

УДК 542.951.1:542.953.2:547.466.1:547.75

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЦИДОХРОМНОЙ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-ТИЕНО-[3,4-*b*]ПИРРОЛ-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

К.М.Сытник, Л.А.Шемчук, М.Е.Кончаковская, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключевые слова: 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновая кислота; ацидохромная конденсация; лактамы; амиды

*Ацидохромной циклоконденсацией получен метиловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты, на основе которого получен ряд функциональных производных. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.*

THE USING OF ACIDOCROMAL CYCLOCODENSATION IN THE SYNTHESIS OF 2-OXO-3,3-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-THIENO[3,4-*b*]PYRROLE-6-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

K.M.Sytnik, L.A.Shemchuk, M.Ye.Konchakovskaya, V.P.Chernykh

*2-Oxo-3,3-diphenyl-2,3-dihydro-1H-thieno[3,4-*b*]pyrrole-6-methyl carboxylate was obtained by means acidochromal cyclocondensation. This compound turned into the series of functional derivatives. The physical-chemical properties of synthesized compounds were investigated.*

ВИКОРИСТАННЯ АЦИДОХРОМНОЇ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНІЛ-2,3-ДИГІДРО-1Н-ТІЕНО-[3,4-*b*]ПІРОЛ-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

К.М.Ситнік, Л.А.Шемчук, М.Є.Кончаковська, В.П.Черних

*Ацидохромною циклоконденсацією одержано метиловий естер 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1Н-тієно-[3,4-*b*]пірол-6-карбонової кислоти, на основі якого одержано ряд функціональних похідних. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.*

В работе [1] предложен синтез и изучена противовоспалительная активность 3,3-диарил-2-оксоиндолилкарбоновых кислот. Авторами показано, что синтезированные кислоты и амиды на их основе проявляют активность, превышающую активность бутадиона.

С учетом этого факта, было интересно синтезировать гетероциклические аналоги, а именно производные 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты как потенциальные биологически активные вещества. В то же время среди производных аминотиофенкарбоновых кислот существуют соединения, нашедшие применение в фармацевтической практике (клантифен [4], артикаина гидрохлорид [5]) (схема).

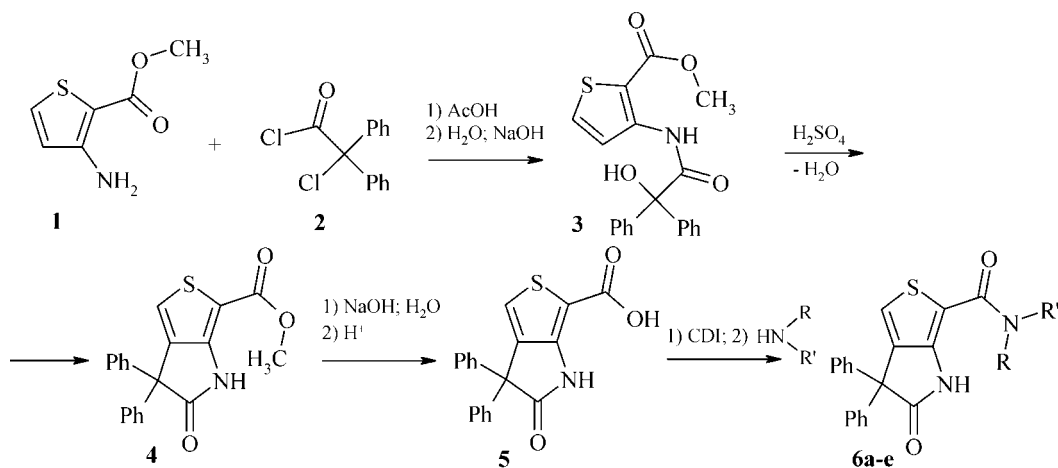
Синтез соединения 3 был осуществлен, исходя из метил-3-аминотиофен-2-карбоксилата 1 и хлорангирида дифенилхлоруксунной кислоты 2.

