

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 5-АРИЛ-4-(4-ГАЛОГЕНАРОИЛ)-3-ГИДРОКСИ-1-ЦИАНОМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2020 г. В. Л. Гейн^{a,*}, Е. В. Пастухова^a, А. Н. Король^a, Н. В. Дозморова^a, Э. В. Воронина^{a,b}

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский институт, филиал Российского экономического университета имени Г. В. Плеханова, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 июня 2020 г.

После доработки 29 июня 2020 г.

Принято к печати 7 июля 2020 г.

Трехкомпонентной реакцией метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-аминоацетонитрилсульфата в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного ацетата натрия синтезированы 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны. Показана возможность их взаимодействия с *n*-толуидином и гидразингидратом.

Ключевые слова: 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны, 2-аминоацетонитрилсульфат, тетрагидропиррол-2,3-дионы, трехкомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0044460X20120021

Замещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны являются пятичленными азотсодержащими гетероциклическими соединениями, которые входят в структуру ряда биологически активных веществ и лекарственных препаратов, что обуславливает их интерес для медицины и фармации [1, 2].

Для органической химии они интересны тем, что легко вступают в реакции с различными нуклеофильными реагентами благодаря наличию двух карбонильных групп в положении 3 гетероцикла и боковой цепи в положении 4, что позволяет формировать различные гетероциклические конденсированные системы [1, 2].

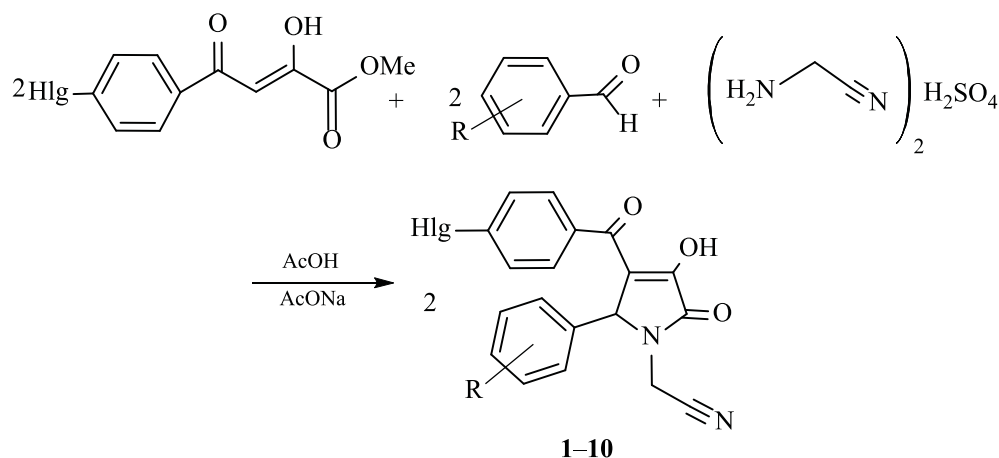
Ранее было установлено, что заместитель в положении 1 гетероцикла значительно влияет на биологическую активность и химические свойства 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [1, 3].

Известно, что цианогруппа входит в состав ряда используемых в настоящее время лекарственных средств [4]. Поэтому представляло интерес ввести в первое положение гетероцикла цианометильную группу и в дальнейшем оценить ее влияние на химические свойства и биологическую активность

новых соединений. Ранее в литературе было описано получение 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов [5]. С целью оценки влияния галогена в *n*-положении метилового эфира ароилпировиноградной кислоты на протекание реакции и биологическую активность полученных соединений нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира *n*-галогенбензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-аминоацетонитрилсульфата. Данная реакция протекает при кратковременном нагревании эквимолярного количества реагентов в присутствии безводного ацетата натрия в среде ледяной уксусной кислоты с образованием 5-арил-4-(4-галогенароил)-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов **1–10** (схема 1).

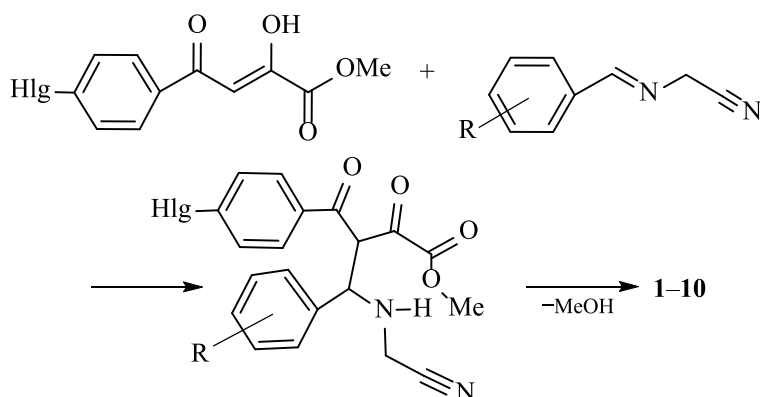
2-Аминоацетонитрил, который в свободном виде в обычных условиях не существует, был получен известной реакцией 2-аминоацетонитрилсульфатата с безводным ацетатом натрия в уксуснокислой среде непосредственно в ходе реакции. Предположительно, реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа, по двойной связи которого присоединяется исход-

Схема 1.



