

УДК 54.057: 547.7: 547.743.1

ДИМЕРИЗАЦИЯ N-АРИЛТЕТРАМОВЫХ КИСЛОТ И ИХ 3-КАРБЭТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

В.А.Зубков, О.В.Кизь, С.Г.Таран, И.С.Гриценко

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

Ключевые слова: пирролидин-2,4-дион; N-арилтетрамовая кислота; димеризация

Синтезированы новые производные тетрамовой кислоты — этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновых кислот. Показано, что гидролиз этих соединений приводит к димеризации пирролидин-2,4-дионов с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']бипирролил-2,5'-дионов.

DIMERIZATION OF THE N-ARYLTETRAMIC ACIDS AND THEIR 3-CARBETHOXY DERIVATIVES

V.A.Zubkov, O.V.Kiz, S.G.Taran, I.S.Gritsenko

New derivatives of the tetramic acid — the ethyl esters of 4-hydroxy-2-oxo-1-aryl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-carboxylic acids have been synthesized. It has been shown that hydrolysis of these compounds yields the dimerization of pyrrolidine-2,4-diones forming 4-hydroxy-1,1'-diaryl-1,5,1',2'-tetrahydro[3,3']bipyrrolyl-2,5'-diones.

ДИМЕРИЗАЦІЯ N-АРИЛТЕТРАМОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ 3-КАРБЕТОКСИПОХІДНИХ

В.О.Зубков, О.В.Кизь, С.Г.Таран, І.С.Гриценко

Синтезовано нові похідні тетрамової кислоти — етилові ефіри 4-гідрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигідро-1H-піроло-3-карбонових кислот. Показано, що гідроліз цих сполук приводить до димеризації піролідин-2,4-діонів з утворенням 4-гідрокси-1,1'-діарил-1,5,1',2'-тетрагідро-[3,3']біпіроліл-2,5'-діонів.

Азотсодержащие гетероциклы являются структурным фрагментом многих природных соединений, обладающих широчайшим спектром биологического действия. Достаточно значимо среди них представлены производные пиррола, в том числе пирролидин-2,4-дионы (тетрамовые кислоты), хорошо известные как соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, цитотоксическую и другие виды биологической активности [1]. Одним из первых предложенных способов получения 3-замещенных тетрамовых кислот является синтез Ласеу, который представляет собой внутримолекулярную циклизацию N-ацил- α -аминокислот по Дикману [2]. Этот метод до сих пор не утратил свою практическую значимость и широко используется в препаративных и комбинаторных синтезах различных производных тетрамовых кислот [3, 4]. Поэтому для получения мало-

изученных (как это следует из анализа литературных данных) N-арилтетрамовых кислот мы остановились на этом хорошо зарекомендовавшем себя способе.

Синтез этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновых кислот (3а, б) был осуществлен, исходя из этиловых эфиров N-арилглицинов (1а, б). Ацильные производные 2а, б, полученные при взаимодействии эфиров 1а, б с этоксималонилхлоридом, без дополнительной очистки были подвергнуты циклизации по Дикману, в результате чего были выделены целевые соединения 3а,б (схема 1).

Возможность дальнейшей модификации структуры N-арилтетрамовых кислот с участием метиленовой группы в положении 3 пирролидинового кольца побудила нас предпринять попытку гидролизовать эфиры 3а, б с последующим декарбок-

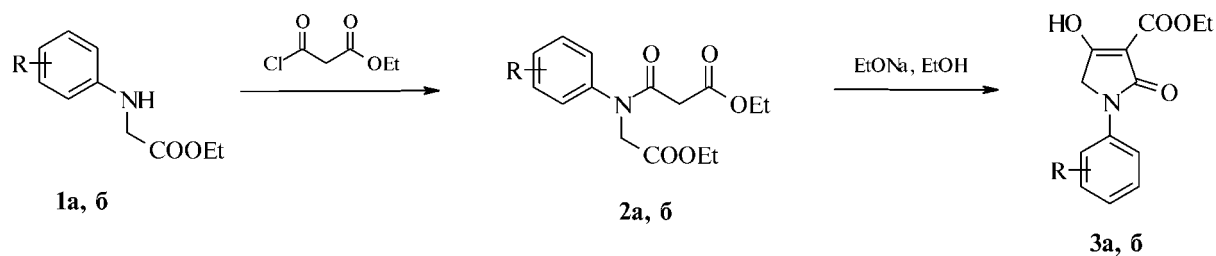
1-3: R = H(a); R = 4-CH₃ (б)