Ранее [2, 3] для циклизации ариламидов бензиловой кислоты была изучена возможность применения различных водоотнимающих реагентов и показано, что наилучшие результаты получены при использовании концентрированной серной кислоты. В предположении возможности протекания термической циклизации соединения 3 в

эфир 4 и с целью определения оптимального температурного диапазона проведения реакции в отсутствие растворителя и без применения водоотнимающего средства нами было исследовано термическое поведение соединения 3. На дериватограмме, приведенной на рис. 1, отмечается эндотермический эффект при 135°C, который не сопровождается изменением массы соединения (кривая ДТА). Указанный эффект связан с фазовым переходом и отвечает процессу плавления вещества, температура которого хорошо согласуется со значением, полученным капиллярным методом (табл. 1). Вещество 3 оказалось термически стабильным вплоть до 302°C. На кривой ДТА при этой температуре наблюдается пик, свидетельствующий о протекании экзотермического процесса. Этот процесс сопровождается резким уменьшением массы вещества, что связано с окислительной деструкцией [6].

Таким образом, дериватографическое исследование показало, что эффекты, обнаруженные при термолитическом разложении вещества 3, не связаны с процессом циклизации с образованием соединения 4.

Синтез соединения 4 был осуществлен внутримолекулярной циклизацией 2-карбметокси-3-ти-



- 6a:** R=H, R' = 2-(1*H*-4-имидазолил)-1-этил;
6б: R=H, R' = 2-(1*H*-3-индолил)-1-этил;
6в: R=R' = морфолил;
6г: R=H, R' = Bn;
6д: R=R' = 4-(2-метоксифенил)пиперазил;
6е: R=H, R' = 2-фурфурил

Схема

ениламида бензиловой кислоты 3 при действии концентрированной серной кислоты. При добавлении серной кислоты к уксуснокислому раствору соединения 3 наблюдалось появление красно-бурого окрашивания, которое исчезало через некоторое время. Об окончании реакции судили по

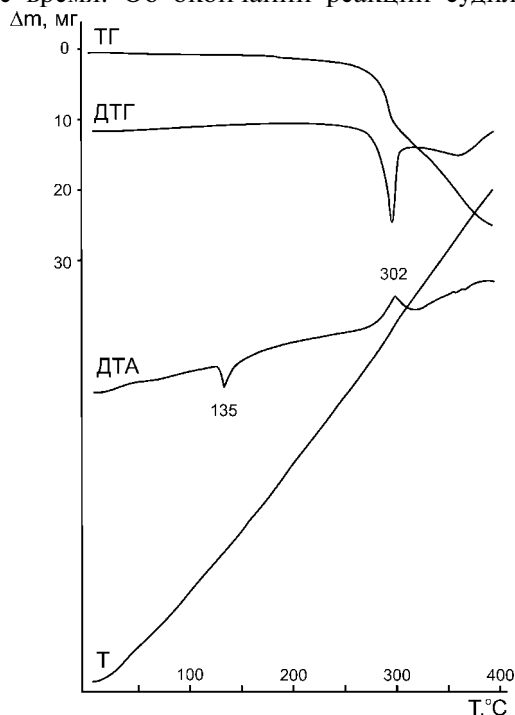


Рис. 1. Дериватограмма соединения 3:
 Т - кривая термического анализа;
 ДТА - кривая дифференциалнотермического анализа;
 ТГ - термогравиметрическая кривая;
 ДТГ - дифференциальная термогравиметрическая кривая. Навеска - 36 мг.

прекращению появления окрашивания после добавления очередной порции H_2SO_4 .

Общепринято, что циклизация амидов диарилгликолевых кислот в присутствии H_2SO_4 протекает по механизму S_E1 [1-3]. Для производных тиофена, вступающих в реакцию внутримолекулярной циклизации в условиях кислотного катализа, в литературе рассматриваются два механизма: S_E [7] и S_N [8]. Исследуя циклизацию N-(2-гидроксифенетил)-2-аминометилтиофена, авторы работы [8] предположили протекание реакции через стадию образования спиросоединения, дальнейшее превращение которого приводит к образованию двух продуктов циклизации. Однако подобное образование спироциклического состояния в нашем случае маловероятно из-за стерических затруднений. А тот факт, что циклизация соединения 3 сопровождается явлением ацидохромии и образованием одного продукта, дает основания предположить протекание реакции по механизму S_E1 . Появление окраски связано с образованием карбкатиона. Исчезновение окраски объясняется внутримолекулярной атакой, в результате которой расходуется карбкатион, что приводит к замещению атома водорода в тиофеновом кольце.