Hlg = Br, R = H (1), 4-MeO (2), 4-EtO (3), 4-HO-3-EtO (4); Hlg = Cl, R = H (5), 4-MeO (6), 4-EtO (7); Hlg = F, R = H (8), 4-MeO (9), 4-EtO (10).

Схема 2.



ный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-арил-4-амино-2-оксобутановой кислоты в соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1–10** (схема 2).

Полученные соединения **1–10** представляют собой кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этаноле и ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде. В ИК спектрах соединений **1–10** наблюдаются полосы поглощения лактамной карбонильной группы при 1696–1664 см⁻¹ и интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3200–3040 см⁻¹. Полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи наблюдается при 1632–1604 см⁻¹.

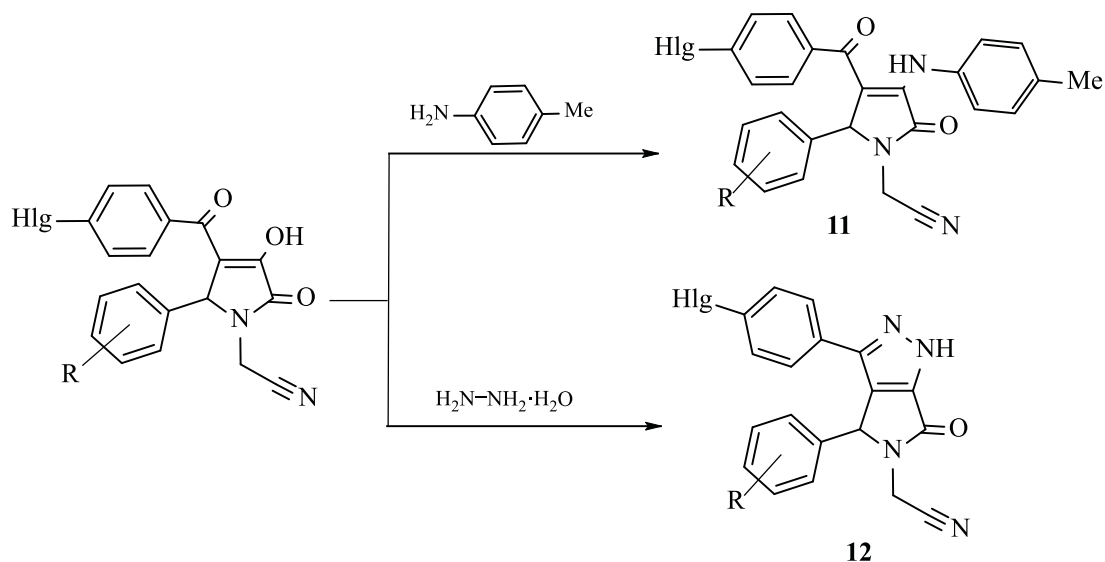
Следует отметить, что нам не удалось обнаружить полосу поглощения группы C≡N в ИК спектрах соединений **1–10**. По-видимому, это объясняется тем, что введение в молекулу кислород-

содержащей группы приводит к значительному уменьшению интенсивности полосы поглощения C≡N [6], причем влияние этой группы больше тогда, когда она присоединена к тому же атому углерода, что и нитрил, и может быть вообще неразличима.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1–10** присутствуют сигналы ароматических протонов (6.35–8.46 м. д.), характерный синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла (5.36–5.69 м. д.), два дублета протонов цианометильной группы у атома азота гетероцикла (3.96–4.54 м. д., *J* 16.7–18.6 Гц) и сигнал протона ОН-группы в положении 3 гетероцикла (11.98–12.31 м. д.). Сигнал протона ОН-группы в положении 3 гетероцикла в спектрах соединений **1–10** сильно уширен вследствие интенсивного обмена [2].

С целью изучения химических свойств и расширения ряда соединений **1–10** мы исследовали

Схема 3.



Hlg = Cl, R = H (**11**); Hlg = Br, R = H (**12**).

их реакции с *n*-толуидином и гидразингидратом [7, 8]. При изучении реакции соединения **5** с *n*-толуидином было установлено, что при кипячении эквимольных количеств 5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-она и *n*-толуидина в уксусной кислоте в течение 2 ч образуется 5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-(4-метилфениламино)-1-цианометил-3-пирролин-2-он **11** (схема 3). Структура соединения **11** подтверждена данными ЯМР ^1H .

