

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

АЙНУР АЛИМ КЫЗЫ МАМЕДОВА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
1-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛ)ПИРРОЛОВ
НА ОСНОВЕ 3-БРОМПРОПЕНИЛКЕТОНОВ**

2306.01 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по химическим наукам

Баку – 2014

Работа выполнена в Сумгаитском Государственном Университете.

Научные руководители:

Доктор химических наук, профессор

Р.А.Гаджилы

Кандидат химических наук, доцент

Р.Ф.Гахраманов

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор

М.А.Рустамов

Доктор химических наук, профессор

С.Б.Зейналов

Ведущая организация:

НАНА, Институт Химии Присадок им.
ак. А.М.Кулиева, лаборатории «Теоре-
тические основы синтеза и механизма
действия присадок» и «Научные основы
синтеза присадок, смазочных масел,
смазок и особых жидкостей»

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в ____ часов на заседа-
нии Диссертационного Совета Д02.011 при Бакинском Государствен-
ном Университете по адресу: Баку, Az1148, ул. З.Халилова, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке БГУ.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д02.011,
Доктор химических наук, профессор

М.А.Аллахвердиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Пиррол и его производные широко распространены в природе, как в индивидуальном состоянии, так и в виде фрагмента сложных природных соединений. Так, например, 2-ацетилпиррол в индивидуальном состоянии обнаружен в какао, кофе, валиериане, листьях табака и т.д. Ядро пиррола встречается в фрагментах гема, хлорофилла, порфиринах, красителях и некоторых алкалоидах, выполняющих в организме жизненно важные физиологические функции.

Производные пиррола находят широко применение в медицине в качестве лекарственных препаратов. Так, например, "Тавегил" применяется в качестве противогистаминного средства, "Пирацетам" – при нарушении мозгового кровообращения, а "Гемодез" – для детоксикации организма и т.д. Функциональнозамещенные пирролы применяются в органическом синтезе для получения новых представителей пиррола, а также их конденсированных производных.

В аспекте изложенного разработку методов синтеза новых функциональнозамещенных производных пиррола, изучение их целенаправленных превращений, а также нахождение практически полезных свойств является актуальной задачей органической химии.

Из литературы известно несколько способов получения производных пиррола. Однако среди них из-за одностадийности и доступности исходных соединений перспективным способом является синтез пирролов путем гетероциклизации 3-галогенпропенилкетонов с функциональнозамещенными первичными аминами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом в Сумгайтском Государственном Университете (№ Государственной регистрации 0108Az00017).

Цель работы. Основной целью настоящей работы является разработка эффективных методов синтеза новых функциональнозамещенных пирролов, изучение их целенаправленных превращений, а также нахождение практически полезных свойств синтезированных соединений. Для достижения этой цели в работе были поставлены следующие задачи:

1. Изучить ацилирование бромистого аллила с бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия.
2. Рационализировать способ получения 1-(2-гидроксиэтил)пирролов, изучить их реакции с нуклеофильными реагентами и устано-

вить особенности их протекания.

3. Синтезировать 1-(2-хлорметилкарбамоилэтил)пирролы и изучить их реакцию с вторичными аминами.

4. Изучить реакции 1-(2-аминоэтил)пирролов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты, этиленхлоргидрином и функциональнозамещенными бензальдегидами.

5. Установить взаимосвязь между природой заместителей и противомикробной активностью пирролов.

Научная новизна. Впервые обработкой 2,3-дибромпропилкетонов, полученных ацилированием бромистого аллила с бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия, с триэтиламином разработан селективный способ получения 3-бромпропенилкетонов.

Исследовано взаимодействие 3-бромпропенилкетонов с 2-гидроксиэтиламином и путем замены в данной реакции эфира водой, а триэтиламина – Na_2CO_3 разработан эффективный метод синтеза ранее известных 1-(2-гидроксиэтил)пирролов.

Выявлено, что взаимодействие 1-(2-гидроксиэтил)пирролов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты приводит к получению 1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов. Установлено, что реакция 1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов с вторичными аминами и анилином способствует нуклеофильному замещению атома хлора на аминогруппу с сохранением лабильной сложноэфирной группы и приводит к получению 1-[2-диалкиламино(фениламино)метилкарбонилэтокси]пирролов.

Показано, что взаимодействие 1-(2-аминоэтил)пирролов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты приводит к получению 1-(2-хлорметилкарбамоилэтил)пирролов, которые легко вступают в реакции с вторичными аминами и способствуют образованию 1-(2-диалкиламинометилкарбамоилэтил)пирролов.

Выявлено, что взаимодействие эквимольных количеств 1-(2-аминоэтил)пирролов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты приводит к получению 1-(2-метоксикарбонилметиламиноэтил)пирролов, а в случае двукратного избытка метилового эфира монохлоруксусной кислоты – 1-[(2-диметоксикарбонилметил)аминоэтил]пирролов. Установлено, что реакция 1-(2-аминоэтил)пирролов с функциональнозамещенными бензальдегидами приводит к получению пирролосодержащих функциональнозамещенных ароматических азометиннов.

Выявлены пути практического использования некоторых синтезированных соединений в качестве противомикробного средства.

Практическая значимость работы. На основе проведенных исследований разработаны препаративные методы получения 1-[2-хлор(диалкиламино, фениламино)метилкарбонилэтокси]-, 1-[2-хлор(диалкиламино)метилкарбамоилэтил]-, 1-(2-метоксикарбонилметиламиноэтил)пирролов, пирролилборатов, функционально замещенных азометинов и т.д.

Установлено, что синтезированные пирролы проявляют противомикробную активность. Найдено, что электроноакцепторные группы в молекуле 1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтокси]пирролов повышают, а электронодонорные – уменьшают противомикробную активность.

