

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АРИЛ-4-ГЕТАРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ГИДРОКСИЭТИЛ-1,5-ДИГИДРО-2*H*-ПИРРОЛ-2-ОНОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2022 г. В. Л. Гейн<sup>а,\*</sup>, Д. Д. Рубцова<sup>а</sup>, А. А. Гагарина<sup>а</sup>, Л. Ф. Гейн<sup>б</sup>, М. В. Дмитриев<sup>с</sup>

<sup>а</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

<sup>б</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, 614990 Россия

<sup>с</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 20 апреля 2022 г.

После доработки 15 июля 2022 г.

Принято к печати 16 июля 2022 г.

Реакция 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с *n*-толуидином протекает по карбонильной группе в боковой цепи при атоме C<sup>4</sup> гетероцикла с образованием 5-арил-4-[2-гетарил(4-метилфениламино)метилен]-1-гидроксиэтилпирролидин-2,3-дионов. При взаимодействии 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с гидразингидратом образуются дигидро- и тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиразолы.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, *n*-толуидин, гидразингидрат

**DOI:** 10.31857/S0044460X22090013, **EDN:** JMULXG

Производные пирролидин-2,3-диона с заместителями в положениях 1, 4 и 5 гетероцикла используются для получения практически нетоксичных химических соединений, среди которых обнаружены вещества с высокой биологической активностью [1–3]: гипотензивной, антимикробной, противовоспалительной, анальгетической, антиагрегантной и гемостатической [4–9]. Проводится поиск новых биологически активных соединений среди продуктов их химического взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Наиболее активный реакционный центр в реакциях 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с нуклеофильными реагентами – это атом C<sup>3</sup> гетероцикла, но в некоторых случаях нуклеофильной атаке подвергается атом углерода карбонильной группы в боковой цепи при C<sup>4</sup> гетероцикла [10, 11]. На направление реакций влияет характер заместителей.

Нами изучено взаимодействие полученных ранее 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов [12–14] с моно- и бинуклеофильными реагентами с целью исследования влияния заместителя в положении 4 гетероцикла на их реакционную способность. В качестве моноклеофильного реагента был выбран *n*-толуидин. Кипячение 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(тиофен-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с *n*-толуидином в ледяной уксусной приводит к соответствующим 5-арил-1-(2-гидроксиэтил)-4-[(4-метилфениламино)(фур-2-ил или тиен-2-ил)метилен]пирролидин-2,3-дионам **1–6** (схема 1).

Соединения **1–6** – белые или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые в уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, этаноле и нера-

Схема 1.

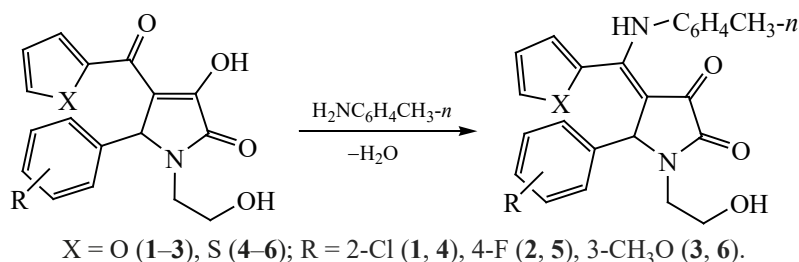
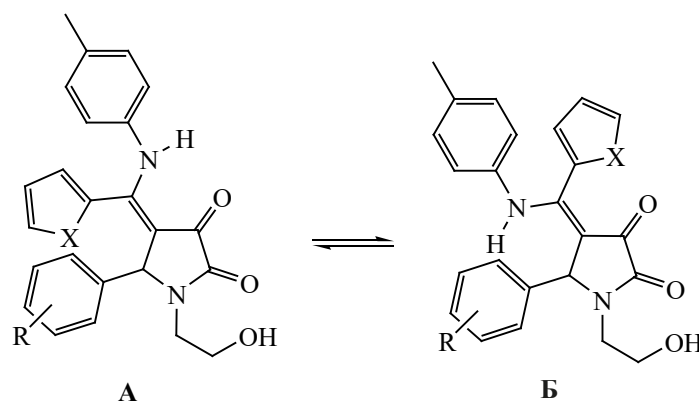


Схема 2.

