; H 5.19; N 10.31.

4-Бензоил-3-(4-метилфениламино)-5-(4-метоксифенил)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2в) получали аналогично соединению **2б**. Соотношение реагентов 1:3, время реакции – 6 ч. Выход 0.31 г (56%), т. пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311 (NH), 1698 (CON), 1619 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.12 с (3H, CH_{3Ar}), 3.66 с (3H, OCH₃), 4.17 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 4.46 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.62 с (1H, C⁵H), 6.76–7.36 м (13H, CH_{Ar}), 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.21; H 5.19; N 9.48. C₂₇H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: C 74.13; H 5.30; N 9.60.

4-Бензоил-3-(4-метилфениламино)-1-цианометил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (2г) получали аналогично соединению **2б**. Выход 0.33 г (60%), т. пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3317 (NH), 1705 (CON), 1617 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, $J = 7.2$ Гц), 3.92 к (2H, OCH₂CH₃, $J = 7.2$ Гц), 2.12 с (3H, CH_{3Ar}), 4.17 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 4.46 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.61 с (1H, C⁵H), 6.74–7.36 м (13H, CH_{Ar}), 8.97 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.57; H 5.70; N 9.39. C₂₈H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: C 74.48; H 5.58; N 9.31.

4-Бензоил-5-(4-диметоксиаминофенил)-3-(4-метилфениламин)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2д) получали аналогично соединению **2б**. Выход 0.39 г (70%), т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3301 (NH), 1703 (CON), 1616 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.12 с (3H, CH_{3Ar}), 2.80 с [6H, N(CH₃)₂], 4.07 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 17.6$ Гц), 4.45 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.55 с (1H, C⁵H), 6.53–7.38 м (13H, CH_{Ar}), 8.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.53; H 5.73; N 12.33. C₂₈H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: C 74.65; H 5.82; N 12.44.

4-Бензоил-5-фенил-3-(4-этилфениламино)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2е) получали аналогично соединению **2б**. Выход 1.32 г (63%), т. пл. 154–157°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3301 (NH), 1703 (CON), 1614 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.07 т (3H, CH₃CH₂, $J = 7.6$ Гц), 2.42 к (2H, CH₃CH₂, $J = 7.6$ Гц), 4.14 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 17.6$ Гц), 4.46 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.65 с (1H, C⁵H), 6.83–7.32 м (14H, CH_{Ar}), 8.90 с (1H, NH). Найдено, %: C 77.06; H 5.59; N 9.82. C₂₇H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 76.94; H 5.50; N 9.97.

3-(4-Метилфениламино)-4-(3-нитробензоил)-5-фенил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2ж) получали аналогично соединению **2a**, соотношение реагентов 1:3, время реакции – 6 ч. Взаимодействием соединения **1д** и *para*-толуидина получили смесь региоизомеров **2ж** и **3б**. Выход 0.45 г (41%), т. пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.14 с (3H, CH_{3Ar}), 4.23 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 4.52 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 18.0$ Гц), 5.62 с (1H, C⁵H), 6.72–8.11 м (13H, CH_{Ar}), 9.14 с (1H, NH). Найдено, %: C 69.11; H 4.35; N 12.36. C₂₆H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: C 69.02; H 4.46; N 12.38.

4-[3-Нитрофенил(4-метилфениламино)метилен]-5-фенил-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион (3б) получали вместе с соединением **2ж**. Выход 0.45 г (41%), т. пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.05 с (3H, CH₃), 4.07 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 17.6$ Гц), 4.40 д (H_AH_B, CH₂CN, $J = 17.6$ Гц), 5.33 с (1H, C⁵H), 6.72–8.11 м (9H, CH_{Ar}), 12.34 с (1H, NH). Найдено, %: C 69.11; H 4.35; N 12.36. C₂₆H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: C 69.02; H 4.46; N 12.38.

4-(3-Нитробензоил)-5-(4-этоксифенил)-3-(4-этилфениламино)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2з) получали аналогично соединению **2б**.

Соотношение реагентов 1:3, время реакции – 9 ч. Выход 0.67 г (53%), т. пл. 187–189°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313 (NH), 1703 (CON), 1717 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.41 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 1.25 т (3H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Гц), 3.92 к (2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Гц), 4.17 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 4.45 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.61 с (1H, C^5H), 6.74–7.36 м (12H, CH_Ar), 8.97 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.14; H 4.99; N 11.05. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.22; H 5.13; N 10.97.

