

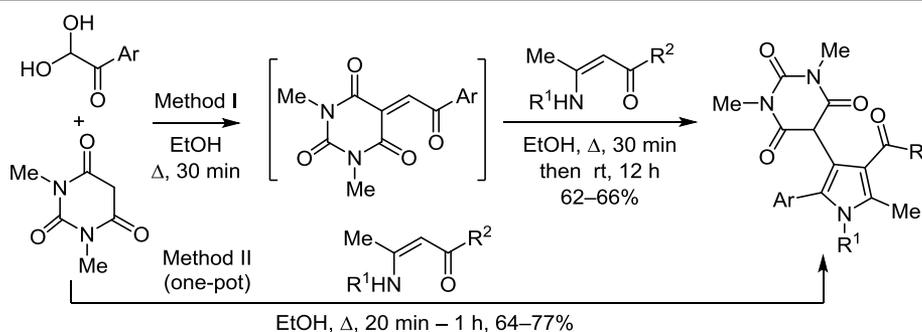
Синтез полизамещенных пирролов взаимодействием енаминокетонов, арилглиоксалией и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты

Надежда Н. Колос^{1*}, Наталья В. Чечина¹

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина, e-mail: kolos_n@ukr.net

Поступило 22.07.2019

Принято 3.09.2019



Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, 4-EtC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃; R¹ = H, (CH₂)₂CO₂H; R² = Me, OEt

Новые пентазамещенные пирролы, содержащие фрагмент пропановой кислоты в положении 1, получены реакцией арилглиоксалией, *N,N*-диметилбарбитуровой и 3-[(4-оксопент-2-ен-2-ил)амино]пропановой кислот как последовательным введением реагентов, так и однократным методом. Трехкомпонентной конденсацией фенолглиоксалией, *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и 3-аминокротоната синтезирован 2-метил-3-карбоксиэтил-5-фенилпиррол с пиридиновым фрагментом в положении 4.

Ключевые слова: гидраты арилглиоксалией, *N,N*-диметилбарбитуровая кислота, 3-[(4-оксопент-2-ен-2-ил)амино]пропановая кислота, полизамещенные пирролы, этиловый эфир 3-аминокротоновой кислоты, домино-реакции.

Интерес к разработке доступных методов синтеза полизамещенных пирролов обусловлен широким спектром их биологического действия.¹ Так, тризамещенные пирролы проявляют антималярийную, антиоксидантную и противовоспалительную активность,^{2–4} тетразамещенный пиррол – сунитиниб – широко используется в онкологии,⁵ а пентазамещенное производное пиррола – аторвастатин кальция⁶ – весьма эффективный препарат для снижения уровня холестерина.