Апробация работы и публикации. Результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, были представлены на: Республиканской научной конференции, посвященной 85-летию юбилею общенационального лидера Гейдара Алиева (Баку, 2008), IV Всероссийской конференции "Новые достижения химии и химической технологии растительного сырья" (Барнаул, 2009), Республиканской научной конференции "Современные проблемы мономерной и полимерной химии" (Сумгаит, 2009), XV Республиканской научной конференции докторантов и молодых ученых (Баку, 2011), Республиканской научной конференции, посвященной 85-летию юбилею Академика Т.Н.Шахтахтинского (Баку, 2011).

По теме диссертации опубликовано 7 статей, 5 тезисов и получен 1 патент Азербайджанской Республики.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (глава I), обсуждения экспериментального материала (глава II), изучения противомикробной активности синтезированных производных пиррола (глава III), экспериментальной части (глава IV), выводов, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста, содержит 16 рисунков и 5 таблиц, список литературы содержит 136 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и свойства 3-бромпропенилалкилкетонов

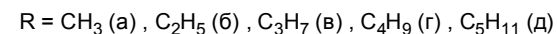
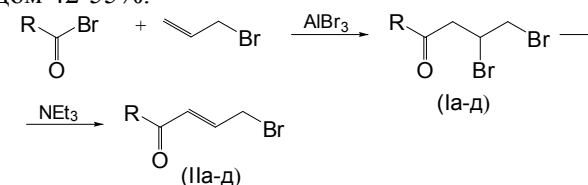
Разработка препаративного метода получения винил- и 2-хлорвинилкетонов, а также 3-галоген- и 2,3-дигалогенпропенилкетонов пу-

тем ацилирования непредельных галогенуглеводородов и их производных, в частности, этиленовых, ацетиленовых и аллильных типов, с хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии хлористого алюминия способствовала широкому применению этих кетонов в тонком органическом синтезе. На их основе были синтезированы различные классы циклических и гетероциклических соединений.

Однако ацилирование бромистого аллила бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия не изучено. В этой связи нами изучено ацилирование бромистого аллила бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия.

1.1. Ацилирование бромистого аллила с бромангидридами карбоновых кислот

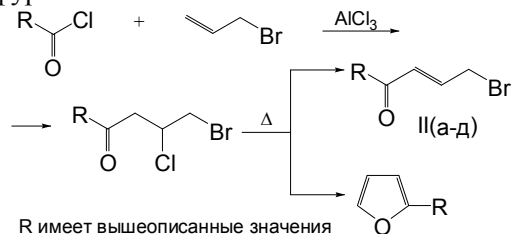
Изучено ацилирование бромистого аллила и установлено, что присоединение бромангидридов карбоновых кислот к бромистому аллилу в присутствии эквимольного бромистого алюминия протекает по правилу Марковникова и приводит к получению 2,3-дибромпропилкетонов. Найдено, что обработка 2,3-дибромпропилкетонов с триэтиламином, без нагревания способствует дегидробромированию последних и селективно приводит к получению 3-бромпропенилкетонов (II) с выходом 42-55%.



Реакция протекает при температуре 0÷-5°C в среде дихлорэтана или хлористого метилена.

Из литературы известен способ получения 3-бромпропенилкетонов (II) путем ацилирования бромистого аллила с хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии эквимольного хлористого алюминия при температуре -15÷-20°C. Показано, что во время вакуумной перегонки 2-хлор-3-бромпропилалкилкетонов (I) наряду с получением с выходами 26-47% 3-бромпропенилкетонов (II), начиная с $\text{R} \geq \text{C}_3\text{H}_7$, происходит частичное превращение последних в 2-ал-

килфураны. Причем, с увеличением величины R радикала выход 2-алкилфуранов растет, а выход бромкетонов (II) уменьшается. В случае перегонки 2-хлор-3-бромпропилпентилкетона (Id) побочно образуется 19% 2-пентилфурана.



По всей вероятности, объяснением данной закономерности может служить то обстоятельство, что по мере увеличения величины алкильного радикала температура кипения перегоняемого продукта возрастает и, тем самым, увеличивается вероятность термической внутримолекулярной циклизации 3-бромпропенилалкилкетонов в 2-алкилфураны.

Мы, с целью предотвращения внутримолекулярной термической циклизации 2,3-дибромпропилкетонов (I) в 2-алкилфураны, подвергали кетоны (I) дегидробромированию с триэтиламином при $15 \pm 20^\circ\text{C}$, а затем перегоняли полученные 3-бромпропенилалкилкетоны (II) при $p = 1-3$ мм рт.ст. Это способствовало предотвращению термической внутримолекулярной циклизации кетонов (II) в 2-алкилфураны. В химических превращениях кетоны (II) использовались без перегонки после обработки кетонов (I) с триэтиламином.

Структура 3-бромпропенилкетонов (II) подтверждена данными ИК- и ЯМР¹H-спектров, а также элементным анализом.

Таким образом, в результате ацилирования бромистого аллила с бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия разработан селективный способ получения 3-бромпропенилкетонов.

1.2. Химические свойства 3-бромпропенилкетонов

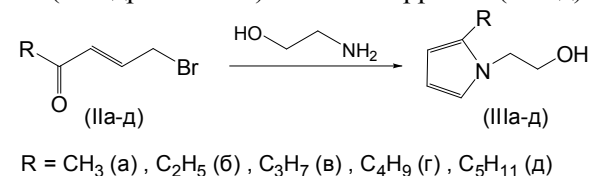
Наличие в молекулах 3-бромпропенилкетонов трех взаимовлияющих функциональных групп (CO, C = C, Br) будет способствовать широкому применению их в органическом синтезе для получения различных ациклических и гетероциклических соединений. Эти функ-

циональные группы, в зависимости от природы нуклеофильных реагентов, могут вступать в реакцию как по отдельности, так и попарно или одновременно. При получении пиррола будут участвовать все три функциональные группы 3-бромпропенилкетонов (II).

2. Гетероциклизация 3-бромпропенилкетонов с 2-гидроксиэтиламином

С целью разработки препаративного способа получения 1-(2-гидроксиэтил)пирролов исследована реакция 3-бромпропенилкетонов с 2-гидроксиэтиламином.

