

М. А. Сибирякова, Г. Ф. Музыченко, С. Д. Бурлака,
К. С. Пущкарева, В. Г. Глуховцев, З. И. Тюхтенева

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ АМИНОВ К N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫМ ПИРРОЛИН-2-ОНАМ

Исследована реакция нуклеофильного присоединения *n*-бутил- и бензил-аминов к 1-(4-нитрофенил)-5Н-пирролин-2-ону и 1-(4-сульфамоилфенил)-5Н-пирролин-2-ону при 50 °С в избытке аминов с образованием N-замещенных амидов 3-алкил(бензил)амино-4-(4-R-анилино)бутановых кислот. N-Замещенные амиды 3-ариламино-4-гидроксибутановой и 4-гидрокси-2-бутеновой кислот синтезированы из 2(5Н)-фуранона и ароматических аминов (1 : 3) при 180 °С. При взаимодействии 1-(4-нитрофенил)-5Н-пирролин-2-она с аммиаком, алифатическими, алициклическими и ароматическими аминами (1 : 3, при 90 °С, в ДМФА) получены 4-алкиламино-1-(4-нитрофенил)пирролидоны-2.

Ключевые слова: 4-алкиламино-1-(4-нитрофенил)пирролидоны-2, амиды 3-амино-4-гидроксибутановой кислоты, амиды 4-гидрокси-2-бутеновой кислоты, амиды 3,4-диаминобутановых кислот, амины, 5Н-пирролин-2-оны, 2(5Н)-фуранон.

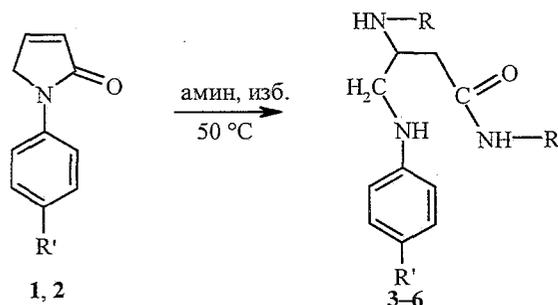
Амиды карбоновых кислот и пирролидоны представляют интерес как потенциальные физиологически активные соединения [1]. Описаны реакции 2(5Н)-фуранона, 5-алкил-2(3Н)-фуранонов и гидроксиалкилбутанолитов с аминами, которые в зависимости от условий приводят к пирролидонам-2 или амидам гидроксикислот. Изменяя молярные соотношения реагентов, температурный режим и подбирая соответствующий растворитель, авторы работ [2–5] добивались направленных синтезов с получением целевых продуктов. Отмечено [6, 7], что 2(5Н)-фураноны с дизамещенной кратной связью взаимодействуют с аминами с сохранением лактонного цикла и только в присутствии этанола наблюдается одновременное раскрытие цикла с образованием амидов непредельных гидроксикислот [7].

Учитывая некоторую специфичность свойств N-арилзамещенных пирролин-2-онов по сравнению с 2(5Н)- и 2(3Н)-фуранонами, а также отсутствие в литературе данных об их реакционной способности, мы исследовали взаимодействие N-арилзамещенных пирролин-2-онов **1** и **2** с алифатическими, алициклическими и ароматическими аминами с целью синтеза N-замещенных амидов и пирролидонов.

Исследование реакционной способности соединений **1** и **2** с *n*-бутил- и бензиламинами (схема 1) проведено при комнатной температуре в избытке амина, который выступал в качестве реагента и растворителя. Образование N-замещенных амидов 3,4-диаминобутановой кислоты **3**, **4**

отмечено через 6 сут, а при выдерживании реакционной смеси до 15 сут эти соединения получены с количественным выходом. Для ускорения протекания реакции смесь нагревали 1 ч при 70 °С. При этом происходило сильное осмоление реакционной массы. Найденны оптимальные условия данной реакции: постепенное добавление пирролинона к амину при интенсивном перемешивании и нагревании до температуры не выше 50 °С с последующим выдерживанием реакционной смеси до полной кристаллизации. Чистота синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ.

