

А. Ю. Егорова, В. А. Седавкина, З. Ю. Тимофеева

### ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ В 1,5-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛИН-2-ОНЫ

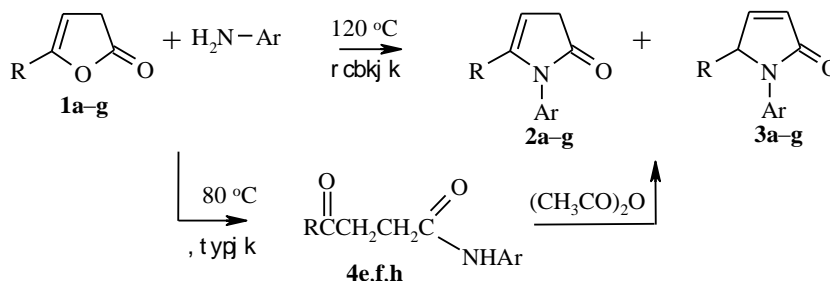
Разработаны условия синтеза и получены 1-арил-5-алкил(арил)-3Н- и 1-арил-5-алкил(арил)-5Н-пирролин-2-оны на основе амидов и эфиров 4-оксоалкановых кислот. Установлено, что выход и соотношение 3Н- и 5Н-изомеров зависят от используемого в реакции субстрата.

**Ключевые слова:** амиды 4-оксоалкановых кислот, 1-арил-5-алкил(арил)-3Н-пирролин-2-оны, 1-арил-5-алкил(арил)-5Н-пирролин-2-оны, эфиры 4-оксоалкановых кислот.

Ненасыщенные пятичленные азотсодержащие 2-оксогетероциклы занимают особое место в органической химии в связи с их обнаружением в виде фрагментов природных соединений, а также получением на их основе веществ с различными видами биологической активности [1]. Описано получение 1,5-дизамещенных пирролин-2-онов на основе реакций взаимодействия N-замещенных сукцинимидов с реактивом Гриньяра и L-ангеликолактона с первичными аминами [2, 3].

В настоящей работе представлены результаты синтеза 5-алкил(арил)-3Н- и 5-алкил(арил)-5Н-пирролин-2-онов на основе амидов и эфиров 4-оксоалкановых кислот, а также внутренних эфиров указанных кислот – 3Н-фуран-2-онов – путем их взаимодействия с аминами ароматического ряда в различных условиях.

5-Алкил(арил)-3Н-фуран-2-оны **1a–g** реагируют с первичными ароматическими аминами (анилином, *n*-толуидином, *n*-броманилином) в растворе ксилола при 120 °С и соотношении реагентов 1 : 3 с образованием смесей 1-арил-5-алкил(арил)-3Н-пирролин-2-онов **2a–g** и 1-арил-5-алкил(арил)-5Н-пирролин-2-онов **3a–f**. Целевые продукты выделены в основном в виде 3Н-изомеров 1,5-дизамещенных пирролин-2-онов **2a–g** (выходы 70–75%). Содержание соединений **3a–f** в реакционной смеси незначительно.



**1-4** **a** R = CH<sub>3</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **c** R = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**d** R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **e** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **f** R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**g** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-*p*; **h** R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*

Следует отметить, что 1-(4-метилфенил)-5-фенилпирролин-2-он (**2g**) существует и в твердом состоянии, и в растворе CDCl<sub>3</sub> только в виде 3Н-изомера, 5Н-форму выделить не удалось.

Образование соединений **2a–g** и **3a–f** проходит через стадию раскрытия фуранонового цикла в результате аммонолиза исходных соединений **1a–g** ароматическими аминами. Образующиеся амиды 4-оксоалкановых кислот **4** подвергаются последовательно циклизации в таутомерные 2-арил-5-алкил(арил)-5-гидрокси-2-оксопирролидины с дальнейшей дегидратацией и частичной изомеризацией 3Н-формы **2a–f** в более устойчивые 5Н-изомеры **3a–f**. Изомеризация соединений **2a–f** в соединения **3a–f** проходит и при их хранении на воздухе в условиях помещения.