Установлено, что гетероциклизация 3-бромпропенилкетонов (II) с 2-гидроксиэтиламином в присутствии эквимолярного количества Na_2CO_3 (для связывания бромистого водорода) в среде воды приводит к получению 1-(2-гидроксиэтил)-2-алкилпирролов (III(a-d)).



Данная реакция легко протекает при температуре $40-45^\circ\text{C}$ в среде воды в течение 5 ч и приводит к получению 1-(2-гидроксиэтил)-2-алкилпирролов с 66-82%-ными выходами.

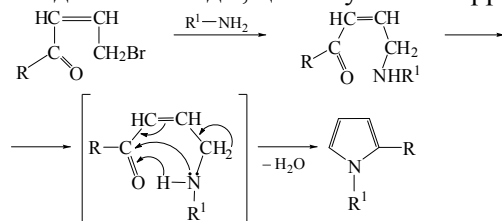
Из литературы известен способ получения 1-(2-гидроксиэтил)-2-алкилпирролов (III(a-d)) путем гетероциклизации 3-хлорпропенилалкилкетонов с 2-гидроксиэтиламином в присутствии эквимолярного количества триэтиламина в среде эфира.

В отличие от известного способа, в предложенном способе путем замены токсичного и горючего растворителя – эфира водой, а дорогого и труднодоступного триэтиламина – Na_2CO_3 разработан эффективный метод получения ранее известных 1-(2-гидроксиэтил)-2-алкилпирролов (III).

Физико-химические показатели пирролов (III), синтезированных обоими способами, были идентичны.

3-Бромпропенилкетоны содержат в своих молекулах три электрофильных центра (C = O, CH = CH и CH_2Br), поэтому при взаимодействии с первичными аминами возможны различные направления нуклеофильной атаки. Вероятно, вначале под действием амина происхо-

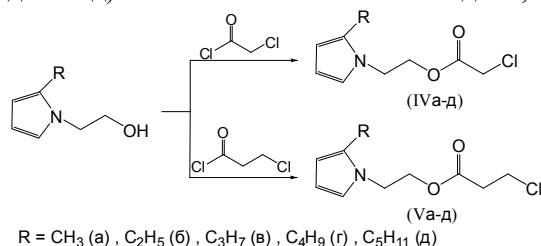
дит нуклеофильное замещение атома хлора на аминогруппу с образованием непредельного аминокетона. Затем аминокетон, за счет внутримолекулярной атаки р-парой электронов атома азота углеродного атома карбонильной группы и путем разрыва π -связи карбонильной группы с подвижным водородом у азота с одновременным смещением кратной связи и выделением воды, циклизуется в пирролы по схеме:



Следует, впрочем, допускать альтернативное образование пиррола путем атаки амина на карбонильную группу.

2.1. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-гидроксиэтил)пирролов с хлорангидридами хлоркарбоновых кислот

Установлено, что 2-алкил-1-(2-гидроксиэтил)пирролы (III) легко вступают в реакции хлорацилирования с хлорангидридами хлоркарбоновых кислот. В частности, взаимодействие с хлорангидридом монохлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот приводит к получению 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипирролов (IVa-д) и 2-алкил-1-(3-хлорэтилкарбонилэтоксипирролов (Va-д) с 67-72 и 64-71%-ными выходами, соответственно.



Реакция протекает в присутствии эквимольного триэтиламина в мягких условиях без нагревания, в среде абсолютного эфира при температуре $0 \div 10^\circ\text{C}$ в течение 3 ч.

Структура синтезированных пирролов (IV) подтверждена ИК- и ЯМР¹H-спектроскопией и данными элементного анализа. В ИК-спек-

тре 2-метил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипиррола (IVa) обнаружены характерные полосы поглощения в области, см^{-1} : 3050 (валентные колебания $=\text{C}-\text{H}$ ядра), 1740 (валентное колебание $\text{C}=\text{O}$ групп), 1500, 1430 (валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ ядра), 1130 (валентное колебание $\text{C}-\text{O}$ связи), 785 (деформационное колебание $=\text{C}-\text{H}$) и 700 (валентное колебание $\text{C}-\text{Cl}$ связи).

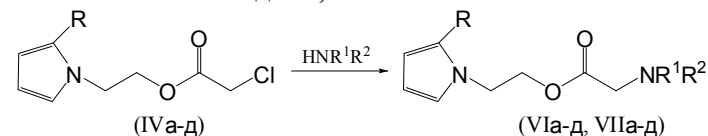
В ЯМР¹H-спектре пиррола (IVa) обнаружены следующие характерные сигналы. δ , м.д.: 2.23с (3H, CH_3), 3.46т и 3.91т [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 4.20с (2H, CH_2Cl), 5.75с, 5.92м и 6.60м (3H, 3CH пиррольного ядра), что хорошо согласуется с данными его ИК спектра.

Синтезированный 2-метил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипиррол проявляет противомикробную активность.

2.1.1. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипирролов со вторичными аминами

Хлор, находящийся в метилкарбонилэтоксипирроле в молекуле 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипирролов (IVa-д), обладает высокой подвижностью и при взаимодействии с аминами будет вступать с ними в реакцию.

Изучение реакционной способности синтезированных 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтоксипирролов (IVa-д) со вторичными аминами показало, что реакция пирролов (IVa-д) с диэтиламино или морфолином способствует нуклеофильному замещению атома хлора на диалкиламиногруппу, что приводит к получению 2-алкил-1-[2-диэтиламино(морфолино)метилкарбонилэтоксипирролов (VIa-д, VIIa-д) с 66-74 и 69-73%-ными выходами, соответственно.



IV-VII: R = CH_3 (a), C_2H_5 (б), C_3H_7 (в), C_4H_9 (г), C_5H_{11} (д);

VI: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2$; VII: $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}$

Синтез пирролов (VIa-д, VIIa-д) легко протекает в среде эфира при температуре $30 \div 35^\circ\text{C}$ в течение 5 и 6 ч, соответственно.

