

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АДДУКТОВ 2-(3-ОКСОПИРАЗОЛИДИН-4-ИЛ)АЦЕТАНИЛИДОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

И.С. Зотова*, К.О. Карелина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 13.01.2025 г.

Аннотация. В настоящей работе представлены результаты исследования вторичной функционализации синтезированных ранее замещённых анилидов оксопиразолидинкарбоновых кислот. Данные соединения представляют интерес для целенаправленного поиска биологически активных препаратов. Медицинское применение производных пиразолидинона весьма разнообразно. Введение в данный каркас разнообразных реакционноспособных фрагментов оправдано как с точки зрения трансформации собственной активности препарата, так и с целью создания новых реакционных центров для последующей модификации гетероциклического скелета. Весьма перспективным является сочетание гетероциклической матрицы с полифункциональными заместителями. Наличие в структуре соединения нескольких фармакофорных центров может обеспечить комплексное действие посредством одной молекулы, что соотносится с современной концепцией мультитаргетного действия фармпрепаратов.

Ранее, на базе рециклизации N-арилитаконимидов гидразином, нами были получены различные 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанилиды. Наличие в синтезированных соединениях нуклеофильного атома азота N1 позволяет осуществлять значительное количество функционализаций электрофильными реагентами. Нами осуществлено взаимодействие 3-оксопиразолидинов различными карбонильными соединениями. Показано, что взаимодействие 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанилидов с ацетоном высокими выходами протекает при комнатной температуре в ацетоновом растворе. Также установлено, что для образования аддуктов 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанилидов с циклогексаном и ароматическими альдегидами необходимо продолжительное нагревание в присутствии трифторуксусной кислоты.

Структура полученных соединений подтверждена ^1H , ^{13}C -ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения. Предпочтительная таутомерная форма производных 4-(2-(ариламино)-2-оксоэтил)-3-оксо-1-(пропан-2-илиден)пиразолидин-1-ия установлена при помощи метода DEPT. Установлены оптимальные условия для эффективного синтеза аддуктов 3-оксопиразолидина с альдегидами и кетонами, а также для выделения и очистки полученных соединений.

Производные пиразолидинона проявляют анальгетическую, жаропонижающую, противовоспалительную, антибактериальную и антитрипаносомную активность. Сочетание их с разнообразными карбонильными соединениями позволяет вводить в молекулу новые фармакофорные группы, а наличие четырёхвалентного азота может облегчить транспорт и увеличить биодоступность препаратов.

Присутствие в структуре синтезированных веществ 1,3-дипольного фрагмента открывает возможность проведения реакций 3+2 – циклоприсоединения с широким спектром дипольрофилов, как циклических, так и линейных, с образованием бициклических матриц, крайне перспективных в фармацевтической области.

Ключевые слова: пиразолидинон, ацетон, циклогексанон, альдегиды, 1,3-диполи, таутомерия

Современный подход к лечению многофакторных заболеваний включает в себя использование молекул, обладающих несколькими фармакофорными центрами [1,2]. Поэтому конструирование сложных гетероциклических соединений является весьма актуальной задачей, которая сейчас актив-

но решается, в том числе с использованием такого синтетического подхода, как рециклизация [3–9].

Соединения, построенные на основе 1,2 – диазольного ядра, обладают разнообразной биологической активностью [10–15]. Производные пиразолидинонов, например, проявляют антибактериальные [16,17], противовоспалительные [18], жаропонижающие свойства [18], выступают в

качестве ингибиторов липоксигеназы [19]. Ранее нами были синтезированы новые соединения пиразолидинового ряда [20], содержащие, помимо гетероцикла, ацетанилидный фрагмент, с наличием которого связывают в том числе противораковую активность [21].

Как метод дальнейшей модификации структуры интересно взаимодействие полученных пиразолидинонов с карбонильными соединениями. Пиразолидинон может выступать в качестве N-нуклеофила, таким образом, при наличии у молекулы, обладающей фармакофорной активностью, карбонильной группы, можно ввести её в состав полученного нами пиразолидинона.

