

М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Т. Иванова, В. А. Славинская,  
Э. Лукевиц

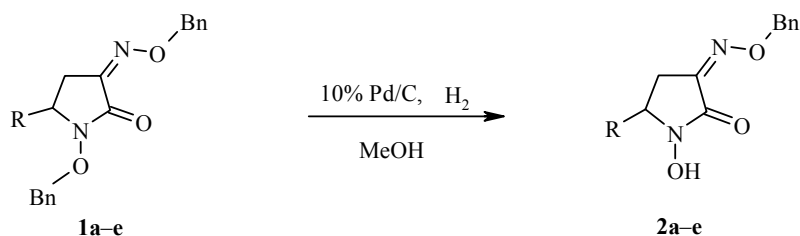
**СЕЛЕКТИВНЫЙ ГИДРОГЕНОЛИЗ БЕНЗИЛЗАЩИЩЕННЫХ  
1-ГИДРОКСИ-3-ГИДРОКСИМИНО-2-ПИРРОЛИДИНОВ**

При гидрогенолизе 1-бензилокси-3-бензилоксимино-2-пирролидинонов в присутствии 10% Pd/C происходит селективное снятие O-бензильной защиты гидроксамовой кислоты с сохранением двойной связи и Bn-защиты оксимной группы. Выходы продуктов реакции составляют 66–98%.

**Ключевые слова:** α-оксиминогидроксамовые кислоты, производные 2-пирролидинонов, гидрогенолиз.

Ацилирование O-бензилгидроксилamina позволяет получать защищенные гидроксамовые кислоты. Bn-Защита дает возможность проводить последующие реакции с другими функциональными группами соединения и облегчает выделение целевых продуктов. При гидрогенолизе Bn группы в присутствии Pd катализаторов различных модификаций часто восстанавливаются также другие функциональные группы. Так, при снятии бензильной защиты гидроксамовой кислоты в присутствии Pd/C гидрируется также олефиновая связь [1], а с Pd/BaSO<sub>4</sub> [2] расщепляется бензильный эфир. Гидрогенолиз Bn-защиты гидроксамовой группы в присутствии Pd(OH)<sub>2</sub>/C происходит при одновременном снятии сложного бензильного эфира [3, 4] или с сохранением последнего [5]. Оксимная связь не гидрируется при использовании 5% Pd/C [6], а применение Pd/BaSO<sub>4</sub> сохраняет нитрогруппу [7].

Поскольку наличие свободной гидроксамовой кислоты обуславливает биологическую активность соединений, нами исследован гидрогенолиз производных 1-бензилокси-3-бензилоксимино-2-пирролидинонов [8]. Установлено, что гидрогенолиз производных 2-пирролидинонов **1a–e**

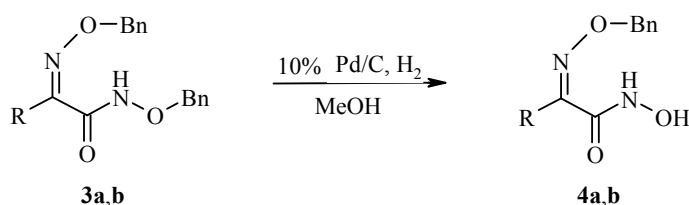


**1, 2 a** R = Ph, **b** R = 2-тиенил, **c** R = 2-фурил, **d** R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
**1e** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **2e** R = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

в интервале температур 0–20 °С в присутствии 10% Pd/C в токе водорода протекает селективно со снятием *O*-бензильной защиты гидроксамовой кислоты и сохранением двойной связи и *Bn*-защиты оксимной группы.

Выходы 1-гидрокси-3-бензилоксимино-2-пирролидинонов **2** составляют 66–98%, за исключением тиенилпроизводного 2-пирролидинона **1b**, для которого, несмотря на продолжительное гидрирование с периодическими добавками свежего катализатора, был получен низкий выход целевого продукта, возможно вследствие отравления Pd серосодержащим соединением. В реакции с 5-нитрофенилпроизводным **1e** в данных условиях происходит одновременное восстановление нитрогруппы.

Этот метод применим также для селективного гидрогенолиза линейных бензилзащищенных  $\alpha$ -оксиминогидроксамовых кислот, например, 2-бензилоксиминопропан-*O*-бензилгидроксамовой **3a** и 2-бензилоксимино-4-фенилбутан-*O*-бензилгидроксамовой **3b**. Выходы продуктов **4a** и **4b** составляют 70 и 59% соответственно.