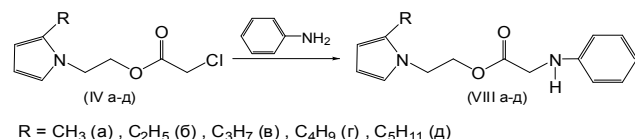
Изучена взаимосвязь между противомикробной активностью 1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтоксипирролов (IV,

VI, VII) и природой заместителей в метилкарбонил-цепочке. Найдено, что электроноакцепторные заместители повышают противомикробную активность пирролов.

2.1.2. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов с анилином

Изучена также реакция 1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов (IVa-д) с анилином.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что при взаимодействии 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов (IVa-д) с анилином способствует нуклеофильному замещению атома хлора на фениламиногруппу и приводит к получению 2-алкил-1-(2-фениламинометилкарбонилэтокси)пирролов (VIIIa-д) с 65-76%-ным выходом. В этом случае лабильная сложноэфирная группа остается незатронутой.



Реакция протекает в среде бензола в присутствии эквимольного триэтиламина при температуре 75-80°C в течение 6 ч.

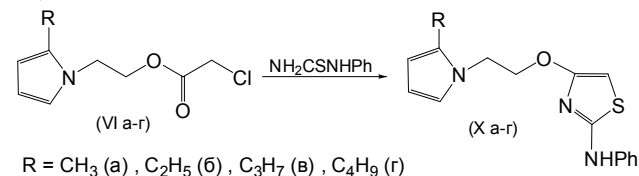
Структура синтезированных пирролов (VIII) подтверждена ИК-спектроскопией. Чистота контролировалась с помощью ТСХ на "Silufol UV-254" с использованием следующей системы растворителей – гексан:этилацетат = 1:4.

2.1.3. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов с фенилтиомочевинной

Известно, что конденсация α-бромкетонов, а также 3-хлорацетокситетрагидрофурана с тиомочевинами приводит к получению аминотиазолов. В связи с этим целесообразно было исследовать реакцию пирролов (IV), содержащих аналогичный фрагмент, с фенилтиомочевинной.

Установлено, что взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролов (IVa-г) с эквимольной фенилтиомочевинной приводит к получению гидрохлоридов 4-[1-(2-этокси)пиррол-1-ил]-2-фениламиноти-

азолов, которые при обработке водным раствором соды легко превращаются в 4-[1-(2-этокси)пиррол-1-ил]-2-фениламинотиазолы (IXa-г) с 46-57%-ным выходом.



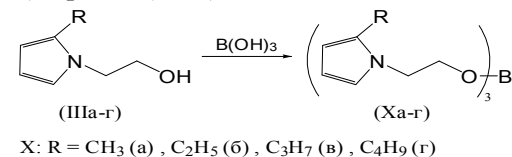
Реакция протекает в среде абсолютного спирта при 75-80°C в течение 7 ч.

Структура синтезированных тиазолов (IXa-г) подтверждена ИК-спектроскопией и данными элементного анализа.

2.2. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-гидроксиэтил)пирролов с борной кислотой

Известно, что взаимодействие первичных спиртов с борной кислотой в присутствии каталитических количеств серной кислоты или без катализатора приводит к получению алкил(арил)боратов. В связи с этим представляло интерес исследовать взаимодействие 2-алкил-1-(2-гидроксиэтил)пирролов с борной кислотой.

На основании экспериментальных исследований установлено, что взаимодействие 2-алкил-1-(2-гидроксиэтил)пирролов (IIIa-г) с борной кислотой без катализатора приводит к получению 2-алкил-1-(2-этилпиррол-1-ил)боратов (Xa-г) с 68-77%-ными выходами.



Данная реакция протекает в среде сухого толуола при температуре 110°C в течение 6 ч с одновременным выделением образовавшейся воды из реакционной смеси ловушкой Дина-Старка.

Полученные пирролилбораты стойкие светло-желтые вязко-жидкие продукты, хорошо растворяющиеся в воде.

Синтезированный пирролилборат (Xa) проявляет выраженную

антимикробную активность против бактерий стафилококка и кишечной палочки.

3. Синтез 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов

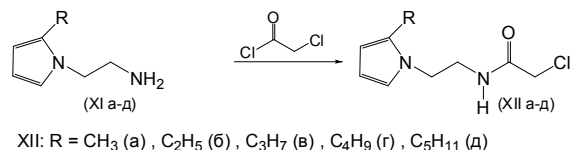
С целью получения производных пиррола по известной методике путем гетероциклизации 3-бромпропилкетонатов (II) с четырехкратным избытком этилендиамина синтезированы 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролы (XIa-д) с 65-74%-ными выходами. Реакция протекала в водно-эфирной среде при 35-40°C в течение 6 ч.

Физико-химические показатели синтезированных 1-(2-аминоэтил)пирролов (XI) были идентичны показателям пирролов, полученных взаимодействием 3-хлорпропилкетонатов с этилендиаминном.

3.1. Взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты

С целью получения реакционноспособных амидов пиррола изучена реакция 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов) с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты.

Установлено, что взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов (XIa-д) с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в присутствии эквимольного триэтиламина приводит к получению 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбамоилэтил)пирролов (XIIa-д) с 58-69%-ными выходами.



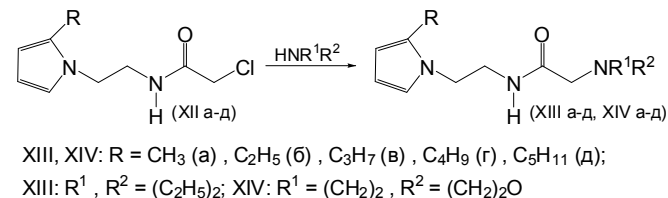
Реакция протекала в мягких условиях в среде абсолютного эфира, без нагревания, при температуре 0-5°C в течение 3 ч.