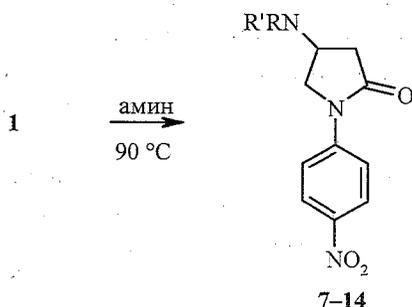
Схема 1



1, 3, 4 R' = NO₂, 2, 5, 6 R' = SO₂NH₂, 3, 5 R = CH₂C₆H₅, 4, 6 R = n-C₄H₉

Строение выделенных амидов доказано с помощью ИК спектроскопии (табл. 1). В спектрах соединений **3–6** имеются характеристические полосы поглощения амидных групп: $\nu_{\text{C=O}}$ 1645–1630 см⁻¹ и δ_{NH} в области 1560–1525 см⁻¹; полоса ν_{NH} 3315–3300 см⁻¹ указывает на раскрытие пирролидинового цикла. Присутствуют также полосы валентных колебаний бензольного кольца (1605 и 1505 см⁻¹), полосы ν_s (1326–1323 см⁻¹) и ν_{as} (1515–1510 см⁻¹) группы NO₂ для соединений **3, 4** и полосы ν_s (1170 см⁻¹) и ν_{as} (1350 см⁻¹) группы SO₂ для соединений **5, 6**. При сопоставлении ИК спектров соединений **1, 2** ($\nu_{\text{C=O}}$ 1663, $\nu_{\text{C=C}}$ 1645 см⁻¹) и продуктов **3–6** видно, что реакция нуклеофильного присоединения аминов к N-арилзамещенным пирролин-2-онам в выбранных условиях протекает как по двойной связи, так и по карбонильной группе.

Найдены условия присоединения алифатических и ароматических аминов к 1-(4-нитрофенил)-5Н-пирролин-2-ону (**1**) без раскрытия гетероцикла с образованием 4-алкиламино-1-(4-нитрофенил)-пирролидонов-2 (схема 2). Наибольшие выходы наблюдались при использовании 3-кратного избытка амина при температуре 90 °С. При комнатной температуре и нагревании до 50 °С реакция не идет. Повышение температуры выше 90 °С приводит к осмолению реакционной смеси и уменьшению выхода целевого продукта.



7-13 R = H; 7 R' = H, 8 R' = Et, 9 R' = *n*-C₄H₉, 10 R' = *t*-C₄H₉, 11 R' = C₆H₁₁,
12 R' = CH₂Ph, 13 R' = (CH₂)₃OH, 14 R = R' = Et

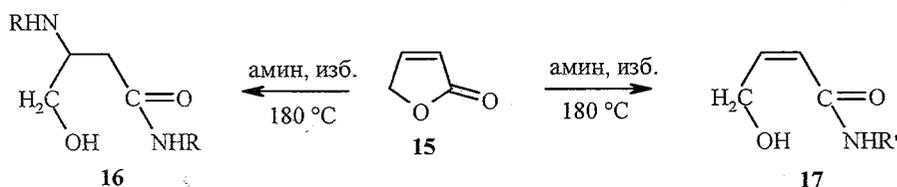
Чистота соединений 7-14 подтверждена методом ТСХ, их строение доказано с помощью ИК спектроскопии (табл. 1). В спектрах наблюдается смещение полосы поглощения $\nu_{C=O}$ (1700-1690 см⁻¹) в более высокочастотную область по сравнению с исходным пирролином (1663 см⁻¹). Образование целевых продуктов подтверждается отсутствием в их спектрах интенсивных полос валентных колебаний амидной карбонильной группы (1650-1620 см⁻¹) и δ_{NH} в области 1570-1520 см⁻¹. В спектрах присутствуют полосы деформационных колебаний связи NH при 1620 см⁻¹ для соединения 7 и малоинтенсивные полосы в области 1598-1590 см⁻¹ для соединений 8-13. Имеются слабые широкие полосы поглощения валентных колебаний связанной аминогруппы при 3500-3200 см⁻¹ для соединений 7-13. В соединении 13, где имеется группа OH, полоса ν_{NH} налагается на полосу ν_{OH} , что увеличивает интенсивность поглощения в данном интервале частот. В спектрах присутствуют две полосы поглощения валентных колебаний ароматического кольца при 1610-1605 и 1510-1500 см⁻¹. Низкочастотная полоса поглощения бензольного кольца налагается на полосу ν_{as} группы NO₂ и имеет довольно высокую интенсивность. Валентные симметричные колебания группы NO₂ находятся в области 1328-1321 см⁻¹.

