

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-КАРБОКСИМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ ГИДРОЛИЗОМ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ЦИАНОМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2023 г. В. Л. Гейн^{1,*}, Е. А. Булдакова¹

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 2 мая 2023 г.
После доработки 10 июля 2023 г.
Принято к печати 20 июля 2023 г.

Кислотным гидролизом 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов получены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны с выходом 53–79%. Структура полученных соединений подтверждена спектральными данными (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C) и встречным синтезом.

Ключевые слова: 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны, глицин, 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны

DOI: 10.31857/S0044460X23080036, **EDN:** IXBQGO

Известно, что 1,4,5-тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы, представляющие класс пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, обладают широким спектром биологической активности [1]. Ранее сообщалось, что данные соединения проявляют такие виды биологической активности, как противоопухолевая [2–5], антибактериальная [5], противовирусная [6] и антиоксидантная [7].

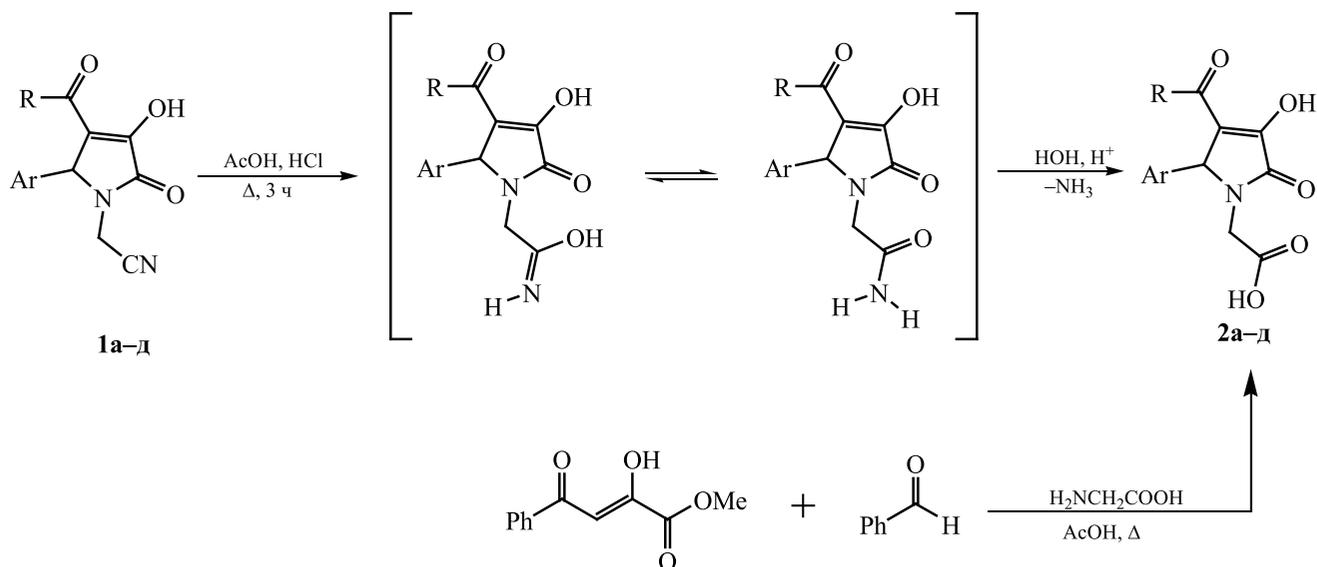
Не менее важным является и тот факт, что тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы возможно получить трехкомпонентной конденсацией [8–13] – методом, который позволяет значительно сократить время проведения реакции и снизить затраты на выделение и очистку промежуточных продуктов, что, несомненно, является преимуществом с точки зрения синтетической эффективности и считается оптимальным способом получения структурно сложных и биологически активных веществ. Кроме того, благодаря наличию нескольких реакционных центров структура тетрагидропиррол-2,3-дионов может быть дополнительно мо-

дифицирована, что позволяет разнообразить ряды последних, и, как следствие, расширяет возможности поиска среди них потенциальных фармакологически активных веществ [8, 13, 14].

Исходя из вышеизложенного, такие гетероциклические соединения, как 1,4,5-тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, а их изучение представляется актуальным.