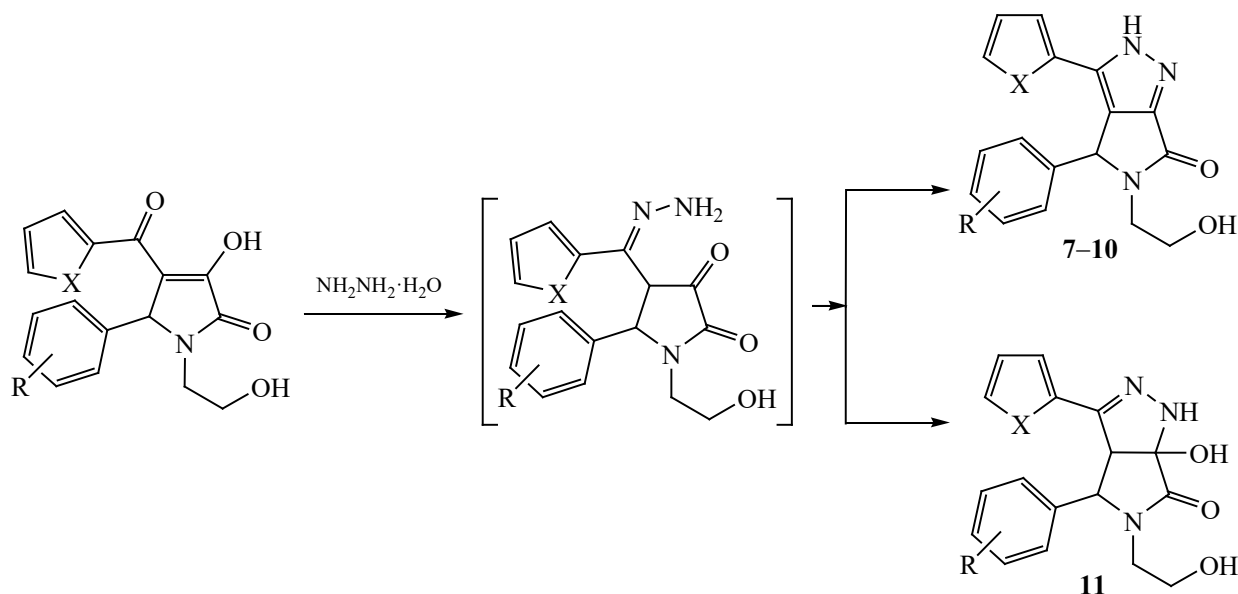


створимые в воде. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 1–6 наряду с характерными сигналами протонов гидроксиэтильного остатка, фурильного(тиенильного) и арильного заместителей присутствуют два синглета протонов группы NH при 8.92–9.39 и 8.74–8.92 м. д., синглет ароматических протонов *n*-толуидинового фрагмента в области 6.80–6.87 м. д. и два синглета метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5.68–5.78 и 5.70–6.18 м. д. Протоны метиленовой группы при атоме N<sup>1</sup> проявляются двумя мультиплетами в области 2.60–2.69 и 2.85–2.96 (C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>) и мультиплетом 3.54–3.78 м. д. (C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>). Наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двух синглетов NH-группы и двух синглетов C<sup>5</sup>H протонов свидетельствует о том, что полученные соединения 1–6, по-видимому, существуют в двух формах А и Б, при этом относительная интенсивность сигналов протонов NH- и CH-групп позволяет сделать вывод о существовании соединений 1–6 преимущественно в форме А (*Z*-форма), количество которой составляет от 90 до 100%, и форме

Б (*E*-форма), количественное содержание которой колеблется от 0 до 10%. Большая устойчивость формы А объясняется стабилизацией структуры за счет внутримолекулярной водородной связи (схема 2).

Бинуклеофильный реагент – гидразингидрат на первой стадии реакции атакует атом углерода карбонильной группы в боковой цепи при атоме C<sup>4</sup> гетероцикла с образованием соответствующих промежуточных гидразонов, которые на второй стадии циклизируются в систему пирроло[3,4-*c*]пиразола. Из 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов образуются 4-арил-5-(2-гидроксиэтил)-3-(фуран-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6(2*H*)-оны 7–9 (схема 3). В реакции 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиофен-2-илкарбонил)-5-фенил-1,5-дигидро-2*H*-пирролин-2-она с гидразингидратом при кипячении исходных реагентов в этаноле образуется 5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиофен-2-ил)-4-фе-

Схема 3.



X = O (7–9), S (10, 11); R = H (7, 10), 4-CH<sub>3</sub>O (8), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (9), 4-Cl (11).