Строение соединения было доказано инструментальными методами (табл. 1, 2). В спектре ПМР соединения 3 (рис. 2) наблюдаются синглетный сигнал протонов $COOCH_3$ -группы при 3,78 м.д., сигналы протонов двух фенильных групп и OH -группы в области 7,32-7,47 м.д. в виде сильно перекрывающегося мультиплета, сигналы протонов в положении 4, 5 тиофенового кольца в виде двух дублетных сигналов в области 7,95-8,02 м.д. и синглетный сигнал протона NH -группы при

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг δ , м.д.			
	NH	4-Н (тиофен)	Н(аром)	Другие протоны
3	11,41 (1H; c; NH)	8,02 (1H; д)	7,32-7,47 (11H; м; 2Ph+OH) 7,95 (1H; д; 5-Н)	3,78 (3H; c; COOCH ₃)
4	11,50 (1H;c; NH)	7,92 (1H; c)	7,19-7,34 (10H; м; 2Ph)	3,78 (3H; c; COOCH ₃)
5	11,31 (1H; c; NH)	7,88 (1H; c)	7,18-7,38 (10H; м; 2Ph)	13,00 уш. (1H; c; COOH)
6а	11,50 (1H; c; NH лактам) 7,97 (1H;т;NH амид) *(NH имидазол)	7,72(1H; c)	7,54(1H;c;2'-H) 7,21-7,37 (10H; м; 2Ph) 6,84(1H;c;5'-H)	3,38 (2H; к; NHCH ₂ CH ₂) 2,72 (2H; т; NHCH ₂ CH ₂)
6б	11,25(1H; c; NH лактам) 10,78 (1H; c; NH индол) 7,98 (1H; т; NH амид)	7,72(1H; c)	7,19-7,39 (11H; м; 2Ph+2'-H) 7,55 (1H; д; 4'-H) 7,14 (1H; д; 7'-H) 7,04 (1H; т; 6'-H) 6,94 (1H; т; 5'-H)	3,48 (2H; к; NHCH ₂ CH ₂) 2,90 (2H; т; NHCH ₂ CH ₂)
6в	11,20 (1H; c; NH)	7,80 (1H; c)	7,21-7,34 (10H; м; 2Ph)	3,57 (8H; м; N(CH ₂ CH ₂) ₂ O)
6г	11,27(1H; c; NH лактам) 8,40(1H;т; NHCH ₂ Ph)	7,74 (1H; c)	7,20-7,32 (15H; м; 3Ph)	4,40 (2H; д; NHCH ₂ Ph)
6д	11,23 (1H; c)	7,79 (1H; c)	7,21-7,35 (10H; м; 2Ph) 6,90 (4H; м; 2-OCH ₃ Ph)	3,78 (3H; c; OCH ₃) 3,70 (2H; м; CONH(CH ₂ CH ₂) ₂ N) 2,95(2H; м; CONH(CH ₂ CH ₂) ₂ N)
6е	11,29 (1H; c; NH лактам) 8,34 (1H; т; NHCH ₂)	7,75(1H; c)	7,55 (1H; д;5'-H) 7,20-7,35 (10H; м; 2Ph) 6,38 (1H; т; 4'-H) 6,25 (1H; д; 3'-H)	4,40 (2H; д; NHCH ₂)

* Сигнал в спектре не наблюдается вследствие быстрого дейтерообмена.

11,41 м.д. Циклизация соединения 3 в соединении 4 приводит к изменению мультиплетности и количеству сигналов протонов, отнесенных к сигналам протонов тиофенового кольца: наблюдается синглетный сигнал при 7,92 м.д. Интегральная интенсивность семейства сигналов в области 7,19-

7,34 становится меньше примерно на единицу, что свидетельствует об исчезновении сигнала OH-группы в спектре (рис. 3).