УФ спектры соединений 7-9, 11-14 (табл. 1) имеют одинаковый характер, что свидетельствует об идентичности сопряженной системы. Подтверждением наличия сопряженной системы являются bathochrome смещения полос поглощения групп NO₂ и C=O, а также бензольного кольца. В области 250-600 нм имеются интенсивные максимумы при 370 нм с длинноволновым плечом при 423 нм и менее коротковолновой полосой поглощения при 312 нм. Максимумы при 370 и 423 нм принадлежат *n*→ π^* -переходам. Полоса поглощения при 423 нм, по всей вероятности, относится к группе NO₂, а максимум при 370 нм принадлежит полосе переноса заряда, связанной с группой C=O. Полоса поглощения при 312 нм относится к π → π^* -переходу бензольного кольца.

Предложенное отнесение полос подтверждается тем, что при подкислении растворов этих веществ происходит некоторое снижение интенсивности и коротковолновое смещение на 5 нм полос поглощения при 423 и 370 нм, в то время как полоса поглощения при 312 нм остается без изменений.

С целью расширения ассортимента биологически активных веществ нами проведен синтез N-замещенных амидов 3-ариламино-4-гидрокси-бутановой кислоты на основе 2(5H)-фуранона **15** и ароматических аминов (схема 3).

Схема 3



16 R = 2,6-Me₂C₆H₃, 17 R' = 3-CF₃C₆H₄

Реакцию проводили в избытке амина в запаянных ампулах при 180 °С. В качестве аминов использовали 2,6-диметиланилин, *m*-трифторметиланилин, *o*-аминофенол и *o*-метоксианилин.

Установлено, что 2(5H)-фуранон с *o*-аминофенолом не взаимодействует, по-видимому, вследствие пониженной основности амина за счет образования внутримолекулярной водородной связи, а с *o*-метоксианилином образует смесь продуктов, разделить которую не удалось.

Реакция 2(5H)-фуранона с 2,6-диметиланилином протекает с образованием N-(2,6-диметилфенил)амида 4-гидрокси-3-[(2,6-диметилфенил)амино]бутановой кислоты (**16**). Строение соединения **16** подтверждено ИК спектром (табл. 1), содержащим две интенсивные амидные полосы в области 1640 ($\nu_{\text{C=O}}$) и 1525 cm^{-1} (δ_{NH}), полосы поглощения в области 3255 cm^{-1} , принадлежащие валентным колебаниям группы NH, и две полосы валентных колебаний бензольного кольца при 1495 и 1605 cm^{-1} . Легкость протекания реакции с 2,6-диметиланилином можно объяснить его повышенной основностью за счет электронодонорного влияния *o*-метильных групп.

При взаимодействии 2(5H)-фуранона с *m*-трифторметиланилином происходит только аминолиз лактонного цикла с образованием N-(3-трифторметилфенил)амида 4-гидрокси-2-бутеновой кислоты (**17**), чистота которого доказана методом ТСХ (табл. 2), а строение подтверждено спектральными методами (табл. 1).

Особенностью ИК спектра соединения **17** является наличие полосы $\nu_{\text{C=C}}$ при 1645 cm^{-1} . Полоса валентных колебаний амидной карбонильной группы присутствует в области 1693 cm^{-1} . Смещение частоты валентных колебаний карбонильной группы амидного фрагмента, вероятно, можно объяснить отрицательным индуктивным эффектом *m*-трифторметилфенильного заместителя, наличие которого приводит к увеличению сопряжения амидного атома азота с бензольным кольцом и нарушает его сопряжение с карбонильной группой. В результате полоса $\nu_{\text{C=O}}$ приобретает характер поглощения обычного α,β -непредельного карбонильного фрагмента. Интенсивные полосы поглощения δ_{NH} отмечены при 1543 cm^{-1} , а валентные колебания ν_{NH} налагаются на валентные колебания ν_{OH} в области 3400–3100 cm^{-1} в виде широкой интенсивной полосы. В спектре присутствуют также полосы валентных колебаний бензольного кольца (1603 и 1500 cm^{-1}), а интенсивное поглощение в области 1400–1050 cm^{-1} свидетельствует о наличии в молекуле атомов фтора.