нил-4,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6(2*H*)-он **10**, а если в исходном соединении в положении 5 находится 4-хлорфенильный заместитель, образуется ба-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-(4-хлорфенил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6(1*H*)-он **11**.

Соединения **7–11** – белые или желтые кристаллические вещества, растворимые в уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, при нагревании в этаноле и нерастворимые в воде. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7–10** помимо сигналов ароматических протонов и протонов гидроксиэтильного заместителя присутствуют синглет метинового протона при атоме С<sup>4</sup> в области 5.75–5.81 м. д., уширенный синглет протона группы NH в области 13.93–13.98 м. д., а также сигналы трех протонов фурильного (тиенильного) остатка в диапазонах 6.32–6.99, 6.50–7.05 и 7.47–7.68 м. д.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **11** присутствуют синглет протона группы NH при 8.02 м. д., сигналы ароматических протонов в виде дублета при 7.41 и 7.57 м. д., а также дублеты метиновых протонов Н<sup>3а</sup> и Н<sup>4</sup> при 3.62 и 4.54 м. д. Протоны α-метиленовой группы гидроксиэтильного фрагмента проявляются в виде мультиплетов с центрами

при 3.23 (С<sup>α</sup>Н<sup>A</sup>Н<sup>B</sup>) и 3.48 м. д. (С<sup>α</sup>Н<sup>A</sup>Н<sup>B</sup>), протоны β-метиленовой группы – мультиплетом с центром при 3.45 м. д., группа OH – в виде триплета при 4.28 м. д. Синглет протона спиртовой гидроксильной группы при атоме С<sup>6а</sup> наблюдается при 6.81 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы тиенильного заместителя при 6.45, 6.98, 7.47 м. д.

Пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристаллы соединения **11** были получены медленной кристаллизацией из этанола. Результаты PCA полностью соответствуют предложенной структуре (рис. 1).

Соединение **11** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1. Кристалл состоит из одного энантиомера с абсолютной *S,S,S*-конфигурацией атомов С<sup>1</sup>, С<sup>3</sup> и С<sup>4</sup>. Определение абсолютной конфигурации возможно благодаря присутствию в соединении тяжелых атомов серы и хлора и подтверждается параметром Флека, близким к 0. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.06 Å. Пиразольный цикл находится в конформации *конверт* с выходом атома С<sup>1</sup> из плоскости остальных атомов цикла на

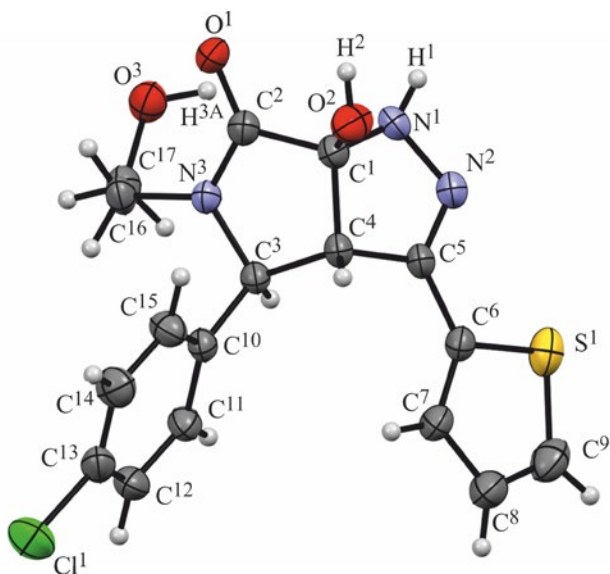


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **11** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 30%-ной вероятностью. Молекула этанола не изображена.

0.31 Å. Молекулы объединены в кристалле межмолекулярными водородными связями в полимерные цепи, вытянутые вдоль направления *a* элементарной ячейки: O<sup>2</sup>–H<sup>2</sup>...O<sup>3</sup> (1/2+*x*, 1/2–*y*, 1–*z*) и N<sup>1</sup>–H<sup>1</sup>...O<sup>1</sup> (1/2+*x*, 1/2–*y*, 1–*z*). Молекулы этанола стабилизированы водородными связями O<sup>3</sup>–H<sup>3A</sup>...O<sup>1S</sup> (*x*, –1+*y*, *z*) и O<sup>1S</sup>–H<sup>1S</sup>...N<sup>1</sup> (*x*, 1+*y*, *z*), O<sup>1S</sup>H<sup>1S</sup> – гидроксильная группа этанола.