Сигнал валентных колебаний OH-группы для соединения 3 проявляется при 3649 см⁻¹ и исчезает в ИК-спектре соединения 4. Частота валент-

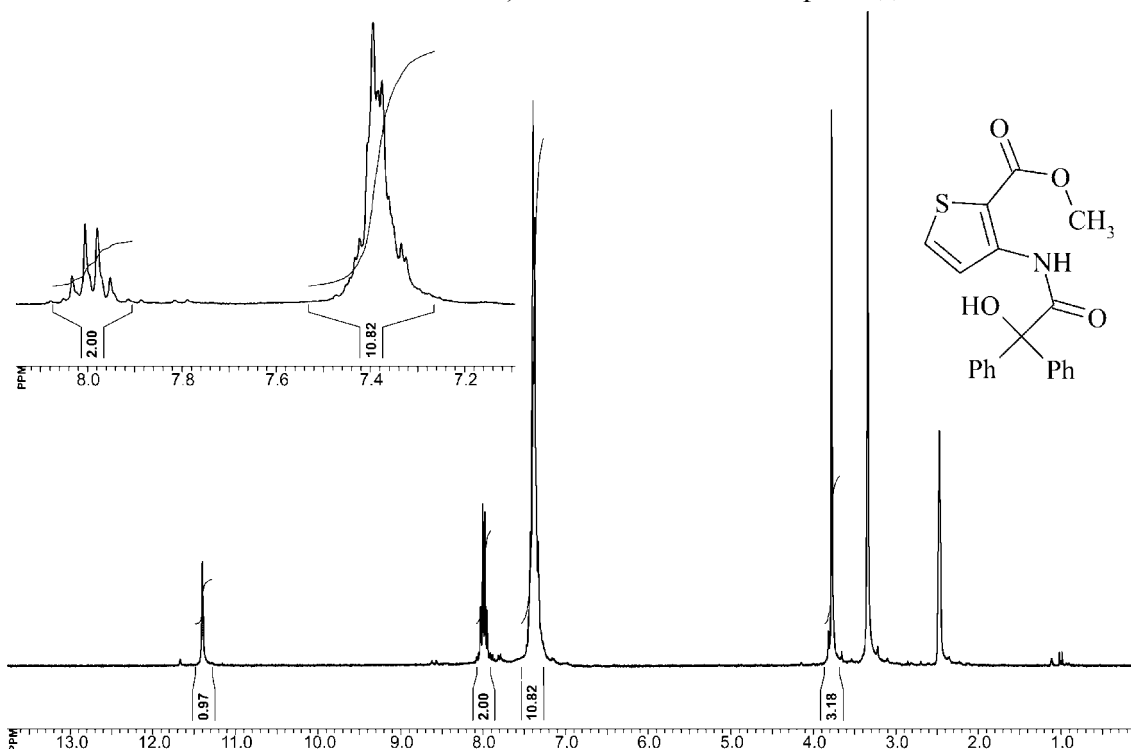


Рис. 2. ПМР-спектр 2-карбметокси-3-тиениламида бензиловой кислоты (3).

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т _{пл.}	ИК-спектр (KBr) см ⁻¹ (отношение)					
			νN-H	νO-H	νC-H (аром.)	νC-H (алиф.)	νC=O	νC=C
3	62	132-5	3276	3649	3130 3099	2996 2947	1692 1679	1562
4	90	262-5	3164	-	3089 3051	2949	1731 1703	1610
5	83	269-270	3177	3413	3089	-	1728 1662	1606
6a	78	237-240	3256	-	3097 3054	2913 2844 2696	1706 1626	1573
6б	80	204-207	3403 (индол) 3333 (амид) 3203 (лактам)	-	3085 3057	2948 2877 2843	1731 1623	1535
6в	78	194-196	3277	-	3076	2968 2899 2858	1733 1611	1578
6г	85	215-216	3378 (амид) 3217 (лактам)	-	3057 3030	2985 2919	1732 1634	1612
6д	86	165-167	3412	-	3085	2957 2933 2911 2832	1741 1719	1618
6е	76	229-230	3423 3388 3346	-	3139 3084 3058	2858	1724 1633	-

ных колебаний C=O-группы (1731 см⁻¹) несколько увеличивается по сравнению с частотой колебаний C=O амидной группы в соединении 3 (1679 см⁻¹), что объясняется образованием пятичленного лактамного кольца [9].