Ранее мы сообщали о синтезе 4-арил-5-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов [15], которые были изучены в реакциях с моно- и бинуклеофильными реагентами, и на основе которых были получены различные аминопериодические тетрагидропиррол-2,3-дионов и конденсированные гетероциклические системы [15, 16]. Следует отметить, что нитрильная группа оказалась нейтральной в отношении данных реагентов, вследствие чего для дальнейшего изучения реакционной способности цианогруппы в составе тетрагидропиррол-2,3-дионов **1a–д** и синтеза но-

Схема 1.



R = Me, Ar = Ph (**2a**), 4-EtOC₆H₄ (**2b**); R = Ar = Ph (**2в**); R = 4-NO₂C₆H₄, Ar = Ph (**2г**), 4-ClC₆H₄ (**2д**).

вых производных нами осуществлен их кислотный гидролиз в смеси уксусной и хлороводородной кислот. Установлено, что реакция протекает при кипячении в течение 3 ч и приводит к образованию 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-онов **2a–д** (схема 1).

Соединения **2a–г** представляют собой кристаллические вещества белого цвета; 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны **2a** и **2b** растворяются в обычных органических растворителях, соединения **2в–д** – в ДМСО, ДМФА и диоксане, при нагревании в этаноле, ледяной уксусной кислоте, изопропиловом спирте, ацетонитриле, и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **2a–д** присутствует широкая интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбоксильной OH-группы (3058–3127 см⁻¹), которая перекрывается с полосой валентных колебаний O–H енольной формы, а также полосы поглощения C=O карбоксильной группы (1734–1741 см⁻¹), групп NC=O (1693–1703 см⁻¹) и C=O ацильного фрагмента (1659–1669 см⁻¹). В ИК спектре соединения **2д** регистрируется узкая полоса поглощения свободного, неассоциированного енольного гидроксила при 3457 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–д** наблюдается уширенный синглет протона карбоксильной OH-группы при 12.87–12.93 м. д. Сигналы протонов двух дублетов карбоксиметильной группы сдвигаются относительно исходных соединений **1a–д** в область сильного поля (3.25–3.47 м. д., H_AH_B и 4.20–4.30 м. д., H_AH_B) с КССВ 17.6 Гц. Характеристичные сигналы метинового протона у атома C⁵ регистрируются при 5.17–5.52 м. д. В области 6.27–8.28 м. д. наблюдаются мультиплетные сигналы ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a–д** присутствуют сигналы атомов углерода C=O (188.03–192.34 м. д.), HOС=O (169.26–169.79 м. д.), NC=O (165.43–165.88 м. д.), =C–OH (157.71–155.55 м. д.).

Для окончательного доказательства структуры полученных соединений **2a–д** нами проведен встречный синтез соединения **2в** трехкомпонентной конденсацией метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью бензальдегида и глицина в ледяной уксусной кислоте (схема 1). Физико-химические характеристики и спектральные данные полученного соединения совпадают с таковыми для 1-карбоксиметил-3-пирролин-2-она **2в**, полученного нами путем кислотного гидроли-

за. Кроме того, образцы, полученные двумя описанными выше методами, не давали депрессии температуры плавления в пробе смешанного плавления.

Соединения **2а–д** в реакции с хлоридом железа(III) дают характерное вишнево-красное окрашивание. Данный факт, наряду с данными спектров ЯМР, доказывает их существование преимущественно в енольной форме, которая, по литературным данным [8], стабилизируется за счет образования внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода боковой цепи гетероцикла.