Схема 1

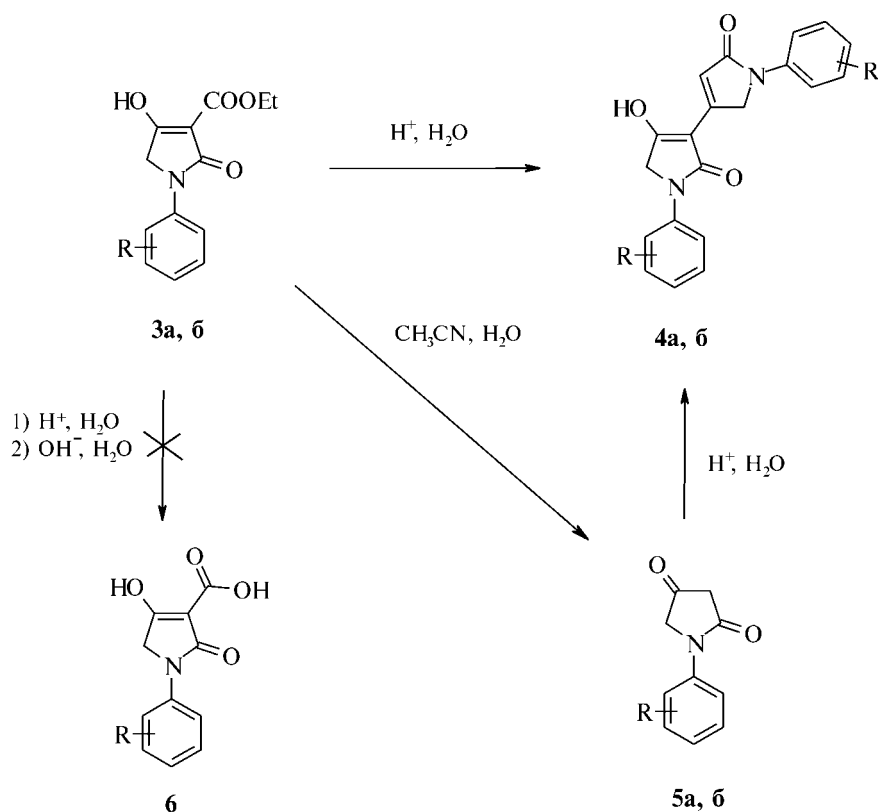


Схема 2

лированием ожидаемых кислот 6 (схема 2). Однако длительное кипячение эфира 3а в 1М водных растворах NaOH и KOH, а также в водных растворах щелочей с добавлением полярных органических растворителей не привело к ожидаемому результату. В случае кислотного гидролиза наблюдалась противоположная картина — при нагревании эфира 3а в присутствии разведенной HCl практически сразу же из реакционной среды выпадал осадок, который плохо растворяется в большинстве органических растворителей и имеет высокую температуру плавления. Интересно, что аналогичное соединение было получено также при попытке перекристаллизовать эфир 3а из водного этанола.