Спектральные характеристики соединений 3–14, 16, 17

Соединение	ИК спектр, см^{-1}						УФ спектр, $\lg \epsilon$ при λ , нм		
	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{NH}	δ_{NH}	$\nu_{\text{аром}}$	$\nu_{\text{ас NO}_2}$	$\nu_{\text{s NO}_2}$	312	370	423
3	1645	3303	1555	1605, 1505	1510	1326			
4	1635	3315	1560	1605, 1505	1515	1323			
5	1645	3300	1525	1590, 1505	*	*			
6	1630	3307	1550	1605, 1505	*	*			
7	1700	3500–3200	1620	1605, 1510	1510	1328	3.98	4.29	4.22
8	1695	3500–3350	1598	1605, 1503	1503	1324	4.14	4.48	4.41
9	1690	3510–3350	1590	1605, 1500	1500	1326	3.94	4.37	3.99
10	1695	3500–3320	1595	1610, 1505	1505	1324			
11	1695	3510–3330	1595	1607, 1503	1503	1322	4.09	4.39	4.19
12	1700	3500–3380	1595	1605, 1505	1505	1325	4.04	4.38	4.08
13	1690	3500–3200	1590	1605, 1505	1505	1326	3.96	4.21	4.20
14	1697			1605, 1505	1520	1321	4.18	4.45	4.17
16	1640	3255	1525	1605, 1495					
17	1693	3400–3100	1543	1603, 1500					

* Соединения 5, 6: $\nu_{\text{ас SO}_2}$ 1350, $\nu_{\text{s SO}_2}$ 1170 см^{-1} .

Характеристики соединений 3–14, 16, 17

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R _f	Выход, %
		С	Н	Н			
3	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	<u>68.02</u>	<u>6.42</u>	<u>13.77</u>	120	0.48	84
		67.98	6.40	13.79			
4	C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O ₃	<u>61.74</u>	<u>8.55</u>	<u>16.05</u>	99	0.15	81
		61.71	8.57	16.00			
5	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃ S	<u>63.66</u>	<u>6.12</u>	<u>12.72</u>	140	0.38	92
		63.72	6.19	12.38			
6	C ₁₈ H ₃₂ N ₄ O ₃ S	<u>56.21</u>	<u>8.37</u>	<u>14.63</u>	142	0.19	88
		56.25	8.33	14.58			
7	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>54.33</u>	<u>5.04</u>	<u>19.11</u>	329	0.51	38
		54.29	4.98	19.01			
8	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>57.91</u>	<u>6.11</u>	<u>16.81</u>	319	0.31	45
		57.83	6.02	16.87			
9	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>60.71</u>	<u>6.89</u>	<u>15.07</u>	323	0.33	40
		60.65	6.86	15.16			
10	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>60.69</u>	<u>6.90</u>	<u>15.09</u>	326	0.38	28
		60.65	6.86	15.17			
11	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>63.41</u>	<u>6.21</u>	<u>13.97</u>	246	0.36	39
		63.37	6.27	13.86			
12	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65.31</u>	<u>5.49</u>	<u>13.37</u>	321	0.41	41
		65.38	5.45	13.46			
13	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>56.02</u>	<u>6.14</u>	<u>15.01</u>	262	0.17	40
		55.91	6.09	15.05			
14	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>60.69</u>	<u>6.89</u>	<u>15.05</u>	223	0.79	36
		60.65	6.86	15.16			
16	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	<u>73.53</u>	<u>7.86</u>	<u>8.63</u>	306	0.18	47
		73.62	7.97	8.58			
17	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₂	<u>53.81</u>	<u>4.13</u>	<u>5.79</u>	205	0.23	45
		53.87	4.08	5.71			