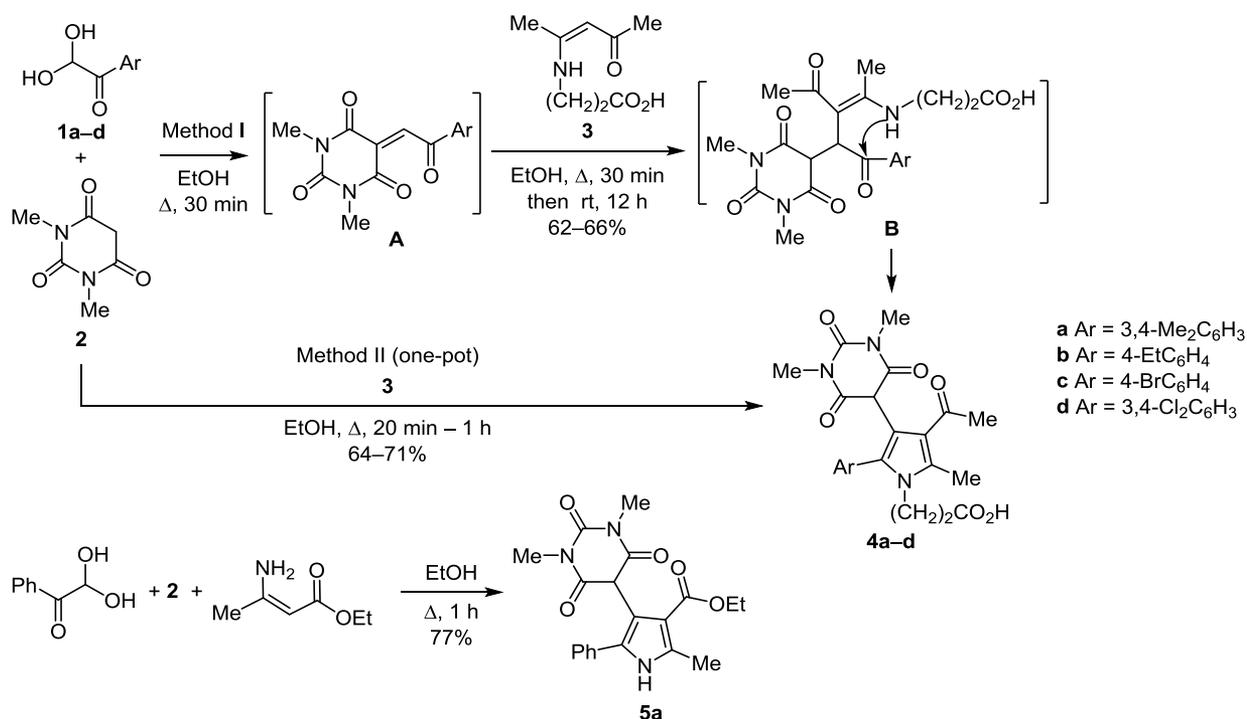
Удобным методом синтеза полизамещенных пирролов являются многокомпонентные реакции.⁷ Известно, что полизамещенные пирролы могут быть получены и в результате реакций α - и β -дикарбонильных соединений, а источником атома азота выступают NH₄OAc, первичные амины либо енамины.^{8–11}

Настоящая работа – продолжение исследований синтетического потенциала енаминокетонов β -дикарбонильных соединений, СН-кислот и арилглиоксалией в синтезе полизамещенных пирролов.^{12,13} Нами разра-

ботан способ синтеза 5-арил-3-ацетил-*N*-(2-карбоксиэтил)-2-метилпирролов **4a–d**, содержащих фрагмент *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты в положении 4, из арилглиоксалией **1a–d**, *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты **2** и енаминокетона **3**, взятых в соотношении 1.2:1:1 в кипящем EtOH. Время реакции варьировалось от 20 мин до 1 ч (контроль методом ТСХ). Выходы продуктов составили 62–71% (схема 1) и практически не зависели от того, проводилась реакция однократным методом либо при последовательном введении реагентов. Соединение **4a** было также получено с выходом 68% однократным методом при перемешивании исходных реагентов при комнатной температуре в EtOH в течение 8 ч. Пиррол **5a** синтезирован трехкомпонентной конденсацией фенолглиоксалией, кислоты **2** и этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты при кипячении в EtOH.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–d** протоны метильных, ацетильных групп пиррольного цикла,

Схема 1



протоны метиленовых фрагментов пропановой кислоты и протон гидроксильной группы резонируют соответственно в интервалах 2.25–2.33 (2-CH₃), 2.58–2.61 (CH₃CO), 2.31–2.49 (NCH₂), 4.06–4.11 (CH₂COOH) и 12.44–12.45 м. д. Также присутствуют синглетные сигналы протонов *N*-метиловых групп и протона СН пиримидинового цикла. В спектрах ЯМР ¹³С пирролов **4a–d** характеристичными являются сигналы атомов углерода карбоксильной группы при 194.3–194.7 м. д., а также сигналы атомов углерода метиловых и метиленовых групп. Углеродные спектры полученных продуктов были уточнены с помощью эксперимента DEPT-135, что позволило исключить из рассмотрения четвертичные атомы углерода и провести корректное отнесение остальных сигналов. Спектральные характеристики пиррола **5a** также соответствуют предложенной структуре.

Механизм образования соединений **4a–d**, **5a** включает реакцию конденсации (по Кнёвенагелю) арилглиоксали с кислотой **2** и последующее нуклеофильное присоединение енаминокетона **3** (интермедиат **B**) либо 3-аминокротоната. Заключительная стадия представляет собой вариант общего способа получения пиррольного цикла из енаминокетонных и карбонильных соединений. Хорошо известно, что арилглиоксали легко вступают в реакцию с кислотой **2**, образуя ненасыщенные кетоны **A**.¹⁴ И как было показано нами ранее,¹² именно такой интермедиат реагирует в дальнейшем с β-енаминокетонами, формируя пиррольный цикл.