**3, 4 a** R = Me, **b** R = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Varian Mercury 200 (200 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Acros (0.035–0.070 мм), элюент петролейный эфир–AcOEt–2-PrOH, 1 : 1 : 0.4. Все синтезированные соединения **2a–e** дают характерную лиловую окраску с раствором FeCl<sub>3</sub>. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ, используя пластинки Merck silica gel (F<sub>254</sub>) и вышеупомянутый элюент. Гидрирование проводили в потоке водорода при температуре от –18 до 20 °С в метаноле (Acros) в присутствии 10% Pd/C (Acros).

**3-Бензилоксимино-1-гидрокси-2-оксо-5-фенилпирролидин (2a)** (общая методика). К 0.03 М раствору соединения **1a** (0.24 г; 25 мл MeOH) добавляют 15 мг 10% Pd/C (2.4 мг Pd/1 ммоль исходного соединения), гидрируют в токе водорода при температуре 20 °С в течение 25 мин. Реакционную смесь фильтруют через целит, промывают MeOH, фильтрат упаривают. Остаток хроматографируют. Получают 0.12 г (66%) 1-гидрокси-2-оксо-5-фенилпирролидина **2a** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 139–141 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.45–7.17 (10H, м, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.30 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 4.97 (1H, д. д, *J*<sub>1</sub> = 8.2, *J*<sub>2</sub> = 3.4, CH–Ph); 3.35 (1H, д. д, *J*<sub>1</sub> = 19.2, *J*<sub>2</sub> = 8.2, CH<sub>2</sub>); 2.77 (1H, д. д, *J*<sub>1</sub> = 19.2, *J*<sub>2</sub> = 3.4, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 68.80; Н 5.45; N 9.46. С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.91; Н 5.44; N 9.45.

**3-Бензилоксимино-1-гидрокси-2-оксо-5-(2-тиенил)пирролидин (2b)**. Аналогично гидрируют раствор 0.5 г (1.27 ммоль) соединения **1b** в 40 мл MeOH в присутствии 10% Pd/C при 20 °С в течение 72 ч. После хроматографирования получают 0.10 г 1-гидрок-

сипирролидин **2b** в виде бесцветных кристаллов. Выход 26%. Т. пл. 156–158 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.42–7.27 (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, α-Th); 7.11–7.07 (1H, м, β-Th); 6.99 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 5.0, J<sub>2</sub> = 3.6, β-Th); 5.31 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 5.21 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 8.1, J<sub>2</sub> = 3.8, CH–Ph); 3.40 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.1, J<sub>2</sub> = 8.1, CH<sub>2</sub>); 2.95 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.1, J<sub>2</sub> = 3.8, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 9.67; Н 4.64; N 9.19; S 10.57. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 59.59; Н 4.67; N 9.26; S 10.60.

**3-Бензилоксимино-1-гидрокси-2-оксо-5-(2-фурил)пирролидин (2c).** Аналогично 0.5 г (1.33 ммоль) соединения **1c** в 40 мл MeOH гидрируют Pd/C при 0 °С в течение 1 ч. Выделяют кристаллизацией из этилацетата 0.3 г 1-гидрокси-пирролидина **2c** в виде бесцветных кристаллов. Выход 78%. Т. пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.41–7.35 (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, α-Fur); 6.45 (1H, д, J = 3.2, β-Fur); 6.37 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 3.2, J<sub>2</sub> = 1.9, β-Fur); 5.32 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 5.00 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 8.0, J<sub>2</sub> = 4.0, CH–Ph); 3.24 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.0, J<sub>2</sub> = 8.0, CH<sub>2</sub>); 3.06 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.0, J<sub>2</sub> = 4.0, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 62.53; Н 4.93; N 9.76. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.78.

**3-Бензилоксимино-1-гидрокси-2-оксо-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин (2d).** Аналогично 0.13 г (0.29 ммоль) соединения **1d** в 10 мл MeOH гидрируют 10% Pd/C при 0 °С в течение 3 ч. Кристаллизацией из этанола и диэтилового эфира выделяют 0.076 г 1-гидрокси-пирролидина **2d** в виде бесцветных кристаллов. Выход 73%. Т. пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.36–7.32 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.86 (1H, д, J = 8.2, CH<sub>аром.</sub>); 6.80 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 8.2, J<sub>2</sub> = 1.7, CH<sub>аром.</sub>); 6.74 (1H, д, J = 1.7, CH<sub>аром.</sub>); 5.28 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 4.91 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 8.1, J<sub>2</sub> = 3.6, CH–(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 3.87 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>O); 3.35 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.3, J<sub>2</sub> = 8.1, CH<sub>2</sub>); 3.73 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 19.3, J<sub>2</sub> = 3.6, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 63.72; Н 5.62; N 7.73. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 64.04; Н 5.66; N 7.86.