Хлор в молекулах пирролов (XII) обладает высокой подвижностью и поэтому изучено их взаимодействие с вторичными аминами.

3.2. Взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарбамоилэтил)пиррола с вторичными аминами

Установлено, что взаимодействие 2-алкил-1-(2-хлорметилкарба-

моилэтил)пирролов (XIIa-д) с двукратным избытком диэтиламина или морфолина способствует нуклеофильному замещению атома хлора на диалкиламиногруппу и приводит к получению 2-алкил-1-[2-диэтиламино(морфолино)метилкарбамоилэтил]пирролов (XIIIa-д, XIVa-д) с 64-75 и 61-73%-ными выходами, соответственно.

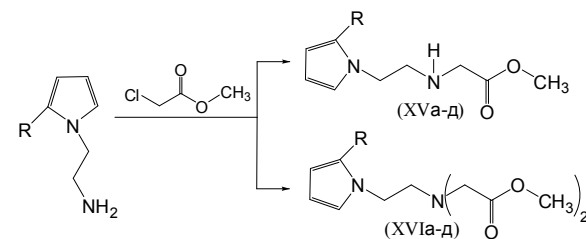


Синтез пирролов (XIIIa-д, XIVa-д) протекает в среде эфира при температуре 30-35°C в течение 5 и 6 ч, соответственно.

3.3. Взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты

Исследована реакция 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина и показано, что в зависимости от молярных соотношений реагирующих компонентов могут быть получены соответствующие моно- и дипродукты.

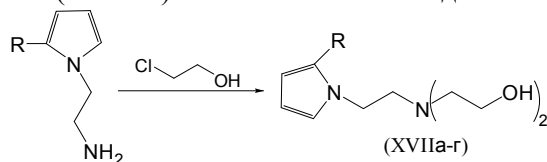
Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств реагирующих компонентов и триэтиламина приводит к получению 2-алкил-1-(2-метоксикарбонилметиламиноэтил)пирролов (XVa-г), а в случае взаимодействия с двукратным избытком метилового эфира монохлоруксусной кислоты и триэтиламина – к получению 2-алкил-1-[(2-диметоксикарбонилметил)аминоэтил]пирролов (XVIa-г) с 54-65 и 46-52%-ными выходами, соответственно.



Синтез пирролов (XV) протекает в среде эфира при температуре 30-35°C в течение 6 ч, а пирролов (XVI) – в среде бензола при 60-65°C в течение 7 ч.

3.4. Взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с этиленхлоргидрином

Установлено, что взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с двукратным избытком этиленхлоргидрина в присутствии триэтиламина приводит к получению 2-алкил-1-[(2-дигидроксиэтил)аминоэтил]пирролов (XVIIa-г) с 49-61%-ными выходами.



Реакция протекает в среде бензола при температуре 70-75°C в течение 7 ч.

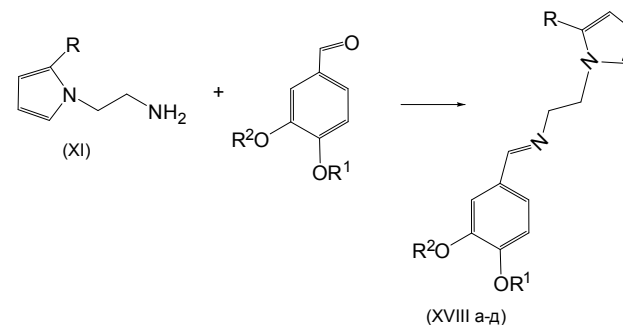
Структура синтезированных пирролов (XVII) подтверждена ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопией и данными элементного анализа.

Фармакологическими исследованиями выявлено, что синтезированный 2-метил-1-[(2-дигидроксиэтил)аминоэтил]пиррол проявляет выраженную противомикробную активность по отношению к грибу *C. Albicans*.

3.5. Конденсация 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с функциональнозамещенными бензальдегидами

С целью разработки препаративного метода синтеза потенциально биологически активных функциональнозамещенных ароматических азометинов, содержащих пиррольный фрагмент, изучена конденсация 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с функциональнозамещенными бензальдегидами.

Установлено, что конденсация 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов (XI) с эквимолярным количеством функциональнозамещенных бензальдегидов приводит к получению функциональнозамещенных ароматических азометинов (XVIIIa-д) с 69-85%-ными выходами.



XVIII: R = CH₃, R¹ = H, R² = CH₃ (а), R = CH₃, R¹ = H, R² = C₂H₅ (б),
R = C₂H₅, R¹ = H, R² = C₂H₅ (в), R = CH₃, R¹ = COCH₃, R² = CH₃ (г),
R = CH₃, R¹ = COC₆H₅, R² = CH₃ (д)

Реакция протекает путем кипячения реагирующих компонентов в среде абсолютного метанола в течение 15-20 мин., в мягких условиях без применения катализатора.

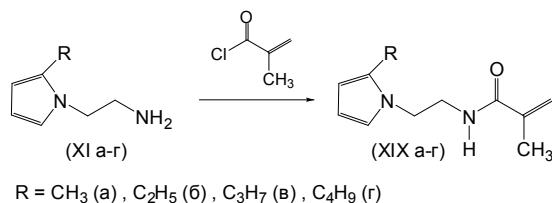
В ИК-спектре 2-метокси-4-{[2-(2-метил-1H-пиррол-1-ил)этил]имино}фенола (XVIIIa) обнаружены характерные полосы поглощения в области, см⁻¹: 3287 (валентное колебание OH), 2947, 2922 (валентное колебание C – H аром.), 1596 (валентное колебание C=N), 1596, 1519 (валентное колебание C = C аром.), 1279, 1162 (валентное колебание C – O), 741 (деформационное колебание C – H аром.).