Целью данной работы было исследование взаимодействия ряда N-арил-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетамидов с ацетоном, циклогексаноном, ароматическими альдегидами, установление структуры полученных соединений, а также определение таутомерной формы продуктов конденсации с ацетоном.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль протекания реакции и индивидуальности полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silicagel 60 F₂₅₄. Элюентами выступали чистые растворители и их смеси, взятые в различных соотношениях. Полученные хроматограммы проявлялись с помощью УФ-облучения, а также в парах иода. Масс-спектры веществ получены с помощью установки, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1260 Infinity и времяпролётный детектор масс высокого разрешения Agilent 6230 TOFLC/MS, ионизация электрораспылением. ¹H, ¹³C, ¹³C DEPT-90-спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX при 125 МГц и 500 МГц. Растворитель – DMSO-d₆, внутренний стандарт – TMS.

Общая методика синтеза 2-(1-изопропилиден-4-оксо-1-лямбда-5-азолидин-3-ил)-N-фенилацетамидов 3a-d

0.005 Моль 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанилида **2a-d** растворяют в избытке ацетона (10 мл) при комнатной температуре. Продукт реакции кристаллизуется по мере образования. Полученный продукт отфильтровывают и высушивают.

4-(2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил)-3-оксо-1-(пропан-2-илиден)пиразолидин-1-ий (3a)

Белый порошок (82%). T_{пл} = 230-235°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆), δ: 2.18 (3H, с, CH₃); 2.24

(3H, с, CH₃); 2.45 (1H, дд, J=5.8, J=16.2, CH₂-CO); 2.91 (1H, дд, J=3.7, J=15.9, CH₂-CO); 2.95-3.10 (1H, м, CH); 4.04 (1H, дд, J=5.6, J=12.8, CH₂-N); 4.47-4.57 (1H, м, CH₂-N); 7.33-7.66 (4H, м, Ar); 9.31 (1H, с, NH-CO).

ЯМР ¹³C DEPT 90 (125.76 МГц DMSO-d₆), δ: 40 (CH); 120 (2H, CH_{Ar}); 130 (2H, CH_{Ar}).

4-(2-(4-фторфениламино)-2-оксоэтил)-3-оксо-1-(пропан-2-илиден)пиразолидин-1-ий (3d)

Белый порошок (95%). T_{пл} = 236-240°C.

ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆), δ: 2.18 (3H, с, CH₃); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.45 (1H, дд, J=5.4, J=15.8, CH₂-CO); 2.90 (1H, дд, J=6.6, J=13.0, CH₂-N); 2.96-3.08 (1H, м, CH); 4.04 (1H, дд, J=6.6, J=13.0, CH₂-N); 4.47-4.57 (1H, м, CH₂-N); 7.10-7.65 (4H, м, Ar); 9.31 (1H, с, NH-CO).

4-(2-(4-метилфениламино)-2-оксоэтил)-3-оксо-1-(пропан-2-илиден)пиразолидин-1-ий (3b)

Белый порошок (76%). T_{пл} = 236-241°C.

4-(2-(4-бромфениламино)-2-оксоэтил)-3-оксо-1-(пропан-2-илиден)пиразолидин-1-ий (3c)

Белый порошок (96%). T_{пл} = 189-193°C.

Синтез 4-(2-((4-бромфенил)амино)-2-оксоэтил)-1-циклогексиден-3-оксопиразолидин-1-ия

Раствор 0.005 моль 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанилида и 0.005 моль циклогексанона в метаноле (20 мл) с добавлением трифторуксусной кислоты (1 мл) кипятят в течение пяти часов. Из раствора выпадает единственный продукт, не требующий дополнительной очистки. Полученный продукт отфильтровывают и высушивают.

Крупные фиолетовые кристаллы (90%). T_{пл} = 240-244°C. Масс-спектр, найдено: m/z 378,0830 [M + H]⁺; вычислено для C₁₇H₂₀BrN₃O₂ – 378,0813.

ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆), δ: 1.58-1.80 (6H, м, C-CH₂-C); 2.27 (1H, т, J=6.0, CH₂-C=CH); 2.75-2.82 (1H, м, CH₂-C=C); 2.45 (1H, дд, J=5.8, J=16.2, CH₂-CO); 2.90 (1H, дд, J=3.6, J=15.8, CH₂-CO); 2.98-3.10 (1H, м, CH); 3.18 (1H, с, CH₂=C); 3.56-3.66 (1H, м, CH₂=C); 4.07 (1H, дд, J=6.4, J=13.0, CH₂-N); 4.52-4.62 (1H, м, CH₂-N); 7.46-7.61 (4H, дд, J=2.5, J=26.7, Ar); 10.31 (1H, с, NH-CO).