Таким образом, образование 5-арил-1-гидроксиэтил-4-[(2-гетарил)(4-метилфениламино)метилиден]пирролидин-2,3-дионов в реакции с *n*-толуидином происходит по карбонильной группе боковой цепи C<sup>4</sup> и не зависит от характера заместителей в 1,4,5-замещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онах. В реакции с гидразингидратом атаке подвергается также атом углерода карбонильной группы в боковой цепи гетероцикла, и образуются конденсированные системы дигидро- или тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиразола.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – TMS. Температуру плавления определяли на приборе

Melting Point M-565. Рентгеноструктурный анализ для соединения **11** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK<sub>α</sub>-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°].

**1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфенил)амино]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (1).** Смесь 0.001 моля 5-арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она и 0.002 моля *n*-толуидина кипятили 3 ч в 15 мл ледяной уксусной кислоты, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали, к остатку прибавляли этиловый спирт, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 56%, т. пл. 194–196°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.10 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.64 м, 2.88 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.54 м, 3.61 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.92 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 4.06 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 5.75 с, 6.12 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.86 т (1H, C<sup>4</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 6.82 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02 д, 7.26 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, *J* 8.0 Гц), 7.21 д (1H, C<sup>3</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 7.64 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 8.74 с, 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.77; H 5.37; N 6.46. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.68; H 5.28; N 6.38.

Соединения **2–6** получали аналогично.

**1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфениламино)]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (2).** Выход 64%, т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.09 с (3 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 м и 2.91 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.61 м и 3.74 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.93 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 4.06 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 5.73 с и 5.74 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.87 т (1H, C<sup>4</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 6.81 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7.12 т и 7.38 т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, *J* 8.0), 7.46 д (1H, C<sup>3</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 7.64 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 8.91 с и 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.31; H 5.56; N 6.72. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 68.23; H 5.49; N 6.63.

**1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфениламино)]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (3).** Выход 47%, т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.14 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61 м и 2.88 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.62 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61 м и 3.72 м (1H, C<sup>α</sup>H<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.96 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 4.10 м (1H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 5.78 с и 5.81 с (1H, C<sup>5</sup>H), 7.13 т (1H, C<sup>4</sup>H<sub>фуран</sub>, *J* 4.0 Гц), 6.72 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.69 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.87 с

(4H,  $C_6H_4CH_3$ ), 7.40 д (1H,  $C^3H_{\text{фуран}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.98 д (1H,  $C^5H_{\text{фуран}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 9.39 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.20; Н 6.10; N 6.52.  $C_{25}H_{26}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 69.11; Н 6.03; N 6.45.

**1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)}-(тиен-2-ил)метилен}-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (4)**. Выход 44%, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.08 с (3H,  $C_6H_4CH_3$ ), 2.63 м и 2.91 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.68 м и 3.83 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.93 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.06 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 5.78 с и 6.18 с (1H,  $C^5H$ ), 7.61 т (1H,  $C^4H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.08–7.42 м (4H,  $C_6H_4Cl$ ), 6.80 с (4H,  $C_6H_4CH_3$ ), 6.83 д (1H,  $C^3H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.48 д (1H,  $C^5H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 8.74 с и 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.45; Н 5.20; N 6.24.  $C_{24}H_{23}ClN_2O_3S$ . Вычислено, %: С 63.36; Н 5.10; N 6.16.

**1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)}-(тиен-2-ил)метилен}-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (5)**. Выход 68%, т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.08 с (3H,  $C_6H_4CH_3$ ), 2.61 м и 2.87 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.61 м и 3.74 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.95 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.08 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 5.75 с и 5.76 с (1H,  $C^5H$ ), 6.86 т (1H,  $C^4H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.82 с (4H,  $C_6H_4CH_3$ ), 7.01–7.24 м (4H,  $C_6H_4F$ ), 7.46 д (1H,  $C^3H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.64 д (1H,  $C^5H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 8.94 с и 8.90 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.62; Н 5.17; N 6.27.  $C_{24}H_{23}FN_2O_3S$ . Вычислено, %: С 65.73; Н 5.29; N 6.39.

**1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)}-(тиен-2-ил)метилен}-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (6)**. Выход 95%, т. пл. 196–198°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.08 с (3H,  $C_6H_4CH_3$ ), 2.66 м и 2.93 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.60 с (3H,  $C_6H_4OCH_3$ ), 3.48 м и 3.75 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.96 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.08 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 5.68 с и 5.70 с (1H,  $C^5H$ ), 6.71 т (1H,  $C^4H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.81 с (4H,  $C_6H_4CH_3$ ), 6.86–7.15 м (4H,  $C_6H_4OCH_3$ ), 7.52 д (1H,  $C^3H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.64 д (1H,  $C^5H_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 8.87 с и 8.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.54; Н 5.72; N 6.12.  $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 66.64; Н 5.82; N 6.22.