В ЯМР¹H-спектре соединения (XVIIIa) обнаружены характерные сигналы, δ, м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.30÷3.95 м (4H, CH₂CH₂), 3.85 с (3H, OCH₃), 4.97 с, 5.50 м и 5.80 м (3H, 3CH пиррольного ядра), 6.60 уш.с (1H, OH), 6.88 с (2H аром.), 6.99 с (1H аром.), 7.23 с (1H, CH = N).

3.6. Ацилирование 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с хлорангидридом метакриловой кислоты

С целью получения пирролсодержащих мономеров изучена реакция 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с хлорангидридом метакриловой кислоты.

Установлено, что реакция 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов (XIa-г) с хлорангидридом метакриловой кислоты в присутствии эквимолярного количества триэтиламина способствует ацилированию пирролов (XI) и приводит к получению 1-(2-метакрилкарбамоилэтил)-2-алкилпирролов (XIXa-г).



Реакция протекает в среде абсолютного эфира при температуре 0-5°C в течение 3 ч и приводит к получению пирролов (XIXa-г) с выходом 67-78%.

Структура некоторых синтезированных пирролов (IV-XIX) подтверждена ИК-спектроскопией, а также данными элементного анализа.

4. Изучение противомикробной активности синтезированных производных пиррола

Известно, что пиррол и его производные широко распространены в природе как в индивидуальном состоянии, так и в виде фрагмента сложных природных веществ, выполняющих в организме жизненно важные физиологические функции. Производные пиррола проявляют противовоспалительную, противовирусную, противотуберкулезную, противомикробную и др. активность, а гидрированные производные пиррола находят широкое применение в медицине в качестве лекарственного средства.

В аспекте изложенного синтезированные производные пиррола были испытаны на противомикробную активность.

4.1. Изучение противомикробной активности 2-алкил-1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтокси]-пирролов (IV, VI, VII а-г)

С целью изучения взаимосвязи между природой заместителя в метилкарбонил цепочке и противомикробной активностью синтезированы 2-алкил-1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтокси]пирролы (IV, VI, VII) и на кафедре микробиологии и иммунологии Азербайджанского Медицинского Университета изучена их противомикробная активность.

Изучение противомикробной активности пирролов (IV, VI, VII)

осуществлялось путем сравнения их с общеизвестными антимикробными средствами, такими как этанол, риванол, фурациллин и нитрофунгин. Были использованы 1%-ные спиртовые растворы испытуемых пирролов.

Противомикробная активность пирролов (IV, VI, VII а-г) была определена по методике путем серийных последовательных разведений в стерильной дистиллированной воде по отношению к грамм-положительным бактериям (золотистый стафилококк, *S.aureus*), грамм-отрицательным бактериям (кишечная и синегнойная палочки, *P.aeruginosa*, *E.coli*) и грибам (Кандида, *C.Albicans*). В качестве питательной среды для перечисленных микроорганизмов служили МПА с pH 7.2 (для бактерий) и среда Сабура (для грибов).

Разведение начинали с 500 мкг/мл в зависимости от активности соединений. Высевы проводились через 10, 20, 40 и 60 мин., длительность инкубации в термостате для бактерий при температуре 37°C составила 24 ч, а для грибов при 28°C – 48 ч.

Результаты испытаний противомикробной активности пирролов (IV, VI, VII) приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Противомикробная активность пирролов IV, VI, VII (МПК, мкг/мл)

Соединение	<i>S.aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>C.Albicans</i>
1	2	3	4	5
IVa	31.2	62.5	250	15.6
IVб	31.2	62.5	125	7.8
IVв	15.6	125	125	7.8
IVг	15.6	62.5	125	15.6
VIa	31.2	125	250	62.5
VIб	31.2	125	250	62.5
VIв	62.5	250	500	62.5
VIг	62.5	250	500	125
VIIa	31.2	62.5	250	15.6
VIIб	31.2	125	250	15.6
VIIв	15.6	125	125	31.2
VIIг	15.6	125	125	31.2

Как видно из табл. 4.1, все испытанные соединения проявляют выраженную противомикробную активность по отношению к бактериям *S.aureus* и грибу рода *C.Albicans*. Пирролы (IVa-г), содержащие в метилкарбонилэтоксипепочке в качестве заместителя атом хлора, об-

ладающего электроноакцепторным свойством, проявляют более высокую противомикробную активность ко всем культурам, по сравнению с (VIa-г, VIIa-г). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) пирролов (IVa-г) составляет: для *S.aureus* – 15.6-31.2 мкг/мл, для *P.aeruginosa* – 62.5-125 мкг/мл, для *E.coli* – 125-250 мкг/мл, а для гриба *C.Albicans* – 7.8-15.6 мкг/мл. Соединения (VIa-г), содержащие в качестве заместителей диэтиламиногруппу, проявляют более низкую активность, по сравнению с (IVa-г, VIIa-г). МПК пирролов (VIa-г) составляет: для *S.aureus* – 31.2-62.5 мкг/мл, для *P.aeruginosa* – 125-250 мкг/мл, для *E.coli* – 250-500 мкг/мл, а для гриба *C.Albicans* – 62.5-125 мкг/мл. МПК пирролов (VIIa-г) составляет: для *S.aureus* – 15.6-31.2 мкг/мл, для *P.aeruginosa* – 62.5-125 мкг/мл, для *E.coli* – 125-500 мкг/мл, а для гриба *C.Albicans* – 15.6-31.2 мкг/мл.

Таким образом, установлено, что электроноакцепторные заместители в метилкарбонилэтоксипечке повышают, а электронодонорные – понижают противомикробную активность пирролов (IV, VI, VIIa-г) в следующем порядке: хлор > морфолин > диэтиламин.

По вышеуказанной методике изучена антимикробная активность 2-алкил-1-(2-этилпирролил-1)боратов и 2-алкил-1-[(2-дигидроксиэтил)аминоэтил]пирролов и выявлено, что 2-алкил-1-(2-этилпирролил-1)бораты (Ха-г) при МПК 15.6-31.2 мкг/мл, а 2-алкил-1-[(2-дигидроксиэтил)аминоэтил]пирролы (XVIIa-г) – 31.2-62.5 мкг/мл проявляют выраженную противомикробную активность по отношению к грибу *C.Albicans*.