Таким образом, нами был синтезирован метиловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1H-тиено-[3,4-b]пиррол-6-карбоновой кислоты 4. Поскольку полученное соединение содержит в своей структуре функциональную группу, способную к

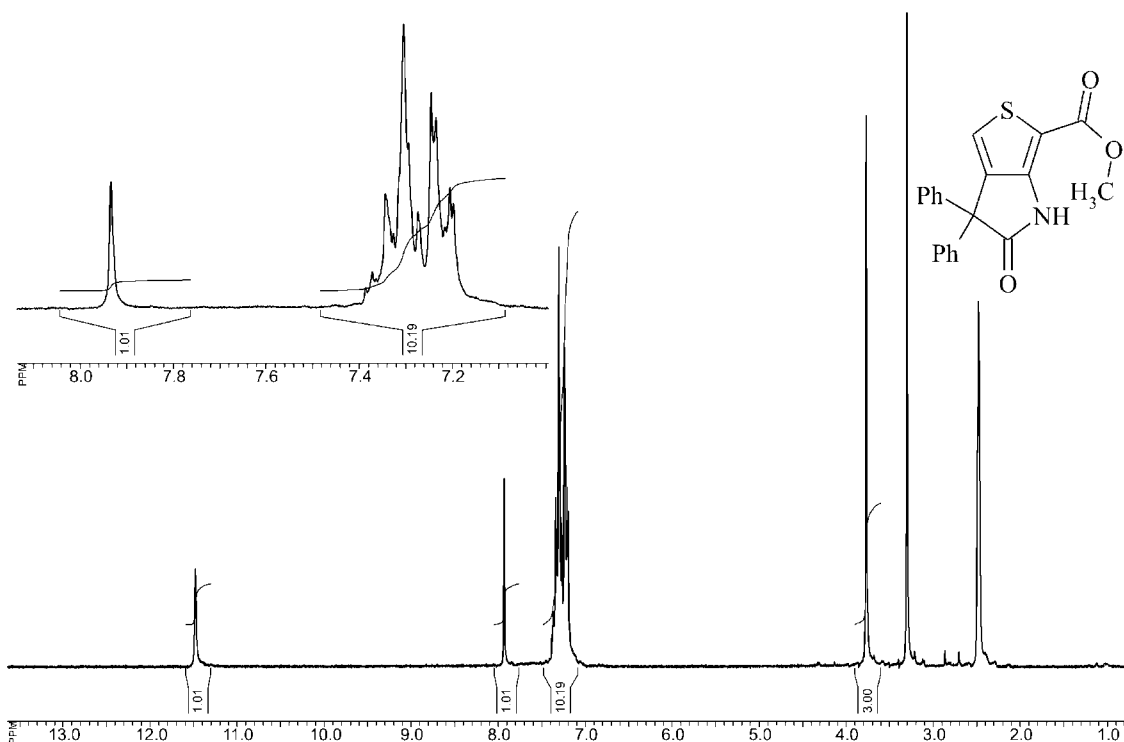


Рис. 3. ПМР-спектр метилового эфира 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1H-тиено-[3,4-b]пиррол-6-карбоновой кислоты (4).

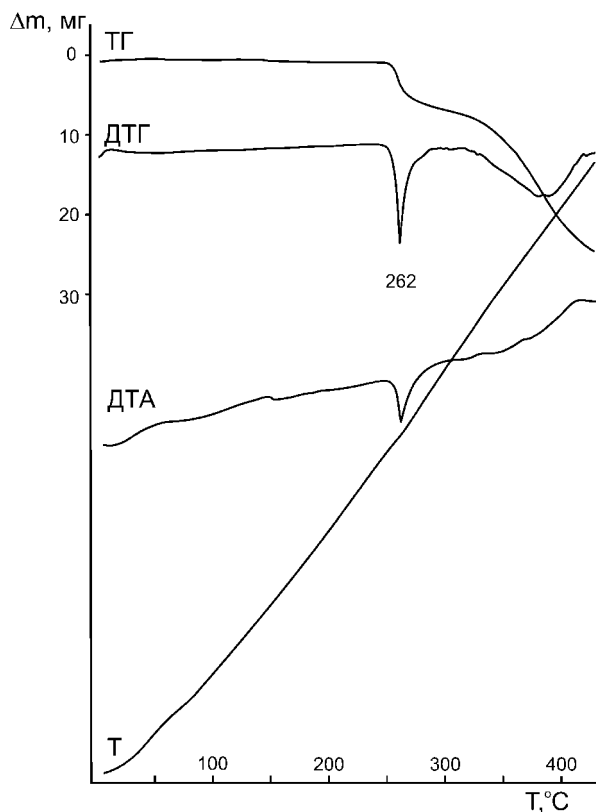


Рис. 4. Дериватограмма соединения 5:
 Т - кривая термического анализа;
 ДТА - кривая дифференциально-термического анализа;
 ТГ - термогравиметрическая кривая;
 ДТГ - дифференциальная термогравиметрическая кривая. Навеска - 36 мг.