Таким образом, гидролиз 4-арил-5-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов в кислой среде приводит к образованию 1,4,5-тризамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов, содержащих карбоксиметильную группу в положении 1 гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в таблетках КВг (1:100) на ИК Фурье-спектрометре Люмекс ИнфраЛЮМ® ФТ-08. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker Avance III HD (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

4-Ацетил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-фенил-3-пирролин-2-он (2а). *а.* К раствору 0.16 г (0.625 ммоль) соединения **1а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 5 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.09 г (53%), т. пл. 239–242°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 с ($\text{C}=\text{O}$), 1696 с ($\text{NC}=\text{O}$), 1737 с ($\text{HOС}=\text{O}$), 3065 ш (COOH , COH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с (3H, CH_3), 3.25 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 5.22 с (1H, C^5H), 7.17–7.35 м (5H, CH_Ar), 11.65 с (1H, $\text{OH}_{\text{пирролин}}$), 12.89 (1H, $\text{OH}_{\text{карбоксил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 30.22, 42.13, 61.16, 128.21, 128.65, 128.97, 136.48, 165.88, 169.74, 192.17. Найдено, %: С 61.09; Н 4.76; N 5.09. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 61.31; Н 5.05; N 5.32.

Соединения **2б–д** получали аналогично.

4-Ацетил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (2б). Выход 0.12 г (63%), т. пл. 232–234°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659 с ($\text{C}=\text{O}$), 1697 с ($\text{NC}=\text{O}$), 1741 с ($\text{HOС}=\text{O}$), 3087 ш (COOH , COH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с (3H, CH_3), 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 4.0 к (2H, OCH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 3.26 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 4.20 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 5.17 с (1H, C^5H), 6.85–7.08 м (4H, CH_Ar), 11.68 с (1H, $\text{OH}_{\text{пирролин}}$), 12.87 (1H, $\text{OH}_{\text{карбоксил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 15.10, 30.28, 42.01, 60.65, 63.49, 114.89, 127.91, 129.37, 158.89, 165.74, 169.79, 192.34. Найдено, %: С 60.18; Н 5.37; N 4.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 60.39; Н 5.63; N 4.58.

4-Бензоил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-фенил-3-пирролин-2-он (2в). *а.* Выход 1.2 г (61%), т. пл. 246–248°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1666 с ($\text{C}=\text{O}$), 1703 с ($\text{NC}=\text{O}$), 1734 с ($\text{HOС}=\text{O}$), 3058 ш (COOH , COH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.35 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 4.30 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 5.53 с (1H, C^5H), 6.27–7.73 м (10H, CH_Ar), 11.78 (1H, $\text{OH}_{\text{пирролин}}$), 12.93 (1H, $\text{OH}_{\text{карбоксил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 41.83, 61.36, 120.17, 128.06, 128.35, 128.55, 128.62, 132.51, 135.33, 137.75, 150.55, 165.43, 169.26, 189.02. Найдено, %: С 67.65; Н 4.48; N 4.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 67.48; Н 4.27; N 3.95.

б. К раствору 0.14 г (2.5 ммоль) глицина в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.28 мл (2.5 ммоль) бензальдегида и 0.52 г (2.5 ммоль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты. Реакционную смесь нагревали до полного растворения всех реагентов и выдерживали при комнатной температуре до образования осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.61 г (73%). Данные ЯМР ^1H и ИК спектров соединений **2в**, полученных методами *а* и *б*, совпадают. Проба смешанного плавления не дает депрессии.

3-Гидрокси-1-карбоксиметил-(4-нитробензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-он (2г). Выход 0.23 г (79%), т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 с ($\text{C}=\text{O}$), 1667 с ($\text{NC}=\text{O}$), 1994 с ($\text{HOС}=\text{O}$), 3113 ш (COOH , COH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 17.6 Гц), 4.29 д ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C^1H_2 , J 18.0 Гц), 5.51 с (1H, C^5H), 7.30–8.28 м (9H, CH_Ar), 11.91 с (1H, $\text{OH}_{\text{пирролин}}$), 12.93 (1H, $\text{OH}_{\text{карбоксил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 42.44, 61.69, 119.61,

123.81, 128.39, 128.99, 129.15, 130.24, 135.91, 143.87, 149.87, 153.71, 165.67, 169.70, 188.03. Найдено, %: С 59.69; Н 3.69; N 7.33. $C_{19}H_{14}N_2O_7$. Вычислено, %: С 59.87; Н 3.85; N 7.12.