Синтез N-(4-бромфенил)-2-(1-арил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетамида

Растворы 0.005 моль N-(4-бромфенил)-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетамида и 0.005 моль ароматического альдегида в метаноле (20 мл) с добавлением трифторуксусной кислоты (1 мл) смешивают и кипятят в течение пяти часов. Из раствора выпадает единственный продукт, не тре-

бующий дополнительной очистки. Полученный продукт отфильтровывают из реакционной массы.

N-(4-бромфенил)-2-(1-(4-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетамида Белый порошок (80%). $T_{пл} = 230-234^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр, найдено: m/z 422,3906 $[M + H]^+$; вычислено для $C_{18}H_{15}BrClN_3O_2$ – 422,0089.

N-(4-бромфенил)-2-(1-(4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетамида

Белый порошок (85%). $T_{пл} = 233-237^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр, найдено: m/z 418,3556 $[M + H]^+$; вычислено для $C_{19}H_{18}BrClN_3O_3$ – 418,0585.

Синтез N-(4-бромфенил)-2-(1-(фуран-2-илметил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетамида

Серый порошок (75%). $T_{пл} = 241-245^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр, найдено: m/z 376,3164 $[M + H]^+$; вычислено для $C_{16}H_{14}BrN_3O_3$ – 376,0292.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что реакция N-арил-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанидов с ацетоном протекает при простом смешении реагентов, при комнатной температуре, в то время как для получения продуктов присоединения циклогексанола и ароматических альдегидов требуется кипячение в метаноле в присутствии трифторуксусной кислоты.

Для определения молекулярных масс продуктов использовалась масс-спектрометрия высокого разрешения. Максимально полная структура была изучена для продукта присоединения ацетона, и данные результаты могут быть использованы для предположения структуры остальных полученных нами соединений.

Продукты присоединения ацетона могут существовать в форме биполярного иона с двойной связью в экзо-положении **3a-d** или енамина с двойной связью в эндо-положении **4a-d** (Схема 1).

Данные спектра ЯМР ^1H указывают на наличие биполярного иона с двойной связью в экзо-поло-

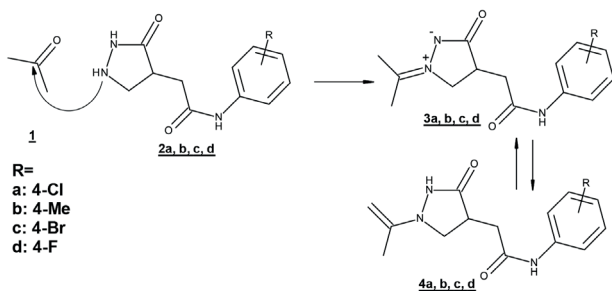


Схема 1

жении: присутствуют два близкорасположенных трёхпротонных синглета при 2.18 и 2.24 м.д., что указывает на неэквивалентность метильных групп. Сигналы при 2.45 и 2.91 м.д. отвечают экзо-метиленовым протонам, мультиплетный сигнал в промежутке 2.95-3.10 м.д. находится в характерной для метинового протона области. Сигналы при 4.04 м.д. и 4.47-4.57 м.д. принадлежат эндо-метиленовым протонам гетероцикла. Сигналы ароматических протонов находятся в характерной области. Мы наблюдаем синглет при 9.31 м.д., соответствующий единственному амидному протону. Спектр ^{13}C DEPT90, фиксирующий только метиновые атомы углерода, показал сигналы атомов ароматического кольца и единственный третичный атом углерода, находящийся в пиразолидиноновой системе, что также свидетельствует о наличии продукта с двойной связью в экзо-положении.

Продуктам взаимодействия N-арил-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетанидов с циклогексаноном и ароматическими альдегидами, очевидно, также соответствует структура диполярных ионов **5c**, **6c**, **7c**, **8c**.

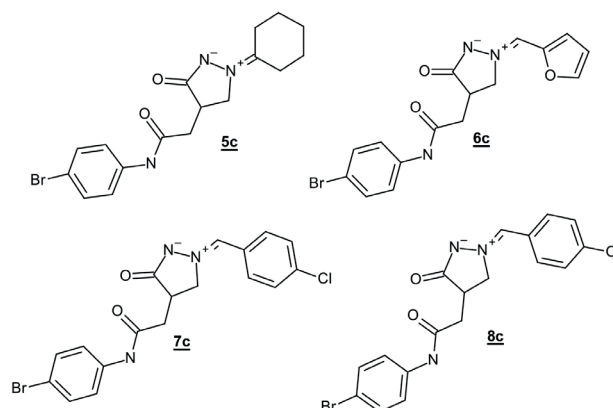


Схема 2

^1H -ЯМР спектроскопия в совокупности с ВЭЖХ-МС анализом позволяет подтвердить факт протекания реакции присоединения молекулы циклогексанола по N(1)-центру.