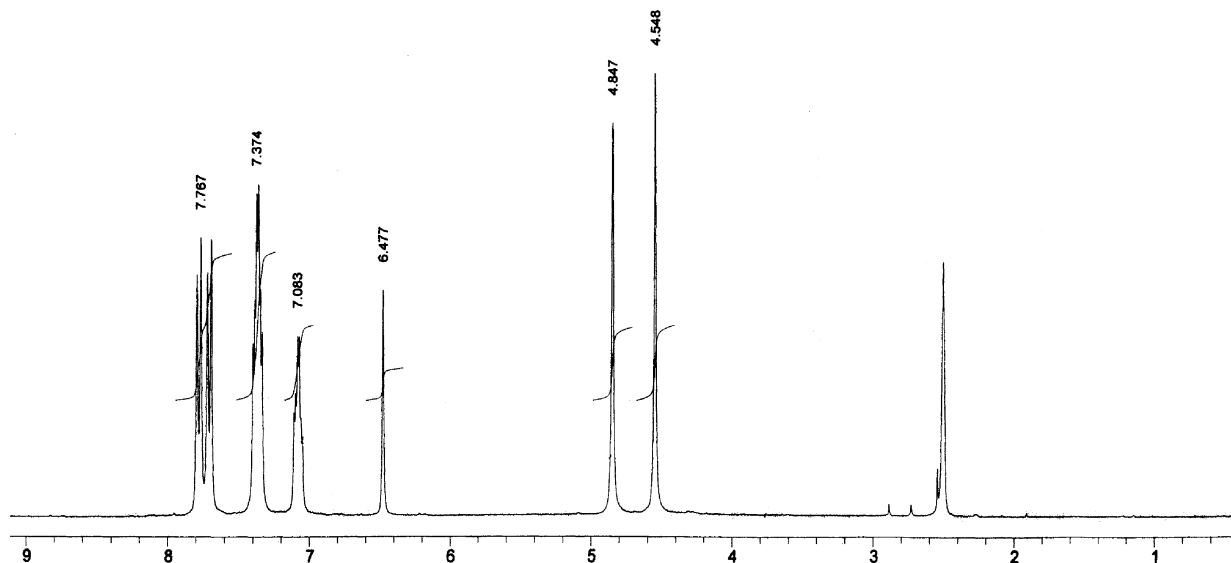
Для установления структуры полученного соединения был применен комплекс инструментальных методов анализа. Так, молекулярный ион продукта кислотного гидролиза этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновой кислоты (3а) имеет массу 332, что указывает на более глубокие процессы, чем гидролиз сложноэфирной группы. Спектры ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C (рис. 1, 2) также свидетельствуют о том, что реакция не останавливается на стадии гидролиза, и в дальнейших превращениях участвуют, как минимум, две молекулы тетрамовой кислоты. В спектре ЯМР 1H отчетливо видно наличие двух метиленовых групп при 4,85 м.д. и 4,55 м.д., десяти ароматических протонов двух фенильных радикалов, а также наблюдается син-

глетный сигнал протона, находящегося у атома углерода в sp^2 -гибридизации — 6,48 м.д.

Из спектрограммы ЯМР ^{13}C этого же соединения (рис. 2) следует, что в его структуре присутствуют или три карбонильных атома углерода, или же углеродные атомы фенольного гидроксила — сигналы при 172,88 м.д.; 170,33 м.д. и 168,40 м.д.

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что в условиях кислотного гидролиза этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновой кислоты (3а) подвергается димеризации с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']бипирролоил-2,5'-диона (4а). Предложенная структура 4а полностью согласуется с данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Интересно, что согласно литературным источникам, нагревание в воде эфиров N-незамещенных пирролидин-2,4-дион-3-карбоновых кислот приводило к их декарбалкоксилированию, а в качестве побочного выделяли продукт самоконденсации аналогичной структуры [5, 6]. Как показали наши исследования, в случае введения в пирролидиновую структуру N-арильного радикала были получены исключительно димеры 4 а,б.

Для выяснения роли электроноакцепторной карбэтоксигруппы в положении 3 пирролидинового цикла в процессе димеризации мы провели эксперимент с участием 3-незамещенных N-арилтетрамовых кислот 5а, б, которые были получены по методам Y.Isowa и В.Г.Граника [6, 7]. При

Рис. 1. ЯМР ^1H спектр соединения 4а.

непродолжительном кипячении в водно-спиртовой среде кислот 5а, б как в присутствии, так и в отсутствии минеральных кислот также были выделены димеры 4а, б с количественными выходами (схема 2). Таким образом, можно утверждать, что присутствие карбэтоксигруппы в положении 3 не является определяющим фактором димеризации N-арилтетраамовых кислот, которую можно рассматривать как частный случай кислотно-катализируемой альдольно-кетоновой конденсации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений записаны на приборе Varian VXR-300, рабочая частота 300 МГц для ЯМР ^1H и 75.4 МГц для ЯМР ^{13}C , внутренний стандарт TMS.