В спектрах ЯМР ^1H соединения **11** присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.78–7.33 м. д., синглет метинового протона при атоме C⁵ в области 5.64 м. д., два дублета протонов метиленовой группы в положении α цианометильного заместителя при 4.20, 4.24 м. д. (C^αH_AH_B) и 4.48, 4.53 м. д. (C^αH_AH_B). Сигнал протона NH-группы аминотолильного заместителя в положении 3 гетероцикла находится в области 9.04 м. д., а синглет протонов *n*-метильной группы – при 1.92 м. д.

5-Арил-4-(4-галогенароил)-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны имеют в своей структуре два реакционных центра в положениях 3 и 4 пиррольного гетероцикла, что позволяет, при взаимодействии данных соединений с таким бинуклеофильным реагентом, как гидразингидрат, получать конденсированную гетероциклическую систему [8]. Так, при кипячении 5-фенил-4-бромбензоил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-она

1 и гидразингидрата в ледяной уксусной кислоте был получен 6-*n*-бромфенил-5-фенил-4-цианометил-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-он **12** (схема 3).

Структура соединения **12** подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^1H соединения **12** присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7.26–7.54 м. д., синглет NH-протона при 13.88–13.96 м. д., синглет метинового протона при атоме C⁵ в области 6.0 м. д., два дублета протонов метиленовой группы в положении α цианометильного заместителя при 4.56, 4.52 м. д. (C^αH_AH_B) и 4.20, 4.15 м. д. (C^αH_AH_B).

Таким образом, введение галогена в *n*-положение метилового эфира ароилпировиноградной кислоты не оказывает существенного влияния на образование конденсированной гетероциклической системы и реакционную способность карбонильной группы в положении 3 гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС.

Общая методика получения соединений 1–10. К раствору 0.05 моль аминацетонитрил-гидросульфата в уксусной кислоте прибавляли 0.1 моль ацетата натрия, смесь перемешивали

до полного растворения. Далее добавляли смесь 0.1 моль ароматического альдегида и 0.01 моль метилового эфира 4-ароилпировиноградной кислоты в диоксане. Полученную смесь нагревали до растворения компонентов и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из этанола.

4-Бромбензоил-3-гидрокси-5-фенил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (1). Выход 77%, т. пл. 252–256°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (ОН), 1698 (CON), 1638 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.36 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.21 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.43 с (1H, C^5H), 7.27–7.55 м (9H, CH_Ar), 11.62 с (1H, ОН). Найдено, %: С 57.45; Н 3.30; N 7.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.15; Н 3.00; N 6.75.

4-Бромбензоил-3-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (2). Выход 59%, т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3176 (ОН), 1698 (CON), 1638 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.66 с (3H, OCH_3), 4.33 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.7$ Гц), 4.19 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.37 с (1H, C^5H), 6.75–7.55 м (8H, CH_Ar), 12.15 с (1H, ОН). Найдено, %: С 56.22; Н 3.54; N 6.56. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.92; Н 3.24; N 6.26.

4-Бромбензоил-3-гидрокси-1-цианометил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (3). Выход 64%, т. пл. 230–234°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3180 (ОН), 1698 (CON), 1638 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 т (5H, OCH_2CH_3), 3.96 к (5H, OCH_2CH_3), 4.33 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.6$ Гц), 4.19 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 16.7$ Гц), 5.37 с (1H, C^5H), 6.75–7.56 м (8H, CH_Ar), 12.09 с (1H, ОН). Найдено, %: С 57.16; Н 3.88; N 6.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.86; Н 3.58; N 6.05.

4-Бромбензоил-3-гидрокси-5-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (4). Выход 70%, т. пл. 239–242°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3054 (ОН), 1712 (CON), 1632 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.32 д ($\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.21 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.33 с (1H, C^5H), 6.69–7.58 м (7H, CH_Ar), 11.40 с (1H, ОН). Найдено, %: С 55.16; Н 3.75; N 6.13. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.86; Н 3.45; N 5.83.

3-Гидрокси-5-фенил-4-хлорбензоил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (5). Выход 68%, т.

пл. 217–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3176 (ОН), 1696 (CON), 1638 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.35 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 18.5$ Гц), 5.41 с (1H, C^5H), 7.26–7.68 м (9H, CH_Ar), 11.49 с (1H, ОН). Найдено, %: С 64.69; Н 3.71; N 7.94. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.39; Н 3.41; N 7.64.

3-Гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-хлорбензоил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (6). Выход 62%, т. пл. 205–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (ОН), 1700 (CON), 1636 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.67 с (3H, OCH_3), 4.33 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.4$ Гц), 4.17 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 16.7$ Гц), 5.36 с (1H, C^5H), 7.17–7.69 м (8H, CH_Ar), 11.28 с (1H, ОН). Найдено, %: С 62.75; Н 3.95; N 7.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.45; Н 3.65; N 7.02.