Так, в спектре **3a** в области 1.58-1.80 м.д. мы наблюдаем мультиплетный сигнал, отвечающий шести протонам циклогексанового кольца, связанных с углеродами C(3), C(4), C(5). При 2.27 м.д., 3.18 м.д. и в областях 2.75-2.82 м.д., 3.56-3.66 м.д. находятся сигналы протонов, связанных с углеродами C(2), C(6).

Сигналы при 2.45 м.д. и 2.90 м.д. отвечают экзо-метиленовым протонам. Сигналы эндо-метиленовых протонов пиразолидинового кольца

обнаружены при 4.07 м.д. и в области 4.52-4.62 м.д. Сигналы ароматических протонов находятся в характерной области. При 10.31 м.д. находится сигнал единственного амидного протона.

Образование аддуктов N-(4-бромфенил)-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетамида с ароматическими альдегидами **5с**, **6с**, **7с**, **8с** подтверждается данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Декларируемая структура приписана полученным веществам на основании аналогии с аддуктами **3a-d**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования установлено, что при взаимодействии N-арил-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетамидов с ацетоном при комнатной температуре образуются продукты присоединения/отщепления по N(1)-нуклеофильному реакционному центру 2-(1-изопропилиден-4-оксо-1-лямбда-5-азолидин-3-ил)-N-фенил-ацетамида.

Показано, что при кипячении N-арил-2-(3-оксопиразолидин-4-ил)ацетамидов с циклогексаном и ароматическими альдегидами в метаноле с добавлением трифторуксусной кислоты (1 мл) образуются 4-(2-((4-бромфенил)амино)-2-оксоэтил)-1-циклогексилиден-3-оксопиразолидин-1-ий и N-(4-бромфенил)-2-(1-арил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетамида соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Talevi A. Multi-target pharmacology: Possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective / A. Talevi // Front Pharmacol. Frontiers Research Foundation. – 2015. – Vol. 6. – № 205. – P. 1-7.
2. Fu R-g. Designing multi-targeted agents: An emerging anticancer drug discovery paradigm / R-g. Fu, Y. Sunc, W-b. Shenga, D-f. Liao // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 136. – P. 195–211.
3. Шмойлова Я.Ю. Эффективный синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе рециклизации N-арилитаконимидов аминоксипиримидинонами / Я. Ю. Шмойлова, Ю. А. Ковыгин, Д. Ю. Вандышев, И. В. Леденева, Е. А. Кошелева, Х. С. Шихалиев // Журнал органической химии. – 2020. – Том. 56. – № 9. – P. 1512–1518. // Shmoylova Y.U. Efficient Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidines by Recyclization of N-Arylitaconimides with Aminopyrimidinones / Y. U. Shmoylova, Yu. A. Kovygin, D. Yu. Vandyshev, I.

V. Ledenyova, E. A. Kosheleva, Kh. S. Shikhaliev // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 56. – № 9. – P. 1512–1518.

4. Shmoylova Ya.Yu. Synthesis of new tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazoles based on recyclization of N-arylitaconimides with 2-cyanomethylbenzimidazole / Ya.Yu. Shmoylova, Yu.A. Kovygin, I.V. Ledenyova, M.A. Present, S. V. Baranin, Kh.S. Shikhaliev // Mendeleev Communications. – 2021. – Vol. 31. – № 2. – P. 254–256.

5. Ковыгин Ю.А. Каскадная рециклизация N-арилитаконимидов как новый подход к синтезу полифункциональных октагидрохинолинов / Ю. А. Ковыгин, Х. С. Шихалиев, М. Ю. Крысин, А.Ю. Потапов, И. В. Леденева, Е. А. Кошелева, Д. Ю. Вандышев // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Vol. 55. – № 8. – P. 748–754. // Kovygin Yu. A. Cascade recyclization of N-arylitaconimides as a new approach to the synthesis of polyfunctional octahydroquinolines / Yu. A. Kovygin, Kh. S. Shikhaliev, M. Yu. Krysin, A. Yu. Potapov, I. V. Ledenyova, Ye. A. Kosheleva, D. Yu. Vandyshev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – Vol. 55. – № 8. – P. 748–754.