ВЫВОДЫ

1. Впервые ацилированием бромистого аллила с бромангидридами карбоновых кислот в присутствии бромистого алюминия разработан селективный способ получения 3-бромпропенилкетон.
2. Исследована реакция 3-бромпропенилкетон с 2-гидроксиэтиламином и разработан эффективный метод синтеза 1-(2-гидроксиэтил)пирролов.
3. Взаимодействием 1-(2-гидроксиэтил)пирролов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина синтезированы 1-(2-хлорметилкарбонилэтокси)пирролы и их реакцией с вторичными аминами и анилином получены 1-[2-диалкиламино(фениламино)метилкарбонилэтокси]пирролы.
4. Выявлено, что кипячение 1-(2-гидроксиэтил)пирролов с борной

кислотой в среде сухого толуола приводит к получению пирролилборатов.

5. Взаимодействием 1-(2-аминоэтил)пирролов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина получены 1-(2-хлорметилкарбамоилэтил)пирролы и реакцией последних с вторичными аминами синтезированы 1-(2-диалкиламинометилкарбамоилэтил)пирролы.
6. Показано, что взаимодействие 1-(2-аминоэтил)пирролов с эквимолярным метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина приводит к получению 1-(2-метоксикарбонилметиламиноэтил)пирролов, а в случае двукратного избытка метилового эфира монохлоруксусной кислоты – к 1-[(2-диметоксикарбонилметил)аминоэтил]пирролов.
7. Установлено, что кипячение 1-(2-аминоэтил)пирролов с функциональнозамещенными бензальдегидами в среде метанола с сохранением сложноэфирных групп приводит к получению функциональнозамещенных ароматических азометинов.
8. Изучена взаимосвязь между противомикробной активностью и природой заместителя в молекуле 1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтокси]пирролов (IV, VI, VIIa-г). Установлено, что электроноакцепторные заместители в метилкарбонилэтоксипечке повышают, а электронодонорные – понижают противомикробную активность пирролов в следующем порядке: хлор > морфолин > диэтиламин. Выявлено, что пирролы (X, XVII) проявляют выраженную противомикробную активность против бактерий Кандида (*C.Albicans*).

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих публикациях:

1. Гахраманов Р.Ф., Мамедова А.А., Гаджилы Р.А. Использование 1-(2-оксиэтил)-2-алкилпирролов в качестве синтона для получения их функциональнозамещенных производных // Научные известия СГУ, раздел естественных и технических наук, 2007, т. 7, № 1, с. 47-50.
2. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Гаджилы Р.А. Синтез и некоторые превращения 1-(2-хлоралкиламилоэтил)-2-алкилпирролов / Материалы республиканской научной конференции, пос-

- вященной 85-летнему юбилею общенационального лидера Гейдара Алиева. Баку: , 2008, с. 161.
3. Patent i20090192 (AR) Antimikrob fəallıq göstərən 1-(2-morfolinometilkarboniletoksi)-2-metilpirrol. Qəhrəmanov R.F., Hacı R.Ə., Qarayev Z.Ö., Zeynalova S.Q., Məmmədova A.A., İbrahimov R.İ. // 2008, bül. № 4.
 4. Гаджилы Р.А., Гахраманов Р.Ф., Мамедова А.А., Караев З.О., Зейналова С.К., Ибрагимов Р.И., Нагиева Ш.Ф., Мехтиева Т.С. Синтез и противомикробная активность 2-алкил-1-[2-хлор(диэтиламино, морфолино)метилкарбонилэтокси]пирролов // Хим. фармац. журн., 2010, № 8, с. 28-30.
 5. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Нагиева Ш.Ф., Новрузова Ф.М., Гаджилы Р.А. Синтез и некоторые превращения 2-алкил-1-(2-аминоэтил)пирролов // Азерб. хим. журн., 2010, № 1, с. 133-136.
 6. Мамедова А.А. Синтез и свойства структурных аналогов природных биологически активных соединений ряда пиррола / Материалы XV республиканской научной конференции докторантов и молодых ученых. Баку: , 2011, с. 49-51.
 7. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Гаджилы Р.А., Нагиева Ш.Ф., Мамедова А.А., Бей М.П., Ювченко А.П. Растительные альдегидо-фенолы в функционализации пиррола, изотиазола и карборанов / IV Всероссийская конференция «Новые достижения химии и химической технологии растительного сырья». Барнаул: , 2009, кн. 2, с. 280-281.
 8. Мамедова А.А. Взаимодействие 1-(2-аминоэтил)-2-алкилпирролов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты // Научные известия СГУ, раздел естественных и технических наук, 2010, т. 10, № 1, с. 31-33.
 9. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Гаджилы Р.А., Нагиева Ш.Ф., Мамедова А.А., Бей М.П., Ювченко А.П. Функциональнозамещенные ароматические азометины, содержащие пиррольные и карборановые фрагменты // ЖОрХ, 2010, т. 46, вып. 1, с. 59-63.
 10. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Гасанова С.С., Гаджилы Р.А. Ацилирование бромистого аллила и бромистого пропаргила с бромангидридами карбоновых кислот // Научные известия СГУ, раздел естественных и технических наук, 2011, т. 11, № 1, с. 59-62.
 11. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Мехтиева Т.С., Новрузова

- Ф.М., Гаджилы Р.А. Синтез гетероциклических мономеров на основе производных пиррола / Материалы республиканской научной конференции, посвященной 60-летнему юбилею г. Сумгаита. Сумгаит: , 2009, с.52-53.
12. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Зейналова С.К., Мехтиева Т.С., Гаджилы Р.А. Синтез и антимикробная активность 2-алкил-1-(2-этилпирролил-1)боратов / Тезисы докладов республиканской научной конференции, посвященной 85-летнему юбилею Академика Т.Н.Шахтахтинского. Баку, 2011, с. 307.
 13. Мамедова А.А., Гахраманов Р.Ф., Зейналова С.К., Гаджилы Р.А. Синтез и антимикробная активность 2-алкил-1-[[2-(гидроксиэтил)-2-дигидроксиэтил]аминоэтил]пирролов // Научные известия СГУ, раздел естественных и технических наук, 2012, т. 12, № 2, с. 68-71.