Таким образом, взаимодействие гидратов арилглиоксали, *N,N*-диметилбарбитуровой и 3-[(4-оксопент-2-ен-2-ил)амино]пропановой кислот (либо этилового эфира 3-аминокротонной кислоты) приводит к полизамещенным пирролам с хорошими выходами.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian MR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EA 3000 EuroVector. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе PhMe–EtOAc, 1:1, проявление в парах иода.

Синтез соединений 4a–d, **5a** (общая методика). Метод I. Смесь 1.2 ммоль соответствующего арилглиоксали **1a,b,d**, 0.16 г (1.0 ммоль) кислоты **2** и 5 мл EtOH кипятят в течение 30 мин, затем добавляют 0.17 г (1.0 ммоль) енаминокетона **3** и нагревают еще в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH.

Метод II. Смесь 1.2 ммоль арилглиоксали **1b,c,d**, 0.16 г (1.0 ммоль) кислоты **2**, 0.16 г (1.0 ммоль) енаминокетона **3** в 8 мл EtOH кипятят от 20 мин до 1 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH. Соединение **5a** получают этим же методом из этилового эфира 3-аминокротонной кислоты.

Метод III. Смесь 0.22 г (1.2 ммоль) арилглиоксали **1a**, 0.16 г (1.0 ммоль) кислоты **2**, 0.17 г (1.0 ммоль) енаминокетона **3** в 8 мл EtOH перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH.

3-[3-Ацетил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-(3,4-диметилфенил)-2-метил-1H-пиррол-1-ил]пропановая кислота (4a). Выход 0.30 г

(66%, метод I), 0.31 г (68%, метод III), белые кристаллы, т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (6H, с, 2CH₃); 2.25 (3H, с, 2-CH₃); 2.31 (2H, т, $J = 7.2$, NCH₂); 2.58 (3H, с, CH₃CO); 3.07 (6H, с, 2NCH₃); 4.06 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂COOH); 4.38 (1H, с, CH); 7.07 (1H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.14 (1H, с, H Ar); 7.23 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 12.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (CH₃); 19.7 (CH₃); 19.9 (CH₃); 28.7 (2NCH₃); 30.7 (CH₃CO); 35.1 (NCH₂); 40.4 (CH₂COOH); 48.8 (CH); 114.8; 118.8; 127.8; 128.6; 130.3; 131.9 (C Ar); 135.7; 137.1; 137.4; 152.6; 168.3; 171.9; 194.7. Найдено, %: C 63.73; H 6.39; N 9.30. C₂₄H₂₇N₃O₆. Вычислено, %: C 63.56; H 6.00; N 9.27.

3-[3-Ацетил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-2-метил-5-(4-этилфенил)-1H-пиррол-1-ил]пропановая кислота (4b). Выход 0.28 г (62%, метод I), 0.29 г (64%, метод II), белые кристаллы, т. пл. 244–245 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 8.0$, CH₃CH₂); 2.32 (3H, с, 2-CH₃); 2.47 (2H, т, $J = 8.0$, NCH₂); 2.61 (3H, с, CH₃CO); 2.66 (2H, к, $J = 8.0$, CH₃CH₂); 3.08 (6H, с, 2NCH₃); 4.07 (2H, т, $J = 8.0$, CH₂COOH); 4.40 (1H, с, CH); 7.28–7.34 (4H, м, H Ar); 12.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (CH₃); 15.7 (CH₃CH₂); 28.6 (CH₃CH₂); 28.7 (2NCH₃); 30.6 (CH₃CO); 35.1 (NCH₂); 40.3 (CH₂COOH); 48.7 (CH); 114.8; 118.8; 127.8; 128.5; 130.3; 131.0 (C Ar); 135.7; 137.1; 137.4; 152.6; 168.3; 171.9; 194.7. Найдено, %: C 63.44; H 6.18; N 9.06. C₂₄H₂₇N₃O₆. Вычислено, %: C 63.56; H 6.00; N 9.27.