6. Shmoylova Y.Yu. An efficient synthesis of new polyfunctional hexahydro pyrido[1,2-a]pyrazin-1-ones / Y.Yu Shmoylova, Yu.A. Kovygin, I.V. Ledenyova, M.A. Present, E. D. Daeva, S.V. Baranin // Mendeleev Communications. – 2021. – Vol. 31. – № 2. – P. 259–261.

7. Вандышев Д.Ю. Конденсация 1,2-диамино-4-фенилимидазола с N-арилмалеимидами с образованием новых тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Vol. 51. – № 9. – P. 829–833. // Vandyshev D.Yu. Condensation of 1,2-diamino-4-phenylimidazole and N-arylmaleimides with the formation of new tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazines / D. Yu. Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov, M. Yu. Krysin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – Vol. 51. – № 9. – P. 829–833.

8. Vandyshev D.Yu. A novel synthetic approach to hydroimidazo[1,5-b]pyridazines by the recyclization of itaconimides and HPLC-HRMS monitoring of the reaction pathway / D. Yu. Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov, M. Yu. Krysin, F. I. Zubkov, L. V. Sapronova // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 13. – P. 2561–2568.

9. Сотников Н.М. Рециклизация N-арилитаконимидов с карбоксимидамидами – новый

эффективный метод синтеза 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропириимидин-5-ил)ацетанилидов / Н. М. Сотников, Ю. А. Ковыгин, Д. Ю. Вандышев, И. В. Леденёва, Е. А. Кошелева, О. А. Козадёров, Х. С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. – 2021. – Vol. 57. – № 2. – P. 154–158. // Sotnikov N.M. Recyclization of N-arylitacetonimides with carboximidamides – a novel efficient method for the synthesis of 2-(2-amino-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)acetanilides / N. M. Sotnikov, Yu. A. Kovygin, D. Yu. Vandyshchev, I. V. Ledenyova, Ye. A. Kosheleva, O. A. Kozadyorov, Kh. S. Shikhaliev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – Vol. 57. – № 2. – P. 154–158.

10. Perez-Fernandez R. A review of recent progress (2002-2012) on the biological activities of pyrazoles / R. Perez-Fernandez, P. Goya, J. Elguero // Archive for Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 2014. – № 2. – P. 233–293.

11. Verma R. Pyrazole-based analogs as potential antibacterial agents against methicillin-resistance staphylococcus aureus (MRSA) and its SAR elucidation / R. Verma, S. Verma, K. Rakesh, Ya. Girish, M. Ashrafzadeh, K. Kumar, K. Rangappa // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 212. – P. 25

12. Maruoka H. Chemical reactivity and application of 4-alkylidene-3H-pyrazol-3-ones: Synthesis and antifungal activity of polysubstituted pyrazoles / H. Maruoka M. Hokao, N. Kashige, E. Masumoto, F. Okabe, R. Tanaka, F. Miake, T. Fujioka, K. Yamagata // Heterocycles. Japan Institute of Heterocyclic Chemistry. – 2016. – Vol. 93. – №1. – P. 362–377.

13. Sahoo J. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore / J. Sahoo, C. Sahoo, P. Sarangi, S. Prusty, R. Padhy, S. Paidasetty // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 186. – P. 20

14. Faidallah H.M. Synthesis and biological evaluation of fluoropyrazolesulfonylurea and thiourea

derivatives as possible antidiabetic agents / H. M. Faidallah, M. M. Al-Mohammadi, Kh. A. Alamry, Kh. A. Khan // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 31. – P. 157–163.

15. Zhao Z. Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect / Z. Zhao, X. Da, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fana, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhanga, X. Zheng // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 186. – P. 22.

16. Allen N.E. Antibacterial properties of the bicyclic pyrazolidinones / N.E. Allen, J.N.Hobbs, Jr., D.A.Preston, J.R.Turner, C.Y.E.Wu // The Journal of Antibiotics. – 1990. – Vol. XLIII. – № 1. – P. 92-99.

17. Konaklieva M.I., Plotkin B.J. Bioisosters of β -Lactams as Anti-Infectives / M.I. Konaklieva, B.J. Plotkin // Curr. Med. Chem.-Anti-Infective Agents. – 2003. – Vol. 2. – P. 287–302.

18. Glavac J. Synthesis of novel 3D-rich α -Amino Acid-Derived 3-pyrazolidinones / J. Glavac, G. Dahmann, F. Pozgan, S. Ricko, B. Stefane, Ju. Svete, U. Groselj // Acta Chimica Slovenica. – 2017. – Vol. 64. – № 4. – P. 715–726.