**5-(4-Аминофенил)-3-бензилоксимино-1-гидрокси-2-оксопирролидин (2e).** Аналогично общей методике 0.07 г (0.16 ммоль) соединения **1e** в 10 мл MeOH гидрируют 10% Pd/C при 0 °С в течение 2 ч. После хроматографирования получают 0.050 г 1-гидрокси-пирролидина **2e** в виде бесцветных кристаллов. Выход 98%. Т. пл. 175–176 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.1 (1H, ш. с, OH); 7.40–7.27 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.91–6.80 (2H, м, CH<sub>аром.</sub>); 6.56–6.46 (2H, м, CH<sub>аром.</sub>); 5.20 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 5.10 (2H, ш. с, NH<sub>2</sub>); 4.61 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 7.8, J<sub>2</sub> = 3.4, CH<sub>2</sub>); 3.28 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 18.5, J<sub>2</sub> = 7.8, CH<sub>2</sub>); 2.49 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 18.5, J<sub>2</sub> = 3.4, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 64.66; Н 5.45; N 13.26. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • 0.2 H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 64.83; Н 5.67; N 13.34.

**2-Бензилоксиминопропангидроксамовая кислота (4a).** Аналогично 0.076 г (0.25 ммоль) соединения **3a** в 7 мл MeOH гидрируют 10% Pd/C при –18 °С в течение 2 ч 45 мин. Кристаллизацией из этанола и петролейного эфира выделяют 0.037 г гидроксамовой кислоты **4a** в виде бесцветных кристаллов. Выход 70%. Т. пл. 76–78 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.8 (1H, уш. с, OH), 9.0 (1H, уш. с, NH); 7.43–7.27 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.14 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 1.90 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 57.71; Н 5.74; N 13.24. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.69; Н 5.81; N 13.45.

**2-Бензилоксимино-4-фенилбутангидроксамовая кислота (4b).** Аналогично 0.158 г (0.41 ммоль) соединения **3b** в 15 мл MeOH гидрируют 10% Pd/C при 5 °С в течение 2 ч. Получают 0.072 г соединения **4b** в виде бесцветных кристаллов. Выход 59%. Т. пл. 80 °С (из этилацетата и петролейного эфира). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 8.93 (1H, уш. с, OH), 8.04 (1H, уш. с, NH); 7.42–7.11 (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.12 (2H, с, O–CH<sub>2</sub>–Ph); 2.96–2.72 (4H, м, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 68.31; Н 6.05; N 9.42. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.39.

*Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 01.0176).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M.-C. Fournie-Zaluski, A. Coulaud, R. Bouboutou, P. Chaillet, J. Devin, G. Waksman, J. Costentin, B. P. Roques, *J. Med. Chem.*, **28**, 1158 (1985).

2. G. Kottirsch, G. Koch, R. Feifel, U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **45**, 2289 (2002).
3. M. R. Gowravaram, B. E. Tomczuk, J. S. Jonson, D. Delecki, E. R. Cook, A. K. Ghose, A. M. Mathiowetz, J. C. Spurlino, B. Rubin, D. L. Smith, T. Pulvino, R. C. Wahl, *J. Med. Chem.*, **38**, 2570 (1995).
4. A. Volonterio, S. Bellosta, P. Bravo, M. Canavesi, E. Corradi, S. V. Meille, M. Monetti, N. Moussier, M. Zanda, *Eur. J. Org. Chem.*, **3**, 428 (2002).
5. A. Volonterio, P. Bravo, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3141 (2001).
6. P. Cozzi, A. Giordani, M. Menichincheri, A. Pillan, V. Pincioli, A. Rossi, R. Tonani, D. Volpi, M. Tamburin, R. Ferrario, D. Fusar, P. Salvati, *J. Med. Chem.*, **37**, 3588 (1994).
7. W. Yao, M. Chao, Z. R. Wasserman, R. Q. Liu, M. B. Covington, R. Newton D. Christ, R. R. Wexler, C. P. Decicco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 101 (2002).
8. М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Т. Иванова, В. А. Славинская, Э. Лукевиц, *ХГС*, 860 (2004).

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006  
e-mail: martins@osi.lv

Поступило 20.01.2005