**5-(2-Гидроксиэтил)-4-фенил-3-(фур-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (7)**. Смесь 0.001 моля 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-5-фенил-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она и 0.0015 моля гидразингидрата кипятили 2 ч в 10 мл ледяной уксусной

кислоты. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли. К остатку прибавляли этиловый спирт, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 12%, т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.67 м и 2.96 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.39 м и 3.51 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.68 м и 3.83 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.00 м и 4.12 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.76 уш. с (1H,  $C^{\beta}H_2OH$ ), 5.81 с (1H,  $C^4H$ ), 6.99 т (1H,  $C^4H_{\text{фуран}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.27–7.42 м (5H,  $C_6H_5$ ), 7.05 с (1H,  $C^3H_{\text{фуран}}$ ), 7.47 д (1H,  $C^5H_{\text{фуран}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 13.93 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 66.10; Н 4.98; N 13.66.  $C_{17}H_{15}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 66.01; Н 4.89; N 13.58.

Соединения 8–9 получали аналогично.

**5-(2-Гидроксиэтил)-4-(4-метоксифенил)-3-(фур-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (8)**. Выход 24%, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.76 м и 2.97 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.42 м и 3.51 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.68 м и 3.84 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 3.75 с (3H,  $C_6H_4OCH_3$ ), 4.07 м и 4.18 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 5.75 с (1H,  $C^4H$ ), 6.32 с (1H,  $C^4H_{\text{фуран}}$ ), 6.91 д и 7.20 д (4H,  $C_6H_4OCH_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.50 с (1H,  $C^3H_{\text{фуран}}$ ), 7.66 с (1H,  $C^5H_{\text{фуран}}$ ), 13.95 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 63.80; Н 5.13; N 12.46.  $C_{18}H_{17}N_3O_4$ . Вычислено, %: С 63.71; Н 5.05; N 12.38.

**5-(2-Гидроксиэтил)-3-(фур-2-ил)-4-(4-этилфенил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (9)**. Выход 42%, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.16 т (3H,  $C_6H_4CH_2CH_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 2.58 к (2H,  $C_6H_4CH_2CH_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 2.54 м и 2.96 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.42 м и 3.56 м (1H,  $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$ ), 3.70 м и 3.85 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 4.07 м и 4.17 м (1H,  $C^{\beta}H_2$ ), 5.77 с (1H,  $C^4H$ ), 6.36 с (1H,  $C^4H_{\text{фуран}}$ ), 7.15 д и 7.23 д (4H,  $C_6H_4CH_2CH_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.51 с (1H,  $C^3H_{\text{фуран}}$ ), 7.68 с (1H,  $C^5H_{\text{фуран}}$ ), 13.96 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 67.52; Н 5.57; N 12.36.  $C_{19}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.46.

**5-(2-Гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-фенил-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (10)**. Смесь 0.001 моля 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиофен-2-илкарбонил)-5-фенил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она и 0.0015 моля гидразингидрата кипятили 2 ч в 10 мл этилового спирта с добавлением нескольких капель уксусной кислоты. Смесь перемешивали и оставляли при комнат-

ной температуре до полного испарения растворителя. К остатку прибавляли этиловый спирт при нагревании, охлаждали, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 37%, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.72 м и 2.95 м (1H,  $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$ ), 3.43 м и 3.55 м (1H,  $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$ ), 3.72 м и 3.87 м (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$ ), 4.03 м, 4.13 м (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$ ), 4.76 с (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2\text{OH}$ ), 5.81 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.34 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$ ), 7.25–7.40 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.49 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$ ), 7.65 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$ ), 13.98 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.63; Н 4.57; N 12.80.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.75; Н 4.65; N 12.91.

Соединение **11** получали аналогично.

**6а-Гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-(4-хлорфенил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,4-с]пирозол-6(1H)-он (11)**. Выход 16%, т. пл. 115–117°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.21 м (1H,  $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$ ), 3.34 м (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$ ), 3.42 м (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$ ), 3.47 м (1H,  $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$ ), 3.62 д (1H,  $\text{C}^3\text{aH}$ ,  $J$  4.0 Гц), 4.28 т (1H,  $\text{C}^\beta\text{H}_2\text{OH}$ ,  $J$  4.0 Гц), 4.54 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.45 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.81 с (1H, OH), 6.98 к (1H,  $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.41 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.47 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.57 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.02 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.23; Н 3.34; N 11.28.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 54.04; Н 4.27; N 11.12.