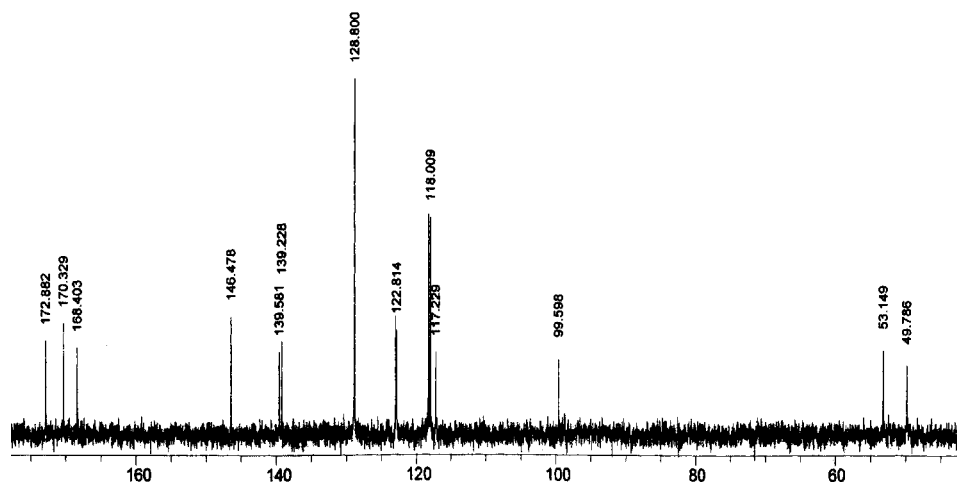
Общая методика получения этиловых эфиров N-этоксикарбонилметил-N-арил-малонаминовых кислот (2а, б)

0,02 Моль соответствующего N-арилглицина растворяют в 50 мл хлороформа, добавляют 0,02 Моль

триэтиламина и при охлаждении на ледяной бане прикапывают раствор 0,025 Моль этоксималонилхлорида в 50 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживают в течение нескольких часов при комнатной температуре, затем прибавляют 200 мл воды и подкисляют разбавленной HCl до pH 3-4. Хлороформный слой отделяют, высушивают над безводным Na_2SO_4 и отгоняют хлороформ при пониженном давлении. Полученный сиропобразный остаток без дальнейшей очистки используют в следующей стадии синтеза.

Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3а)

Этиловый эфир N-этоксикарбонилметил-N-фенилмалонаминовой кислоты (2а), полученный в предыдущем опыте, растворяют в 25 мл абсолютного этанола. К полученному раствору прибавляют раствор этанолята натрия (приготовленного из 0,5 г Na в 25 мл абсолютного этанола) и реакционную смесь кипятят в течение 1 часа с обратным холодильником. Далее смесь охлаждают, подкис-

Рис. 2. ЯМР ^{13}C спектр соединения 4а.

ляют конц. HCl и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 68% (в пересчете на N-фенилглицин (1a)). Т.пл. — 172-174°C (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.64 (2H, д, H_{аром.}); 7.33 (2H, т, H_{аром.}); 7.04 (1H, т, H_{аром.}); 4.45 (2H, с, CH₂); 4.16 (2H, к, CH₂CH₃); 1.22 (3H, т, CH₂CH₃). Протон OH группы находится в дейтеробмене.

Соединение (36) получено аналогично. Выход — 60% (в пересчете на N-(п-толил)глицин (16)). Т.пл. — 230°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.51 (2H, д, H_{аром.}); 7.16 (2H, д, H_{аром.}); 4.43 (2H, с, CH₂); 4.16 (2H, к, CH₂CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 1.23 (3H, т, CH₂CH₃). Протон OH группы находится в дейтеробмене.