3-Гидрокси-4-хлорбензоил-1-цианометил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (7). Выход 52%, т. пл. 210–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3180 (ОН), 1700 (CON), 1636 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 т (5H, OCH_2CH_3), 3.88 к (5H, OCH_2CH_3), 4.33 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.7$ Гц), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.38 с (1H, C^5H), 6.73–7.69 м (8H, CH_Ar), 11.37 с (1H, ОН). Найдено, %: С 63.56; Н 4.32; N 7.06. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.26; Н 4.02; N 6.76.

3-Гидрокси-5-фенил-4-фторбензоил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (8). Выход 71%, т. пл. 223–227°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3056 (ОН), 1712 (CON), 1625 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.36 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.22 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.43 с (1H, C^5H), 7.07–7.73 м (9H, CH_Ar), 11.57 с (1H, ОН). Найдено, %: С 67.85; Н 3.90; N 8.33. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.55; Н 3.60; N 8.03.

3-Гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-фторбензоил-1-цианометил-3-пирролин-2-он (9). Выход 94%, т. пл. 210–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3064 (ОН), 1712 (CON), 1607 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.68 с (3H, OCH_3), 4.34 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.40 с (1H, C^5H), 6.75–7.91 м (8H, CH_Ar), 11.64 с (1H, ОН). Найдено, %: С 65.57; Н 4.13; N 7.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.27; Н 3.83; N 7.35.

3-Гидрокси-4-фторбензоил-1-цианометил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (10). Выход 85%, т. пл. 201–206°C. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3168 (ОН), 1712 (CON), 1604 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 т (5H, OCH_2CH_3), 3.96 к (5H, OCH_2CH_3), 4.34 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 4.21 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 17.6$ Гц), 5.39 с (1H, C^5H), 6.74–7.80 м (8H, CH_Ar), 12.29 с (1H, ОН). Найдено, %: С 66.31; Н 4.50; N 7.36. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.01; Н 4.2; N 7.06.

3-(4-Метилфениламино)-5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-1-цианометил-3-пирролин-2-он (11). К раствору 0.002 моль соединения **5** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.004 моль *n*-толуидина. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 35%, т. пл. 150–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.92 с (3H, CH_3), 4.22 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 20.0$ Гц), 4.51 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 16.0$ Гц), 5.64 с (1H, C^5H), 6.78–7.33 м (14H, CH_Ar), 11.82 с (1H, ОН), 9.04 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.67; Н 4.56; N 9.51. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.37; Н 4.26; N 9.21.

6-(4-Бромфенил)-5-фенил-4-цианометил-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-он (12). К раствору 0.002 моль соединения **1** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.002 моль гидразина гидрата. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 57%, т. пл. 265–267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.18 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J =$

16.0 Гц), 4.54 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CN , $J = 20.0$ Гц), 6.0 с (1H, C^5H), 7.26–7.54 м (9H, CH_Ar). Найдено, %: С 58.03; Н 3.33; N 14.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 57.73; Н 3.03; N 13.95.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
2. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
3. Король А.Н. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2015. С. 23.
4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: РИА Новая волна, 2008. С. 826.
5. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Король А.Н., Вейхман Г.А., Дмитриев М.В. // ЖОХ. 2018 Т. 88. Вып. 5. С. 764; Gein V.L., Buldakova E.A., Korol A.N., Veihman G.A., Dmitriev M.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88 N 5. P. 908. doi 10.1134/S1070363218050110
6. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. С. 381.
7. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В., Мокрушин И.Г. // ЖОХ. 2020 Т. 90. Вып. 1. С. 50; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V., Mokrushin I.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90 N 1. P. 39. doi 10.1134/S1070363220010065
8. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. // ЖОрХ. 2019 Т. 55. Вып. 7. С. 1046; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55 N 7. P. 951. doi 10.1134/S051474921907005X

Synthesis and Some Transformations of 5-Aryl-4-(4-halogenaroyl)-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones

V. L. Gein^{a,*}, E. V. Pastukhova^a, A. N. Korol^a, N. V. Dozmorova^a, and E. V. Voronina^{a,b}

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm Institute, Plekhanov Russian University of Economics, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received June 29, 2020; revised June 29, 2020; accepted July 7, 2020

5-Aryl-4-aryl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones were synthesized by a three-component reaction of aroylpyruvic acid methyl ester with a mixture of aromatic aldehyde and 2-aminoacetonitrile sulfate in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate. The possibility of their reactions with *p*-toluidine and hydrazine hydrate was shown.

Keywords: 5-aryl-4-aryl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones, 2-aminoacetonitrile sulfate, tetrahydropyrrole-2,3-diones, three-component reactions