дальнейшей модификации, представляло интерес изучить реакционную способность и получить серию производных на его основе.

Щелочным гидролизом эфира 4 была получена 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновая кислота 5. Таким образом, показано, что синтезированный нами конденсированный гетероцикл является устойчивым к действию щелочи. Полученное соединение представляет собой бесцветное мелкокристаллическое вещество, нерастворимое в воде, растворимое в дioxане, уксусной кислоте, растворе щелочи.

В спектре ПМР полученной кислоты 5 наблюдаются набор сигналов ароматических протонов, сигнал протона NH-группы и уширенный сигнал протона COOH-группы (табл. 1). ИК-спектр полученного соединения характеризуется наличием полос валентных колебаний C=O, C=C, C-H связей (табл. 2). В отличие от спектра соединения 4 появляется полоса колебаний OH-группы и исчезают полосы колебаний алифатических CH-связей.

Как и для исходного вещества 3, проведено термогравиметрическое исследование синтезированной кислоты 5. Как видно из рис. 4, соединение 5 оказалось термостабильным вплоть до температуры 262°C. При этой температуре происходит эндотермический эффект, сопровождающийся изменением массы. С увеличением температу-

ры происходит дальнейшая потеря массы соединения.

Наиболее распространенным решением модификации карбоксильной группы является синтез амидов. Выбор амидов как объектов синтеза новых биологически активных веществ обусловлен тем, что среди амидов кислот одного и того же строения часто встречаются соединения, проявляющие различное биологическое действие [4, 5]. Кроме того, амиды из всех функциональных производных карбоновых кислот наиболее устойчивы к гидролизу, чем, по-видимому, объясняется их достаточная распространенность среди природных биологически активных веществ.

В работе [1] амиды синтезировались действием хлорангидрида 3,3-дифенил-2-оксоиндолинкарбоновой кислоты на амины или аминлизом сложных эфиров этой кислоты. Нами для синтеза амидов был использован метод, основанный на получении имидазолиламида кислоты с помощью карбонилдиимидазола [10, 11]. Этот метод позволяет получать амиды кислот с высокими выходами в довольно мягких условиях, исходя из карбоновых кислот, и с успехом используется в комбинаторной химии [10]. Для этого нами был получен имидазолид 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты, воздействием на который первичными или вторичными аминами были получены замещенные амиды ба-е. Строение полученных соединений было доказано инструментальными методами. В спектрах ПМР соединений ба-е наблюдаются сигналы ароматических протонов двух фенильных радикалов в области 7,19-7,37 м.д., отдельно отстоящий синглетный сигнал протона в положении 4 конденсированного гетероцикла в области 7,72-7,80 м.д., синглетный сигнал протона NH-группы лактамного цикла в области 11,20 м.д. и набор сигналов, соответствующий заместителю в амидном фрагменте (табл. 1). Для монозамещенных амидов (ба, бб, бг, бе) наблюдаются сигналы протонов амидной группы в области 7,97-8,40 м.д. соответствующей окружению мультиплетности. В ИК-спектрах полученных соединений проявляются полосы валентных колебаний ароматических C=C, C-N связей, N-H связей лактамного цикла, двух полос колебаний C=O связей, причем более высокочастотная полоса отнесена к колебаниям лактамного фрагмента. В спектрах монозамещенных амидов (ба, бб, бг, бе) появляются новые полосы валентных колебаний N-H связей амидного фрагмента (табл. 2).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП (М). Спектры ПМР синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота — 200 МГц, растворитель — DMSO-D₆, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы на приборе Bruker Tensor 27 в

таблетках КВг, концентрация вещества 1%. Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Паулик Эрдей Q-1000. Навеска исследуемого вещества составляла 36 мг, скорость нагрева — 5°/мин от 25 до 400°С. Измерение проводилось в воздушной среде в керамических тиглях. Эталонном служил прокаленный порошок оксида алюминия Al₂O₃, полученный из монокристалла. Чувствительность измерения: ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т — 2°/мм.