4-Гидрокси-1,1'-дифенил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']дипирролил-2,5'-дион (4a). Метод А: 0,005 Моль этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) кипятят в 50 мл 70% этанола в присутствии 1 мл конц. HCl. Через 10 мин реакционную массу охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 89%. Т.пл. >300°C (из ДМФА).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 332 [M]⁺ (24), 255 (10), 226 (35), 211 (80), 209 (100), 198 (81), 181 (42), 170 (30), 154 (14), 143 (39), 130 (18), 106 (20).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.77 (4H, м, H_{аром.}); 7.37 (4H, м, H_{аром.}); 7.08 (2H, м, H_{аром.}); 6.48 (1H, с, -CH=); 4.85 (2H, с, CH₂); 4.55 (2H, с, CH₂).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D₆) δ , м. д.: 172.88 (>C = O); 170.33 (>C=O); 168.40 (=C-OH); 146.48 (>C = пиррола); 139,58 (>C = фенила); 139,23 (>C = фенила); 128,80 (-CH = фенила); 122,96 (-CH = фенила); 122,81 (-CH = фенила); 118,24 (-CH = фенила); 118,01 (-CH = фенила); 117,23 (-CH = пиррола); 99.60 (>C = пиррола); 53.15 (-CH₂-); 49.79 (-CH₂-).

Литература

1. Brodyck J., Royles L. // *Chem. Rev.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1981-2001.
2. Lacey R.N. // *J. Chem. Soc.* — 1954. — P. 850-854.
3. Simon M.J., Jonathan E.U., Marcel K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 5932-5941.
4. Пат. 5874589 (США), МПК С 07 D 211/40, С 07 D 207/00. *Methods for synthesizing diverse collections of tetramic acids and derivatives thereof* / A.David Campbell, Todd T. Romoff. — №896799; Заявл.: 18.07.1997. Оpubл.: 23.02.1999 НКИ 548/540; 546/220; 548/539.— 13.
5. Mulholland T.P.C., Foster R., Haydock D.B. // *J. Chem. Soc. — Perk. Trans. 1.* — 1972. — P. 2121-2128.
6. Isowa Y., Ohta M. // *Bull. Chem. Soc.* — 1962. — Vol. 35. — P. 1941-1944.
7. Пат. 2223266 С1 Росс. Федерация, МПК С 07 D 207/44, А 61 К 31/4015, А 61 Р 25/08. *Способ получения противосудорожного средства "Бепродон" / В.Г.Граник, И.К.Сорокина, О.Б.Романова. Россия.* — №2003108287/15; Заявл.: 26.03.2003. Оpubл.: 10.02.2004. — Бюл. №4. — 11 с.

Надійшла до редакції 12.08.2007 р.

Метод Б: 0,01 Моль 1-фенил-пирролидин-2,4-диона (5a) кипятят в 50 мл 70% этанола в присутствии 1 мл конц. HCl. Через 10 мин реакционную массу охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 85%. Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с веществом, полученным по методу А.

Соединение 4б получено аналогично: Выход — 75%. Т.пл. >300°C (из ДМФА).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.63 (2H, д, H_{аром.}); 7.56 (2H, д, H_{аром.}); 7.17 (4H, м, H_{аром.}); 6.45 (1H, с, -CH=); 4.79 (2H, с, CH₂); 4.49 (2H, с, CH₂); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃).

1-Фенил-пирролидин-2,4-дион (5a). 0,005 Моль этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) кипятят в 1 л ацетонитрила, к которому добавлен 1 мл воды, в течение 2 часов. Растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса до объема 100 мл. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 54%. Т.пл. — 189-191°C (из лед. уксусной кислоты) Спектр ЯМР ^1H (хлороформ-D₆) δ , м. д.: 7.62 (2H, м, H_{аром.}); 7.43 (2H, м, H_{аром.}); 7.23 (1H, м, H_{аром.}); 4.34 (2H, т, CH₂); 3.32 (2H, т, CH₂).

Соединение 5б получено аналогично; выход — 52% Т.пл. — 244-246°C (из лед. уксусной кислоты).

Выводы

1. Путём внутримолекулярной конденсации этиловых эфиров N-этоксикарбонилметил-N-арилмалонаминовых кислот по Дикману осуществлен синтез этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновых кислот.

2. Показано, что в условиях кислотного гидролиза этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновых кислот подвергаются димеризации с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']дипирролил-2,5'-диононов.