19. Cucurou C. Mechanisms of Inactivation of Lipoxygenases by Phenidone and BW755C / C. Cucurou, J. P. Battioni, D. C. Thang, N. H. Nam, D. Mansuy // Biochemistry. – 1991. – Vol. 30. – P. 98–104.

20. Kovygin Yu. A. Recyclization of N-arylitacetonimides with hydrazines as a new effective synthesis of 2-(3-oxopyrazolidin-4-yl)acetanilides / Yu.A. Kovygin, I. S. Zotova, N. M. Sotnikov, V. A. Polikarchuk, Kh. S. Shikhaliev // Mendeleev Communication. – 2023. – Vol. 34. – P 1-3.

21. Siddharth S. Isolation, characterization, and structural elucidation of 4-methoxyacetanilide from marine actinobacteria Streptomyces sp. SCA29 and evaluation of its enzyme inhibitory, antibacterial, and cytotoxic potential / S. Siddharth, R.R. Vittal // Arch Microbiol. Springer Verlag. – 2019. – Vol. 201. – № 6. – P. 737–746.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

*Зотова Ирина Сергеевна, магистрант кафедры органической химии

E-mail: zotova@chem.vsu.ru

Карелина Кристина Олеговна, магистрант кафедры органической химии

E-mail: kristina@ne-karenina.ru

Voronezh State University

*Zotova Irina S., master's student, Department of the Organic Chemistry

E-mail: zotova@chem.vsu.ru

Karelina Kristina O., master's student, Department of the Organic Chemistry

E-mail: kristina@ne-karenina.ru

SYNTHESIS OF SOME ADDUCTS OF 2-(3-OXOPYRAZOLIDINE-4-YL)ACETANILIDES WITH CARBONYL COMPOUNDS

I. S. Zotova*, K. O. Karelina

Voronezh State University

Abstract. This paper presents the results of a study of secondary functionalization of previously synthesized substituted anilides of oxypyrazolidinecarboxylic acids. These compounds are of interest for targeted search for biologically active drugs. Medical application of pyrazolidinone derivatives is very diverse. Introduction of various reactive fragments into this framework is justified both from the point of view of transformation of the drug's own activity and for the purpose of creating new reaction centers for subsequent modification of the heterocyclic skeleton. A combination of a heterocyclic matrix with polyfunctional substituents is very promising. The presence of several pharmacophoric centers in the structure of the compound can provide a complex action by means of a single molecule, which is consistent with the modern concept of multitarget action of pharmaceuticals. Previously, based on the recyclization of N-arylitacetonimides with hydrazine, we obtained various 2-(3-oxopyrazolidin-4-yl)acetanilides. The presence of the nucleophilic nitrogen atom N1 in the synthesized compounds allows for a significant number of functionalizations with electrophilic reagents. We have carried out the interaction of 3-oxopyrazolidines with various carbonyl compounds. It has been shown that the interaction of 2-(3-oxopyrazolidin-4-yl)acetanilides with acetone occurs in high yields at room temperature in an acetone solution. It has also been established that prolonged heating in the presence of trifluoroacetic acid is necessary for the formation of adducts of 2-(3-oxopyrazolidin-4-yl)acetanilides with cyclohexanone and aromatic aldehydes. The structure of the obtained compounds is confirmed by ¹H, ¹³C-NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. The preferred tautomeric form of 4-(2-(arylamino)-2-oxoethyl)-3-oxo-1-(propan-2-ylidene)pyrazolidin-1-ium derivatives was established using the DEPT method. Optimal conditions for the effective synthesis of 3-oxopyrazolidine adducts with aldehydes and ketones, as well as for the isolation and purification of the obtained compounds have been established.

Pyrazolidinone derivatives exhibit analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, antibacterial and antitrypanosomal activity. Their combination with various carbonyl compounds allows introducing new pharmacophoric groups into the molecule, and the presence of tetravalent nitrogen can facilitate transport and increase the bioavailability of drugs.

The presence of a 1,3-dipole fragment in the structure of the synthesized substances opens up the possibility of carrying out 3+2-cycloaddition reactions with a wide range of dipolarophiles, both cyclic and linear, with the formation of bicyclic matrices, which are extremely promising in the pharmaceutical field.

Keywords: pyrazolidinone, addition/elimination reactions, acetone, cyclohexanone, 1,3-dipoles, tautomerism