Целенаправленно интермедиаты **4e–g** получены в более мягких условиях в результате кипячения фуранонов **1** с аминами в бензоле при сокращении продолжительности процесса вдвое. Их физические константы представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. кип., °С/мм рт. ст.	$n_D^{20}$	Выход, %
		С	Н	S			
<b>2a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO	<u>76.58</u>	<u>6.30</u>	<u>8.01</u>	155–158/4	1.5280	63
		76.36	6.41	8.10			
<b>2b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	<u>78.15</u>	<u>7.65</u>	<u>6.45</u>	157–160/4	1.5340	68
		78.20	7.97	6.52			
<b>2c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	<u>78.02</u>	<u>7.71</u>	<u>6.40</u>	165–168/4	1.5328	72
		78.20	7.97	6.52			
<b>2d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO	<u>78.51</u>	<u>8.15</u>	<u>6.02</u>	170–172/4	1.5360	72
		78.67	8.36	6.12			
<b>2e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO	<u>79.18</u>	<u>8.80</u>	<u>5.60</u>	168–170/4	1.5368	70
		79.08	8.71	5.76			
<b>2f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO	<u>76.40</u>	<u>8.52</u>	<u>5.30</u>	172–175/4	1.5380	75
		76.47	8.68	5.63			
<b>2g*</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO	<u>79.98</u>	<u>5.72</u>	<u>5.61</u>	179–181	–	82
		82.00	5.07	5.63			
<b>3a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO	<u>76.21</u>	<u>6.35</u>	<u>8.15</u>	165–167/4	1.5484	35
		76.36	6.41	8.10			
<b>3b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	<u>78.25</u>	<u>7.80</u>	<u>6.50</u>	165–168/4	1.5523	20
		78.20	7.97	6.52			
<b>3c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	<u>78.01</u>	<u>7.57</u>	<u>6.42</u>	170–173/4	1.5490	17
		78.20	7.97	6.52			
<b>3d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO	<u>78.15</u>	<u>8.10</u>	<u>5.98</u>	175–178/4	1.5510	15
		78.67	8.36	6.12			
<b>3e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO	<u>78.95</u>	<u>8.60</u>	<u>5.15</u>	176–178/4	1.5560	15
		79.08	8.71	5.76			
<b>3f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO	<u>76.12</u>	<u>8.60</u>	<u>5.05</u>	178–180/4	1.5580	10
		76.47	8.68	5.25			
<b>4e*</b>	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	<u>73.51</u>	<u>8.60</u>	<u>5.07</u>	98–100	–	87
		73.62	8.88	5.37			
<b>4f*</b>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	<u>74.32</u>	<u>9.35</u>	<u>5.00</u>	99–102	–	85
		74.24	9.16	5.09			
<b>4h*</b>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> BrNO	<u>56.81</u>	<u>6.70</u>	<u>4.12</u>	55–56	–	76
		57.68	6.83	3.96			

\* Т. пл., °С.

ИК спектры соединений **4e–g** содержат полосы поглощения амидного карбонила при 1580–1540, карбонильной группы при 1690–1660 см<sup>-1</sup> и группы NH при 3330–3230 см<sup>-1</sup>.

Сравнение данных ИК спектров соединений **2a–g** и **3a–f** показывает, что наибольшее различие в них обнаруживается в области колебаний лактамного карбонила. Для соединений **2a–g** полоса поглощения группы C=O наблюдается в области 1690–1665, в то время как у изомера **3a–f** она отмечена в области 1705–1700 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) пирролин-2-онов **2a–c** присутствует сигнал винильного протона в области 5.19–5.25 (д), а также сигналы протонов в положении 3 цикла в области 2.70–3.10 м. д., форма которых подтверждает строение 3H-формы (табл. 2).

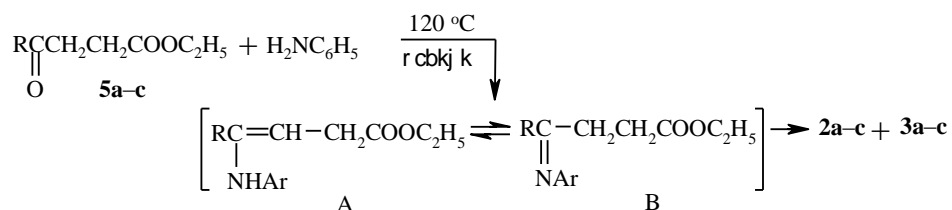
Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H 1-фенил-5R-3H-пирролин-2-онов 2 и 1-фенил-5R-5H-пирролин-2-онов 3

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д., J (Гц)				
	R	Ph	3-Н (2H, д. д)	4-Н (1H, д. д)	5-Н (1H, м)
<b>2a</b>	1.60 (3H, с)	7.15–7.46	3.00	5.20 J <sub>34</sub> = 3.30, 3.38	–
<b>2b</b>	0.81–1.92 (9H, м)	7.45–8.00	3.10	5.19 J <sub>34</sub> = 3.44, 3.54	–
<b>2c</b>	0.80–1.94 (9H, м)	7.30–7.90	3.02	5.25 J <sub>34</sub> = 3.42, 3.55	–
<b>3a</b>	1.60 (3H, д)	7.25–7.46	6.07	7.14 J <sub>45</sub> = 5.74, J <sub>34</sub> = 6.54	3.95
<b>3b</b>	0.81–1.92 (9H, м)	7.40–8.00	6.10	7.16 J <sub>45</sub> = 5.70, J <sub>34</sub> = 6.62	3.87
<b>3c</b>	0.80–1.94 (9H, м)	7.30–7.80	6.18	7.17 J <sub>45</sub> = 5.71, J <sub>34</sub> = 6.60	3.90