Для рентгеноструктурного анализа соединения **11** использовали кристалл с ромбической сингонией ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ,  $M$  423.90), пространственная группа  $P2_12_12_1$ ,  $a$  8.263(2),  $b$  9.793(3),  $c$  26.116(10) Å,  $V$  2113.3(11) Å<sup>3</sup>,  $Z$  4,  $d_{\text{выч}}$  1.332 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.309 мм<sup>-1</sup>. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп OH и NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0512 [для 2884 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  0.1460 (для всех 4711 независимых отражений),  $S$  1.059, параметр Флека 0.07(6). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2101826).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Рубцова Дарья Денисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4065-5760>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марьясов М.А., Гейн В.Л.* Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. С. 155.
2. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 788.
3. *Крыльский Д.В.* Гетероциклические лекарственные вещества. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. С. 234.
4. *Malawska B., Kulig K., Filipek B., Sapa J., Maciag D., Zygmunt M., Antkiewicz-Michaluk L.* // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37. N 3. P. 183. doi 10.1016/s0223-5234(01)01321-6.
5. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Селиверстов Г.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р.* // Хим.-фарм. ж. 2017. Т. 51. № 3. С. 25. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-3-25-28; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Seliverstov G.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R.* // Pharm. Chem. J. 2017. Vol. 51 N 3. P. 187. doi 10.1007/s11094-017-1579-2
6. *Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 2. С. 218. doi 10.31857/S0044460X20020067; *Gein V.L., Kasimova N.N., Chaschina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 202. doi 10.1134/S1070363220020061
7. *Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Сыропятов Б.Я.* // Хим.-фарм. ж. 2019. Т. 53. № 8. С. 24. doi 10.30906/0023-1134-2019-53-8-24-28; *Gein V.L., Kasimova N.N., Chashchina S.V., Starkova A.V., Syropyatov B.Y.* // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. N 8. P. 701. doi 10.1007/s11094-019-02066-0
8. *Saurav K., Kannabiran K.* // Saudi J. Biol. Sci. 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003

9. Ramachandran G., Karthikeyan N. S., Giridharan P., Sathiyarayanan K. I. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
10. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. Вып. 37. С. 1046; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 37. P. 951. doi 10.1134/S051474921907005X
11. Гейн В.Л., Пастухова Е.В., Король А.Н., Дозморова Н.В., Воронина Э.В. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 12. С. 1814; Gein V.L., Pastukhova E.V., Korol A.N., Dozmorova N.V., Voronina E.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 12. P. 1814. doi 10.1134/S1070363220120026
12. Гейн В.Л., Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 702. doi 10.31857/S0044460X20050078; Gein V.L., Rubtsova D.D., Bobileva A.A., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 5. P. 804. doi 10.31857/S0044460X20050078
13. Гейн В.Л., Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Рябова О.В., Новикова В.В., Касимова Н.Н., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 7. С. 1033; Gein V.L., Rubtsova D.D., Bobileva A.A., Ryabova O.V., Novikova V.V., Kasimova N.N., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 7. P. 1222. doi 10.1134/S1070363220070087
14. Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Лежнина Д.Д., Поликарпова С.В., Рожкова П.А., Гейн В.Л. // *Бутлеровск. сообщ.* 2020. Т. 63. Вып. 9. С. 26. doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-26
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
16. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

## Reaction of 5-Aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with Nucleophilic Agents

V. L. Gein<sup>a,\*</sup>, D. D. Rubtsova<sup>a</sup>, A. A. Gagarina<sup>a</sup>, L. F. Gein<sup>b</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, 614990 Russia

<sup>c</sup> Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received April 20, 2022; revised July 15, 2022; accepted July 16, 2022

The reaction of 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with *p*-toluidine proceeds at the carbonyl group in the side chain at the C<sup>4</sup> atom of the heterocycle to form 5-aryl-4-[2-hetaroyl(4-methylphenylamino)methylidene]-1-hydroxyethylpyrrolidine-2,3-diones. The reaction of 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with hydrazine hydrate affords dihydro- and tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles.

**Keywords:** 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones, *p*-toluidine, hydrazine hydrate