В работе был использован коммерчески доступный метил-3-аминотиофен-2-карбоксилат (1) фирмы "Acros". Синтез хлорангидрида дифенилхлоруксусной (2) кислоты был осуществлен по методике, описанной в работе [12].

2-Карбометокси-3-тиениламид бензиловой кислоты (3).

К раствору 15,7 г (0,1 Моль) метил-3-аминотиофен-2-карбоксилата в 50 мл уксусной кислоты добавляют 14,06 мл (0,1 Моль) триэтиламина и 26,5 г (0,1 Моль) хлорангидрида дифенилхлоруксусной кислоты, выдерживают 30 мин, нагревают до кипения, охлаждают, прибавляют 2 мл 5% раствора NaOH и вновь доводят до кипения; затем прибавляют 20 мл воды и оставляют для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из метанола. Выход — 23,7 г (62%).

Метилловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-в]пиррол-6-карбоновой кислоты (4).

К раствору 7,3 г (3) в 250 мл уксусной кислоты, нагретому до 70°С, прибавляют при перемешивании небольшими порциями концентрированную серную кислоту до прекращения появления окрашивания (около 130 мл). Раствор оставляют остывать до комнатной температуры, выливают на 2 л

воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход — 6,0 г (90%).

2-Оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-в]пиррол-6-карбоновая кислота (5).

К раствору 6,0 г (0,017 Моль) (4) в 50 мл диоксана добавляют раствор 2,15 г NaOH в 10 мл воды. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч, охлаждают и подкисляют разбавленной HCl до pH=3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из уксусной кислоты. Выход — 4,78 г (83%).

Общая методика получения амидов 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-в]пиррол-6-карбоновой кислоты (6а-е).

Смесь 0,5 г (5) (0,0015 Моль), 0,27 г (0,00165 Моль) карбонилдиимидазола нагревают в 2 мл сухого диоксана 2 ч при температуре 80-90°С. К реакционной смеси добавляют 0,0018 Моль соответствующего амина и продолжают нагревать при той же температуре 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой до 25 мл. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из спирта.

Выводы

1. Ацидохромной циклоконденсацией получен метиловый эфир 2-оксо 3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-в]пиррол-6-карбоновой кислоты. Высказаны предположения о механизме реакции. Установлено, что реакция конденсации в условиях термолитиза не происходит.

2. На основе синтезированного метилового эфира 2-оксо 3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-в]пиррол-6-карбоновой кислоты получен ряд функциональных производных, изучены их химические свойства. Строение синтезированных веществ доказано инструментальными методами.

Литература

1. Болотов В.В., Петюнин П.А., Друговина В.В., Березнякова А.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1980. — №12. — С. 39-42.
2. Петюнин П.А. // *ЖОХ.* — 1952. — Т.2, вып. 4. — С. 697-699.
3. Петюнин П.А., Солдатова А.Ф. // *ХГС.* — 1965. — №2. — С. 261-264.
4. Ковтуненко В.О. *Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему.* — К.: Ірпінь, 1997. — 463 с.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т.* — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 1152 с.
6. Уэндландт У. *Термические методы анализа.* — М.: Мир, 1978. — С. 528.
7. Barker J.M., Huddleston P.R., Jones Arwel W. // *Chem. Res.* — 1980. — №1. — P. 101-112.
8. Charles Mackay, Roger D. Waigh // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982. — P. 793-794.
9. Беллами Л. *Инфракрасные спектры сложных молекул.* — М.: Изд-во иностр. лит., 1963. — 592 с.
10. Коваленко С.Н., Друшляк А.Г., Черных В.П. *Основы комбинаторной органической химии.* — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 108 с.
11. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза. В 4-х т. Т. 2.* — М.: Мир, 1970. — С. 119-121.
12. Stevens S.L., French J.C. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75, №3. — P. 657-660.

Надійшла до редакції 08.02.2007 р.