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборах UR-20 и ИКС-29 в вазелиновом масле и хлористом метиле, УФ спектры – на спектрофотометре Specord M-40 в хлористом метиле. ТСХ проводили на пластинках Silufol 20-N (ацетон–CCl₄–петролейный эфир, 2:1:0.5, и этанол–толуол, 3:10; обнаружение парами кристаллического иода и гидрохлоридом 2,4-динитрофенилгидразина). Характеристики и выходы впервые синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

N-Замещенные амиды 3-алкил(бензил)амино-4-(4-R-анилино)бутановых кислот (3–6). В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой и термометром, загружают 70 ммоль амина и нагревают до 50 °С. Затем добавляют порциями 0.3 г (1.47 ммоль) соединения 1. Реакционную смесь нагревают 30 мин при интенсивном перемешивании и термостатировании (50 ± 2 °С). Смесь охлаждают, выпавшие через 7 сут кристаллы промывают диэтиловым эфиром и перекристаллизовывают из смеси ацетона с водой. Кристаллы отфильтровывают и промывают гексаном. Выход 81–92%.

4-Амино-1-(4-нитрофенил)пирролидон-2 (7). В колбу помещают 0.5 г (2.5 ммоль) соединения 1 и 20 мл ДМФА. В реакционную смесь, нагретую до 90 °С, в течение 2 ч при перемешивании пропусают газообразный аммиак, выделяющийся при нагревании 60 мл 20% раствора аммиака. Затем реакционную смесь охлаждают при перемешивании. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают ацетоном и диэтиловым эфиром. Выход 2.09 г (38%).

4-Алкиламино-1-(4-нитрофенил)пирролидоны-2 (8–14). К раствору 0.5 г (2.5 ммоль) соединения **1** в 20 мл ДМФА добавляют 7.5 ммоль амина. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 2 ч, поддерживая температуру 90 ± 2 °С, затем охлаждают при перемешивании, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном и диэтиловым эфиром. Выход 28–45%.

N-(2,6-Диметилфенил)амид 4-гидрокси-3-[(2,6-диметилфенил)амино]бутановой кислоты (16). Смесь 1.68 мл (20 ммоль) соединения **15** и 7.26 мл (60 ммоль) 2,6-диметиланилина запаивают в стеклянную ампулу и нагревают на масляной бане при 180 ± 2 °С в течение 6 ч. Образовавшуюся оранжево-коричневую жидкую смесь перегоняют в вакууме и получают две фракции: первая представляет собой исходный 2,6-диметиланилин, вторая – кристаллическое вещество белого цвета. Выход 2.79 г (47%).

N-(3-Трифторметилфенил)амид 4-гидрокси-2-бутановой кислоты (17). Смесь 1.68 мл (20 ммоль) соединения **15** и 9.66 мл (60 ммоль) *m*-трифторметиланилина запаивают в стеклянную ампулу и нагревают на масляной бане при $180 + 2$ °С в течение 6 ч. Образовавшуюся жидкую смесь перегоняют в вакууме и получают кристаллическое вещество белого цвета. Выход 2.21 г (45%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Бадовская., З. И. Тюхтенева., Ю. В. Найденов, в кн. *Химия для медицины и ветеринарии*. Сб. науч. тр. Саратов. гос. ун-та, Саратов, 1998, 7.
2. В. А. Седавкина, Н. А. Морозова, *ХТС*, 331 (1972).
3. А. А. Пономарев, В. А. Седавкина, *ХТС*, 809 (1969).
4. Н. А. Морозова, В. А. Седавкина, А. Ю. Егорова, *ХТС*, 349 (1994).
5. В. А. Седавкина, Н. А. Морозова, А. Ю. Егорова, в кн. *Химия и технология фурановых соединений*. Сб. науч. тр. Кубан. гос. техн. ун-та, Краснодар, 1995, 21.
6. И. К. Калнинь, Э. Ю. Гудринице, *ХТС*, 867 (1972).
7. M. Semonsky, A. Černý, B. Kakač, V. Šubrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **28**, 3278 (1963).

Кубанский государственный технологический
университет, Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 18.09.99
После доработки 12.07.2000