**3-Brompropenilketonlar əsasında
1-(2-əvəzolunmuşetil)pirrolların sintezi və xassələri**

XÜLASƏ

İlk dəfə olaraq allil bromidin aluminium bromidin iştirakı ilə asilləşməsindən 3-brompropenilketonların alınmasının selektiv üsulu işlənilib hazırlanmışdır.

3-Brompropenilketonlarla 2-hidroksietilaminin reaksiyası tədqiq edilmiş və göstərilən reaksiyada efiri su ilə, trietilamini natrium karbonatla əvəz etməklə əvvəllər məlum olan 1-(2-hidroksietil)pirrolların alınmasının səmərəli üsulu işlənilib hazırlanmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, 1-(2-hidroksietil)pirrollarla monoxlorsirkə turşusunun xloranhidrinin qarşılıqlı təsirindən 1-(2-xlorometilkarboniletoksi)pirrollar alınır. Axırncılarla ikili aminlərin və anilin qarşılıqlı təsiri zamanı labil mürəkkəb efir qrupu saxlanılmaqla xlor amin qrupları ilə nukleofil əvəz olunur və 1-[2-dialkilamino(fenilamino)metilkarboniletoksi]pirrollar alınır.

1-(2-Hidroksietil)pirrolların borat turşusu ilə susuz toluol mühitində qaynadılması zamanı ayrılan suyun eyni vaxtda Din-Stark tutucusu ilə mühitdən çıxarılması pirrolilboratların alınmasına gətirib çıxarır.

1-(2-Aminoetil)pirrollarla monoxlorsirkə turşusunun xloranhidridinin qarşılıqlı təsiri tədqiq olunmuş və 1-(2-xlorometilkarbamioilet)pirrollar sintez olunmuşdur. Axırncıların ikili aminlərlə qarşılıqlı təsirindən 1-[2-dietilamino(morfolino)metilkarbamioilet]pirrollar alınmışdır. 1-(2-Aminoetil)pirrolların monoxlorsirkə turşusunun metil efiri və etilen-xlorhidrinin reaksiyaları öyrənilmiş və pirrolun müvafiq törəmələri sintez olunmuşdur.

1-(2-Aminoetil)pirrollarla funksional əvəzli benzaldehydlərin reaksiyası öyrənilməklə müvafiq azometinlər sintez olunmuşdur.

1-[2-Xlor(dietilamino, morfolino)metilkarboniletoksi]pirrolların antimikrob fəallığı ilə molekulundakı əvəzedicinin təbiətinin arasındakı qarşılıqlı əlaqə öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, metilkarboniletoksi zəncirində olan elektronoakseptor əvəzedicilər göstərilən pirrolların antimikrob fəallığını aşağıdakı sıra üzrə artırır, elektronodonorlar isə azaldır: xlor > morfolin > dietilamin.

**Synthesis and properties of 1-(2-substituted ethyl)pyrrols
on the basis of 3-brompropenyl ketones**

ABSTRACT

By acylation of allyl bromide with bromine anhydrides of carboxylic acids in the presence of aluminum bromide the selective method of preparation of 3-brompropenyl ketones has been developed.

The interaction of 3-brompropenyl ketones with 2-hydroxyethylamine has been investigated and by substitution of ether with water and triethylamine with sodium carbonate in this reaction the rational method of synthesis of previously known 1-(2-hydroxyethyl)pyrrole has been developed.

It has been revealed that an interaction of 1-(2-hydroxyethyl)pyrrole with chloranhydride of chloroacetic acid leads to the preparation of 1-(2-chloromethylcarbonylethoxy)pyrroles. An interaction of latter ones with the secondary amines and aniline favors retention of labile ester group and leads to the preparation of 1-[2-dialkylamine(phenylamine)methylcarbonylethoxy]pyrroles.

A boiling of 1-(2-hydroxyethyl)pyrroles with boric acid in toluene medium with simultaneous isolation of water from reaction mixture by Din-Stark trap favors formation of 1-(2-ethylpyrrole-1-yl)borates with 68-77% yields.

It has been established that an interaction of 1-(2-aminoethyl)pyrroles with chloranhydride of chloroacetic acid leads to the preparation of 1-(2-chloromethylcarbamoylethyl)pyrroles. By the reaction of latter ones with the secondary amines 1-[2-diethylamine(morpholine)ethylcarbamoylethyl]pyrroles have been synthesized. The corresponding pyrrole derivatives have been synthesized by an interaction of 1-(2-aminoethyl)pyrroles with methyl ether of chloroacetic acid and ethylenechlorhydrin.

It has been established that a condensation of 1-(2-aminoethyl)pyrroles with equimolar quantity of benzaldehyde derivatives leads to the preparation of derivatives of aromatic azomethines.

The interrelation between antimicrobial activity and nature of substituent in molecule of 1-[2-chlor(diethylamine, morpholine)methylcarbonylethoxy]pyrrole has been studied. It has been established the electron-acceptor substituents in methylcarbonylethoxy chain increase, but electron-donor – decrease antimicrobial activity of the indicated pyrroles in

the following order: chlorine > morpholine > diethylamine.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
TƏHSİL NAZİRLİYİ
BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

AYNUR ALİM QIZI MƏMMƏDOVA

3-BROMPROPENİLKETONLAR ƏSASINDA
1-(2-ƏVƏZOLUNMUŞETİL)PİRROLLARIN SİNTEZİ
VƏ XASSƏLƏRİ

23.06.01 – Üzvi kimya

Kimya elmləri üzrə fəlsəfə doktoru
alimlik dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2014