3-Гидрокси-1-карбоксиметил-(4-нитробензил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (2д). Выход 0.36 г (69%), т. пл. 248–251°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 с (C=O), 1693 с (NC=O), 1736 с (НОС=O), 3127 ш (СООН, СОН), 3457 сл (СОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.47 д ($H_A H_B$, $C^1 H_2$, J 17.6 Гц), 4.25 д ($H_A H_B$, $C^1 H_2$, J 17.6 Гц), 5.52 с (1H, $C^5 H$), 7.38–8.28 м (18H, CH_{Ar}), 12.03 с (1H, OH_{пирролин}), 12.93 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 42.61, 61.05, 119.21, 129.07, 130.22, 130.43, 133.53, 135.13, 143.92, 149.86, 154.01, 165.72, 169.63, 188.04. Найдено, %: С 54.76; Н 3.14; N 6.72. $C_{19}H_{13}ClN_2O_7$. Вычислено, %: С 54.55; Н 2.96; N 6.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Булдакова Евгения Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2489-2261>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Пермской государственной фармацевтической академии (тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // *Bioorg Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
2. Yuan F., Guochao L., Bin Y. // *Acta Pharm. Sin. (B).* 2020. Vol. 10. N 7. P. 1253. doi 10.1016/j.apsb.2020.01.003
3. López-Francés A., Del Corte X., Serna-Burgos Z., Martínez de Marigorta T., Palacios F., Vicario J. // *Molecules.* 2022. Vol. 27. N 11. P. 3234. doi 10.3390/molecules27113624
4. Del Corte X, López-Francés A., Villate-Beitia I., Sainz-Ramos M., Martínez de Marigorta E., Palacios F., Alonso C., De Los Santos J.M., Pedraz J.L., Vicario J. // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15. N 5. P. 511. doi 10.3390/ph15050511
5. López-Pérez A., Freischem S., Grimm I., Weiergräber O., Dingley A. J., López-Alberca M. P., Waldmann H., Vollmer W., Kumar K., Vuong C. // *Antibiotics.* 2021. Vol. 10. P. 529. doi 10.3390/antibiotics10050529
6. Liu T., Dai C., Sang H., Chen F., Huang Y., Liao H., Liu S., Zhu Q., Yang J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 199. P. 112334. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112334
7. Tran Nguyen N., Viet Dai V., Mechler A., Thi Hoa N., V Vo Q. // *RSC Adv.* 2022. Vol. 12. N 38. P. 24579. doi: 10.1039/d2ra04640g
8. Ге́йн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
9. Nguyen N.T., Dai V.V., Tri N.N., Van Meervelt L., Trung N.T., Dehaen W. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2022. Vol. 18. N 1. P. 1140. doi 10.3762/bjoc.18.118
10. Paul S, Das S, Mitra B., Chandra Pariyar G., Ghosh P. // *RSC Adv.* 2023. Vol. 13. N 8. P. 5457. doi 10.1039/d2ra08054k
11. Esmailzadeh S., Setamdideh D. // *J. Serb. Chem. Soc.* 2021. Vol. 86. N 11. P. 1039. doi 10.2298/JSC21
12. Dutta A., Rohman M.A., Nongrum R., Thongni A., Mitra S., Nongkhaw R. // *New J. Chem.* 2021. Vol. 45. P. 8136. doi 10.1039/d1nj00343g
13. Massaro N.P., Pierce J.G. // *Org Lett.* 2020. Vol. 22. N 13. P. 5079. doi 10.1021/acs.orglett.0c01650
14. Shyshkina M.O., Sakhno Y.I., Radchenko O.V., Shishkina S.V., Desenko S.M., Chebanov V.A. // *Acta Crystallogr. (E).* 2021. Vol. 77. N 12. P. 1208. doi 10.1107/S2056989021011312
15. Ге́йн, В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. № 7. С. 1046; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 55. N 7 P. 951. doi 10.1134/s1070428019070054
16. Ге́йн, В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. Мокрушин И.Г. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 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. 34. doi 10.1134/s1070363220010065

Synthesis of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones by Hydrolysis of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein^{a,*} and E. A. Buldakova^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received May 2, 2023; revised July 10, 2023; accepted July 20, 2023

5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones were obtained by acid hydrolysis of 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones. Structure of the obtained compounds was confirmed by spectral data (IR, ¹H δ and ¹³C NMR) and authentic synthesis.

Keywords: 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones, glycine, 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrroline-2-ones