5-(4-Метоксифенил)-4-(4-нитробензоил)-3-(4-этилфениламино)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2и) получали аналогично соединению **2а**. Взаимодействием соединения **1з** и *para*-этиланилина получили соединения **2и** и **3в**. Выход 0.29 г (23%), т. пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3239 (NH), 1702 (CON), 1637 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.05 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.39 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 3.68 с (3H, OCH_3), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 4.49 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.57 с (1H, C^5H), 6.78–7.96 м (12H, CH_Ar), 9.16 с (1H, NH). Найдено, %: C 67.61; H 5.03; N 11.21. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.73; H 4.87; N 11.28.

5-(4-Метоксифенил)-4-[4-нитрофенил(4-этилфениламино)метилен]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион (3в) получали вместе с соединением **2и**. Выход 0.65 г (53%), т. пл. 239–241°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1716 (CON), 1655 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.05 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.45 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 3.62 с (3H, OCH_3), 4.03 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.39 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.29 с (1H, C^5H), 6.57–7.99 м (12H, CH_Ar), 12.34 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_\text{отн}$, %): 497 (100) [$M - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 67.82; H 4.98; N 11.45. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.73; H 4.87; N 11.28.

5-Метоксифенил-4-[3-нитрофенил(4-этилфениламино)метилен]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион (3г) получали аналогично соединению **2б**; соотношение реагентов 1:3, время реакции - 6 ч. Выход 0.55 г (44%), т. пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1713 (CON), 1645 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.04 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.44 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 3.61 с (3H, OCH_3), 4.06 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.38 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$,

CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.24 с (1H, C^5H), 6.58–8.11 м (12H, CH_Ar), 12.36 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_\text{отн}$, %): 497 (100) [$M - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 67.84; H 5.02; N 11.37. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.73; H 4.87; N 11.28.

4-[1-(4-Метилфениламино)этилиден]-5-фенил-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион (3д) аналогично соединению **2б**. Выход 0.28 г (65%), т. пл. 173–175°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 (CON), 1629 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.79 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 4.05 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 4.48 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.47 с (1H, C^5H), 7.15–7.45 м (9H, CH_Ar), 12.62 с (1H, NH). Найдено, %: C 73.10; H 5.65; N 12.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.03; H 5.54; N 12.17.

5-Фенил-4-[1-(4-этилфениламино)этилиден]-1-цианометилтетрагидропиррол-2,3-дион (3е) получали аналогично соединению **2б**. Выход 0.24 г (53%), т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 (CON), 1637 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.17 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 2.61 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 1.80 с (3H, CH_3), 4.05 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 4.48 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.0$ Гц), 5.47 с (1H, C^5H), 7.17–7.43 м (9H, CH_Ar), 12.64 с (1H, NH). Найдено, %: C 73.59; H 5.96; N 11.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.52; H 5.89; N 11.69.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
2. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
3. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: РИА Новая волна, 2008. 1200 с.
4. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Король А.Н., Вейхман Г.А., Дмитриев М.В. // ЖОХ. 2018 Т. 88. Вып. 5. С. 764; Gein V.L., Buldakova E.A., Korol A.N., Veihman G.A., Dmitriev M.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88 N 5. P. 908. doi 10.1134/S1070363218050110
5. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. С. 381.

6. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Моррилл Т. Идентификация органических соединений. М.: Мир, 1983. С. 257 с.
7. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
8. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S01087673007043930
9. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
10. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Reactions of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones with Aromatic Amines

V. L. Gein^{a,*}, E. A. Buldakova^a, M. V. Dmitriev^b, and I. G. Mokrushin^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Poleyaya 2, Perm, 614990, Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received July 3, 2019; revised July 3, 2019; accepted for publication July 7, 2019

Reactions of 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones with aromatic amines in glacial acetic acid afforded 5-aryl-3-arylamino-4-acyl-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones and 5-aryl-4-[aryl(arylamino)methylene]-1-cyanomethyltetrahydropyrrole-2,3-diones. In the case of 5-aryl-4-acetyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones the reactions led to the formation of 5-aryl-4-(1-arylaminomethylene)-1-cyanomethyltetrahydropyrrole-2,3-dione.

Keywords: 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones, aromatic amines, 5-aryl-1-cyanomethyltetrahydropyrrol-2,3-ones, 5-aryl-1-cyanomethyltetrahydropyrrole-2,3-diones, 5-aryl-3-arylamino-4-acyl-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones