

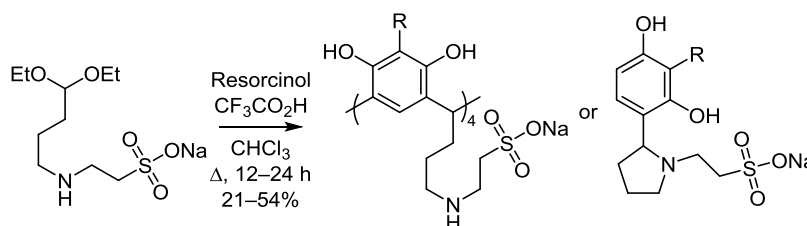
Синтез новых макроциклических и гетероциклических производных таурина на основе реакции 2-[(4,4-диэтоксibuтил)амино]этансульфоната натрия с фенолами

Андрей В. Смолочкин^{1*}, Лола Ж. Яхшиликова², Альмир С. Газизов¹,
Лилия И. Вагапова¹, Александр Р. Бурилов¹, Михаил А. Пудовик¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН",
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: smolobochkin@iopc.ru

² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
ул. Карла Маркса, 68, Казань 420015, Россия

Поступило 27.03.2020
Принято 15.04.2020



Разработан подход к синтезу новых макроциклических и гетероциклических производных таурина, основанный на взаимодействии 2-[(4,4-диэтоксibuтил)амино]этансульфоната натрия с фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты. Структуры полученных продуктов подтверждены спектральными данными.

Ключевые слова: ацеталь, каликс[4]резорцин, пирролидин, таурин, трифторуксусная кислота, фенолы.

В настоящее время органический синтез является одной из наиболее бурно развивающихся областей химии,¹ и его достижения внедряются в медицину, сельское хозяйство и технику. Этот раздел органической химии достиг такого уровня развития, что из одного субстрата, в зависимости от выбранного катализатора и реагента, а также их количеств, можно получать соединения различных классов.

Таурин – это серосодержащая аминокислота, которая присутствует в живых организмах, в тканях животных,² и выполняет важную роль в различных биологических процессах.³ Особый интерес вызывают производные таурина, содержащие пирролидиновый цикл, в связи с их высокой фармакологической активностью. Представители этого класса соединений являются ингибиторами дипептидилпептидазы-4,^{4a} агонистами рецептора 5-НТ₄,^{4b} обладают противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами.^{4c,d}

Существующие в литературе методы синтеза производных таурина можно разделить на две основные группы (схема 1). Первая базируется на раскрытии

азотсодержащих гетероциклов. В промышленности таурин синтезируют в результате многостадийных процессов, осуществляемых на основе этаноламина и приводящих к образованию промежуточного азиридина и дальнейшего его взаимодействия с сульфитом натрия в кислой среде.⁵ Производные 2-аминоэтан-

Схема 1

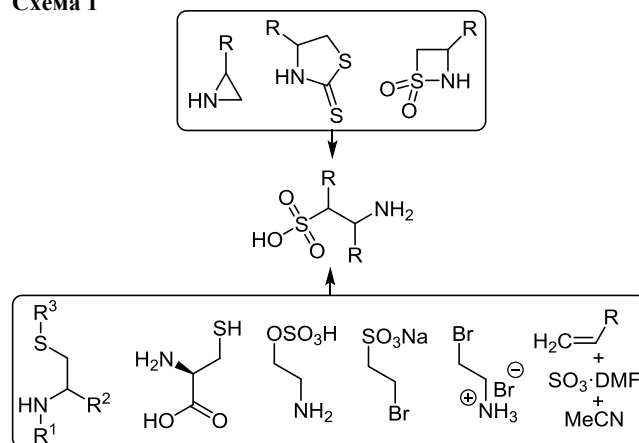
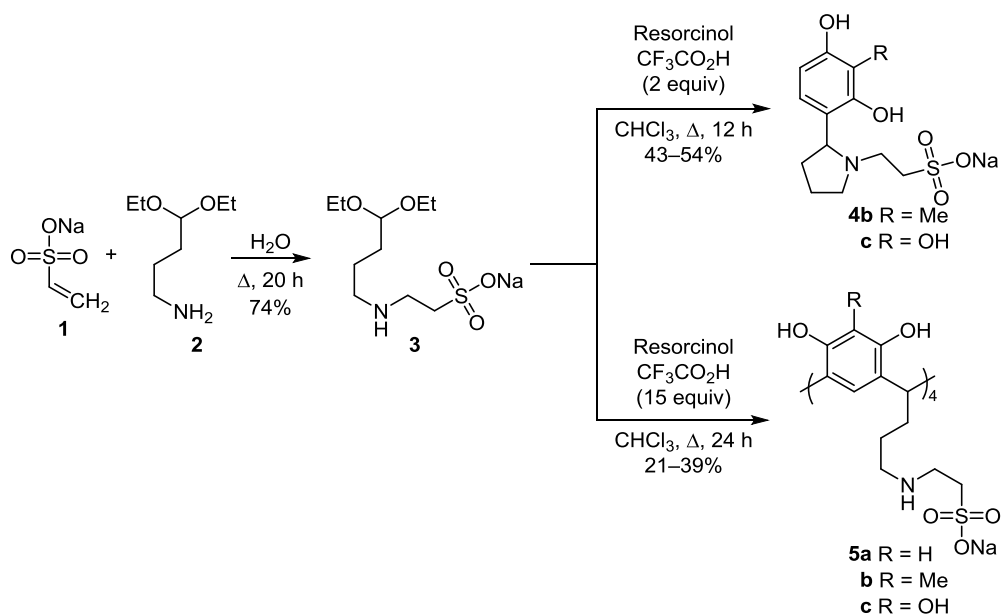


Схема 2



сульфоновой кислоты получают в результате раскрытия замещенного азиридинового цикла.⁶ В качестве гетероциклических систем для синтеза производных таурина используют триазолидин-2-тионы⁷ и 1,2-тиазетидин-1,1-диоксиды.⁸ Однако этот подход не нашел большого распространения. Основным ограничением этого метода является многостадийность превращений, требуемых для получения производных таурина.

Вторая группа методов заключается в модификации линейных предшественников. В организме таурин образуется в результате ферментативного окисления цистеина.⁹ Замещенные таурины были получены из производных 2-аминоэтантола окислением перекисью водорода в муравьиной кислоте.¹⁰ Реакция бромиды 2-бромэтан-1-амин с сульфитом натрия^{11a,b} либо обработка аммиаком 2-бромэтансульфоната натрия^{11b} позволяет синтезировать целевые аминокислоты. В результате взаимодействия 2-аминоэтилсерной кислоты, полученной сульфированием 2-аминоэтанола, с сульфитом натрия образуются производные таурина.¹² Весьма интересной является трехкомпонентная реакция алкен – комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{DMFA} - \text{MeCN}$ с последующим гидролизом, которая позволяет получать широкий круг замещенных тауринов.¹³ Существенным недостатком второго подхода является необходимость предварительного введения в молекулы соединений-предшественников либо аминогруппы, либо сульфоновой группы, что усложняет синтетическую схему и приводит к снижению выхода целевого соединения.

Известно, что соединения с активированной связью $\text{C}=\text{C}$ способны вступать в аза-реакцию Михаэля с формированием новых связей $\text{C}-\text{N}$ в одну стадию в достаточно мягких условиях. Поэтому в качестве объекта исследования нами был выбран коммерчески доступный винилсульфонат натрия, который легко взаимодействует с аминами.¹⁴

На первом этапе в результате реакции 4,4-диэтоксипутан-1-амин (2) с винилсульфонатом натрия

(1) была синтезирована натриевая соль аминокетансульфонокислоты 3, содержащая ацетальный фрагмент. Реакцию проводили в кипящей воде в течение 20 ч (схема 2). Соединение 3 удалось выделить с хорошим выходом.

На втором этапе были изучены катализируемые кислотой реакции синтезированного ацетала 3 с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом (схема 2). Было обнаружено, что существенное влияние на направление реакции оказывает количество взятой $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Так, при проведении реакции с фенолами в CHCl_3 в присутствии 2 экв. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при кипячении образуются преимущественно пирролидины 4b,c.

Взаимодействие ацетала 3 с резорцином и его производными при соотношении реагентов 1:1 в CHCl_3 в присутствии большого избытка $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (15 экв.) при кипячении приводит к образованию преимущественно каликс[4]резорцинов 5a–c. Следует отметить, что каликс[4]резорцины 5a–c образуются в виде смеси стереоизомеров, что подтверждают спектры ЯМР.

Ключевым моментом в образовании производных пирролидина является возможность внутримолекулярной атаки неподеленной электронной пары атома азота ацетала 3 на образующийся в ходе реакции оксониевый катион с замыканием гетероциклического цикла. Возможность такой циклизации обеспечивается наличием электроноакцепторного сульфонатного заместителя, который снижает основность атома азота и препятствует его протонированию. Тем не менее в присутствии большого избытка (15 экв.) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ такое протонирование становится возможным. Таким образом, направление реакции, приводящее к пирролидинам, оказывается заблокированным, и основными продуктами становятся каликс[4]резорцины. Аналогичные процессы обсуждались нами ранее.¹⁵

Таким образом, нами разработан оригинальный подход к получению новых водорастворимых 2-арилпирролидинов и каликс[4]резорцинов, содержащих

аминосulfонатный фрагмент, на основе катализируемой трифторуксусной кислотой реакции 2-[(4,4-диэтоксипентил)амино]этансульфоната натрия с резорцином и его производными. Разработанные условия этой реакции, позволяют селективно получать либо макроциклические, либо гетероциклические производные таурина.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker MSL 400 (400 МГц) и Bruker Avance 600 (150 МГц) соответственно в ДМСО- d_6 и в D_2O . Масс-спектры при ионизации электрораспылением зарегистрированы на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия) в режиме регистрации отрицательных ионов. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

2-[(4,4-Диэтоксипентил)амино]этансульфонат натрия (3). К 0.43 г (1.79 ммоль) 4,4-диэтоксипентан-1-амина (2) добавляют 0.93 г 25% водного раствора винилсульфоната натрия (1) и реакционную смесь кипятят в течение 20 ч. Затем H_2O упаривают при пониженном давлении. Выход 0.38 г (74%), белый порошок, т. пл. 217–219 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1065, 2789, 2853. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3); 1.33–1.43 (2H, м, CH_2); 1.48–1.54 (2H, м, CH_2); 2.43–2.49 (2H, м, CH_2); 2.54–2.59 (2H, м, CH_2); 2.69–2.77 (2H, м, CH_2); 3.39–3.44 (2H, м, CH_2); 3.52–3.57 (2H, м, CH_2); 4.43 (1H, т, $J = 5.6$, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.8; 25.3; 31.7; 46.2; 49.4; 51.4; 60.9; 102.7. Найдено, %: C 41.34; H 7.71; N 5.02; S 10.8. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NNaO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 41.23; H 7.61; N 4.81; S 11.01.

Синтез 2-[(2-арил)пирролидин-1-ил]этансульфонатов натрия 4b,c (общая методика). К раствору 0.50 г (1.72 ммоль) 2-[(4,4-диэтоксипентил)амино]этансульфоната натрия (3) в 10 мл CHCl_3 добавляют 1.72 ммоль соответствующего фенола и 0.40 г (3.44 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Реакционную смесь кипятят в течение 12 ч, затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток промывают 10 мл Et_2O . Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают три раза из EtOH . Полученный белый порошок сушат при пониженном давлении.

2-[2-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)пирролидин-1-ил]этансульфонат натрия (4b). Выход 0.30 г (54%), т. пл. 223–224 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1162, 1598, 2920, 3416. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 2.09 (3H, с, CH_3); 2.21–2.26 (2H, м, CH_2); 2.29–2.43 (2H, м, CH_2); 3.11–3.19 (1H, м, CH_2); 3.20–3.25 (1H, м, CH_2); 3.26–3.32 (1H, м, CH_2); 3.37–3.47 (1H, м, CH_2); 3.49–3.57 (1H, м, CH_2); 3.89–3.97 (1H, м, CH_2); 4.49–4.57 (1H, м, CH); 6.56 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.05 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 8.2; 21.9; 29.5; 46.1; 49.2; 53.8; 71.0; 108.4; 112.4; 113.4; 127.8; 153.5; 156.2. Найдено, %: C 48.55; H 5.76; N 4.26; S 10.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NNaO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 48.29; H 5.61; N 4.33; S 9.92.

2-[2-(2,3,4-Тригидроксифенил)пирролидин-1-ил]этансульфонат натрия (4c). Выход 0.24 г (43%), т. пл. 228–229 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1162, 1608, 2967, 3416. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.04–2.18 (3H, м, CH_2); 2.22–2.76 (1H, м, CH_2); 2.76–2.83 (2H, м, CH_2); 3.22–3.27 (2H, м, CH_2); 3.63–3.73 (2H, м, CH_2); 4.53–4.60 (1H, м, CH); 6.38 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.68 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.1; 30.0; 46.9; 50.1; 53.1; 67.6; 107.7; 111.4; 119.4; 133.6; 145.9; 147.8. Найдено, %: C 44.46; H 5.12; N 4.31; S 9.86. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NNaO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 44.31; H 4.96; N 4.31; S 9.86.

Синтез каликс[4]резорцинов 5a-c (общая методика). К раствору 0.50 г (1.72 ммоль) 2-[(4,4-диэтоксипентил)амино]этансульфоната натрия (3) в 10 мл CHCl_3 добавляют 1.72 ммоль соответствующего фенола и 2 мл (26.1 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Реакционную смесь кипятят в течение 24 ч, затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток промывают 10 мл Et_2O . Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Полученный белый порошок сушат при пониженном давлении.

2,2',2'',2'''-[(1⁴,1⁶,3⁴,3⁶,5⁴,5⁶,7⁴,7⁶-Октагидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензолциклооктафан-2,4,6,8-тетраил)-тетраakis(пропан-3,1-диил)]тетраakis(азанедиил)-тетраakis(этансульфонат) натрия (5a). Выход 0.11 г (21%), т. пл. 183–185 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1199, 1608, 2871, 2886, 3414. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.36–1.56 (8H, м, 4CH_2); 1.72–1.92 (8H, м, 4CH_2); 2.76–2.86 (8H, м, 4CH_2); 3.05–3.26 (16H, м, 8CH_2); 4.13–4.38 (4H, м, 4CH); 6.16 (4H, уш. с, H Ar); 6.23 (4H, уш. с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 31.3; 36.3; 40.3; 47.0; 50.3; 51.7; 67.4; 102.9; 103.0; 123.6; 125.4; 152.1; 152.1; 152.2 (2C); 153.1; 153.3; 153.4; 153.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286 [$\text{M}-\text{Na}$] $^{-4}$ (100). Найдено, %: C 46.81; H 5.50; N 4.71; S 10.49. $\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{Na}_4\text{O}_{20}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 46.60; H 5.21; N 4.53; S 10.36.

2,2',2'',2'''-[(1⁴,1⁶,3⁴,3⁶,5⁴,5⁶,7⁴,7⁶-Октагидрокси-1⁵,3⁵,5⁵,7⁵-тетраметил-1,3,5,7(1,3)-тетрабензолциклооктафан-2,4,6,8-тетраил)тетраakis(пропан-3,1-диил)-тетраakis(азанедиил)]тетраakis(этансульфонат) натрия (5b). Выход 0.13 г (24%), т. пл. > 250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1199, 1608, 2872, 3414. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.43–1.57 (8H, м, 4CH_2); 1.95–1.99 (8H, м, 4CH_2); 2.09 (12H, уш. с, 4CH_3); 2.90–3.06 (8H, м, 4CH_2); 3.11–3.27 (8H, м, 4CH_2); 3.36–3.47 (8H, м, 4CH_2); 4.15–4.27 (4H, м, 4CH); 7.41 (4H, уш. с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 10.5; 19.0; 31.2; 46.6; 50.3; 56.5; 67.4; 112.4; 112.6; 121.7 (3C); 121.8; 125.0 (2C); 125.2; 149.6; 149.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 [$\text{M}-4\text{Na}$] $^{-4}$ (100). Найдено, %: C 48.56; H 5.82; N 4.25; S 10.18. $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{Na}_4\text{O}_{20}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 48.29; H 5.61; N 4.33; S 9.92.

2,2',2'',2'''-[(1⁴,1⁵,1⁶,3⁴,3⁵,3⁶,5⁴,5⁵,5⁶,7⁴,7⁵,7⁶-Додекагидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензолциклооктафан-2,4,6,8-тетраил)тетраakis(пропан-3,1-диил)]тетраakis(азанедиил)]тетраakis(этансульфонат) натрия (5c). Выход 0.22 г (39%), т. пл. 220–224 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1199, 1598, 2872, 2895, 3411. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6),

δ , м. д.: 1.38–1.62 (8H, м, 4CH₂); 1.72–2.04 (8H, м, 4CH₂); 2.77–2.86 (8H, м, 4CH₂); 3.00–3.26 (16H, м, 8CH₂); 4.21–4.48 (4H, м, 4CH); 6.26 (4H, уш. с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 25.0; 45.3; 47.0; 50.1; 51.7; 67.4; 106.9; 107.1; 107.2; 117.6; 117.9; 122.6; 123.3; 123.7; 133.0; 133.2; 142.2; 142.3; 144.1; 144.2; 144.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 302 [M–4Na]^{–4} (100). Найдено, %: С 44.47; Н 5.15; N 4.40; S 9.79. C₄₈H₆₄N₄Na₄O₂₄S₄. Вычислено, %: С 44.31; Н 4.96; N 4.31; S 9.86.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Республики Татарстан (проект № 18-43-160004).

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН" за техническую поддержку проведенных исследований.

Список литературы

- Ananikov, V. P.; Khemchyan, L. L.; Ivanova, Y. V.; Bukhtiyarov, V. I.; Sorokin, A. M.; Prosvirin, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Medved'ko, A. V.; Nuriev, V. N.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Koptyug, I. V.; Kovtunov, K. V.; Zhivonitko, V. V.; Likholobov, V. A.; Romanenko, A. V.; Simonov, P. A.; Nenajdenko, V. G.; Shmatova, O. I.; Muzalevskiy, V. M.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F.; Morozov, O. S.; Dzhevakov, P. B.; Osipov, S. N.; Vorobyeva, D. V.; Topchiy, M. A.; Zotova, M. A.; Ponomarenko, S. A.; Borshchev, O. V.; Luponosov, Y. N.; Rempel, A. A.; Valeeva, A. A.; Stakheev, A. Y.; Turova, O. V.; Mashkovsky, I. S.; Sysolyatin, S. V.; Malykhin, V. V.; Bukhtiyarova, G. A.; Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 885. [*Успехи химии* **2014**, *83*, 885.]
- Schuller-Levis, G. B.; Park, E. *FEMS Microbiol. Lett.* **2003**, *226*, 195.
- (a) Brosnan, J. T.; Brosnan, M. E. *J. Nutr.* **2006**, *136*, 1636S. (b) Huxtable, R. J. *Physiol. Rev.* **1992**, *72*, 101. (c) Marcinkiewicz, J.; Kontny, E. *Amino Acids* **2014**, *46*, 7.
- (a) Faul, M.; Larsen, R.; Levinson, A.; Tedrow, J.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1655. (b) McKinnell, R. M.; Armstrong, S. R.; Beattie, D. T.; Choi, S.-K.; Fatheree, P. R.; Gendron, R. A. L.; Goldblum, A.; Humphrey, P. P.; Long, D. D.; Marquess, D. G.; Shaw, J. P.; Smith, J. A. M.; Turner, S. D.; Vickery, R. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5330. (c) Al-Riyami, L.; Pineda, M. A.; Rzepecka, J.; Huggan, J. K.; Khalaf, A. I.; Suckling, C. J.; Scott, F. J.; Rodgers, D. T.; Harnett, M. M.; Harnett, W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9982. (d) Bagautdinova, R. Kh.; Vagapova, L. I.; Smolobochkin, A. V.; Gaziziov, A. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A.; Voloshina, A. D. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 686.
- Kosswig, K. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000, p. 1.
- (a) Hu, L.; Zhu, H.; Du, D.-M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4543. (b) Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1129. (c) Chen, N.; Zhu, M.; Zhang, W.; Du, D.-M.; Xu, J. *Amino Acids* **2009**, *37*, 309.
- Chen, N.; Jia, W.; Xu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5841.
- Koller, W.; Linkies, A.; Rehling, H.; Reuschling, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2131.
- (a) Stipanuk, M. H. *Annu. Rev. Nutr.* **1986**, *6*, 179. (b) Soboleva, A. V.; Krasnoshtanova, A. A.; Krylov, I. A. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2004**, *40*, 236.
- (a) Xu, J.; Xu, S.; Zhang, Q. *Heteroat. Chem.* **2005**, *16*, 466. (b) Higashiura, K.; Ienaga, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 764. (c) Huang, J.; Du, D.-M.; Xu, J. *Synthesis* **2006**, 315. (d) Huang, J.; Wang, F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Synthesis* **2005**, 2122.
- (a) Philipposian, G.; Welti, D. H.; Fumeaux, R.; Richli, U.; Anantharaman, K. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1989**, *27*, 1267. (b) Marvel, C. S.; Bailey, C. F. *Org. Synth.* **1938**, *18*, 77.
- Bondareva, O. M.; Lopatik, D. V.; Kuvaeva, Z. I.; Vinokurova, L. G.; Markovich, M. M.; Prokopovich, I. P. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 142.
- Cordero, F. M.; Cacciarini, M.; Machetti, F.; De Sarlo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1407.
- (a) García-Gallego, S.; Rodríguez, J. S.; Jiménez, J. L.; Cangiotti, M.; Ottaviani, M. F.; Muñoz-Fernández, M. Á.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6488. (b) De, S.; Groaz, E.; Margamuljana, L.; Abramov, M.; Marlière, P.; Herdewijn, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3950. (c) García-Gallego, S.; Serramía, M. J.; Arnaiz, E.; Diaz, L.; Muñoz-Fernández, M. A.; Gómez-Sal, P.; Ottaviani, M. F.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1657. (d) Liang, H.-C.; Das, S. K.; Galvan, J. R.; Sato, S. M.; Zhang, Y.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Green Chem.* **2005**, *7*, 410.
- Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Anikina, E. A.; Strel'nik, A. G.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Synlett* **2018**, 467.