В спектрах соединений **3a–c** имеются сигналы винильных протонов 3-Н и 4-Н в области 6.07–6.18 и 7.14–7.17 соответственно, а также мультиплетный сигнал протона 5-Н в области 2.27–2.35 м. д. (табл. 2).

Взаимодействие этиловых эфиров 4-оксоалкановых кислот **5a–c** с ароматическими аминами при кипячении в ксилоле протекает с образованием целевых 1-арил-5-алкил(арил)-3H-пирролин-2-онов **2a–c** с выходами 63–75%, а также изомерных 1-арил-5-алкил-5H-пирролин-2-онов **3a–c** с выходами 10–35%.



При проведении реакции в мягких условиях, в растворе этилового спирта, выходы соединений **2a–c** и **3a–c** в каждом случае в сумме не более 18%, поскольку реакция проходит через стадию образования промежуточных енаминов А и иминов В, циклизация которых вследствие снижения основности атома азота затруднена. Доказательство образования

интермедиантов А и В основано на данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , записанных для реакционной смеси. Так, для таутомера А отмечены сигналы протонов группы при  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$  в области 2.77 (д) и винильного протона в области 6.15 м. д. (т). При 8.2 м. д. наблюдается уширенный сигнал группы NH. В спектрах отмечены также сигналы в области 2.12 (м) и 3.63 (м), соответствующие протонам группировки  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ , принадлежащей форме В. Сигналы протонов фенильного заместителя присутствуют в области 7.01–7.10, алкильного – в области 0.80–1.84 м. д.

Наличие сигнала винильного протона и сохранение сигналов протонов сложноэфирной группы в области 4.95 (к, 2H) и 2.56 м. д. (т, 3H) с КССВ 4.52 Гц позволяет сделать заключение о протекании реакции через стадию образования интермедиатов А и В.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **2a–g** и **3a–f**, полученных на основе 3H-фуранонов **1a–g**, амидов **4e,f,h** и сложных эфиров **5a–c**, полностью совпадают (табл. 1, 2).

Таким образом, целевой синтез 1,5-дизамещенных 3H-пирролин-2-онов целесообразнее проводить на основе циклических эфиров 4-оксоалкановых кислот – 3H-фуран-2-онов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе ИКС-29, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian FT-80A (рабочая частота 80 МГц, растворитель  $\text{CDCl}_3$ ), химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$ , внутренний стандарт ТМС. Выходы и характеристики полученных соединений представлены в табл. 1, 2. Этиловые эфиры 4-оксоалкановых кислот **5** получены по известной методике [4], 5-алкил-3H-фуран-2-оны – по методике работы [5].

**1-Арил-5-алкил(арил)-3H-пирролин-2-оны (2a–g)**. Смесь 0.025 моль соединения **1a–g** и 0.1 моль аминирующего агента в абсолютном ксилоле кипятят 3 ч. Растворитель отгоняют, остаток фракционируют в вакууме.

**1-Арил-5-алкил-3H-пирролин-2-оны (2a–c) и 1-арил-5-алкил-5H-пирролин-2-оны (3a–c) на основе этиловых эфиров 4-оксоалкановых кислот (5a–c)**. Смесь 0.2 моль соединения **5a–c**, 0.3 моль анилина и 80 мл абсолютного *o*-ксилола кипятят с обратным холодильником 3 ч. Продукт выделяют перегонкой в вакууме.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Maxwell, D. Rampersad, *J. Natur. Prod.*, **52**, 891 (1989).
2. R. Lures, Z. Linhartova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 26 (1960).
3. R. Lukes, A. Zbacova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 3189 (1959).
4. А. А. Пономарев, *Синтезы и реакции фурановых веществ*, Изд-во СГУ, Саратов, 1960, 243.
5. В. А. Седавкина, Н. А. Морозова, А. Ю. Егорова, И. Г. Остроумов, *XTC*, 451 (1987).

Саратовский государственный  
университет им. Н. Г. Чернышевского,  
Саратов 410600, Россия  
e-mail: TimofijiwaSU@info.sgu.ru

Поступило в редакцию 11.06.99  
После доработки 22.06.2000