3-[3-Ацетил-5-(4-бромфенил)-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-2-метил-1H-пиррол-1-ил]пропановая кислота (4c). Выход 0.36 г (71%, метод II), белые кристаллы, т. пл. 230–231 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, 2-CH₃); 2.49 (2H, т, $J = 8.0$, NCH₂); 2.60 (3H, с, CH₃CO); 3.09 (6H, с, 2NCH₃); 4.09 (2H, т, $J = 8.0$, CH₂COOH); 4.46 (1H, с, CH); 7.33 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.69 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 12.45 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (CH₃); 28.6 (2NCH₃); 30.7 (CH₃CO); 35.0 (NCH₂); 40.4 (CH₂COOH); 48.7 (CH); 115.4; 118.9; 122.8; 129.6; 132.3; 133.2 (C Ar); 134.3; 136.4; 152.5; 168.2; 171.9; 194.3. Найдено, %: C 52.51; H 4.18; N 8.46. C₂₂H₂₂BrN₃O₆. Вычислено, %: C 52.39; H 4.40; N 8.33.

3-[3-Ацетил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-1H-пиррол-1-ил]пропановая кислота (4d). Выход 0.32 г (65%, метод I), 0.34 г (69%, метод II), белые кристаллы, т. пл. 234–236 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, 2-CH₃); 2.49 (2H, т, $J = 8.0$, NCH₂); 2.60 (3H, с, CH₃CO); 3.10 (6H, с, 2NCH₃); 4.11 (2H, т, $J = 8.0$, CH₂COOH); 4.54 (1H, с, CH); 7.37 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar);

7.63 (1H, с, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 12.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (CH₃); 28.6 (2NCH₃); 30.7 (CH₃CO); 35.0 (NCH₂); 40.3 (CH₂COOH); 48.6 (CH); 115.9; 119.0; 131.1; 131.4 (2C Ar); 131.5; 131.9; 132.2; 132.7 (C Ar); 133.1; 136.6; 152.5; 168.2; 172.0; 194.4. Найдено, %: C 53.53; H 4.20; N 8.62. C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₆. Вычислено, %: C 53.46; H 4.28; N 8.50.

Этил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-2-метил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (5a). Выход 0.29 г (77%), светлый порошок, т. пл. 185–186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃CH₂); 2.47 (3H, с, 2-CH₃); 3.16 (6H, с, 2NCH₃); 4.02 (2H, к, $J = 7.0$, CH₃CH₂); 5.10 (1H, с, CH); 7.35–7.44 (5H, м, H Ph); 11.62 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH₃CH₂); 14.5 (CH₃); 28.8 (2NCH₃); 48.5 (CH); 59.4 (CH₂); 108.9; 113.3; 127.9; 128.1; 129.3 (C Ar); 131.8; 132.3; 136.7; 152.5; 165.2; 168.7. Найдено, %: C 62.85; H 5.39; N 10.72. C₂₀H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: C 62.65; H 5.52; N 10.96.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C а также спектры DEPT-135 всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Kaur, R.; Rani, V.; Abbot, V.; Kapoor, Y.; Konar, D.; Kumar, K. *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* **2017**, *1*, 17.
- Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 13.
- Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233.
- Bavadi, M.; Niknam, K.; Shahraki, O. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1146*, 242.
- Agrawal, C. R.; Talwar, V.; Babu, V. P.; Jain, P.; Goyal, P. *Int. J. Trichol.* **2017**, *9*, 190.
- Waters, D. D. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 69.
- Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633.
- Khalili, B.; Jajarmi, P.; Eftekhari-Sis, B.; Hashemi, M. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2090.
- Chen, X.-B.; Wang, X.-Y.; Zhu, D.-D.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1047.
- Dhara, D.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Pandit, P.; Ghosh, S.; Maiti, D. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10441.
- Masoudi, M.; Anary-Abbasinejad, M. *J. Chem. Res.* **2015**, *39*, 145.
- Kolos, N. N.; Karpan, S. A.; Omelchenko, I. V.; Chechina, N. V.; Yaremenko, F. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 827. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 827.]
- Kolos, N. N.; Zubar, V. V.; Omelchenko, I. V.; Musatov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 237. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 237.]
- Asahi, K.; Nishino, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *14*, 2404.