

УДК 547.771+547.747

ДІАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 2-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-5-ОКСО-3-ПІРОЛІДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна 2. E-mail. bratenko@inbox.ru

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: піразоліденаміни; бурштиновий ангідрид; 2-піразоліл-3-піролідінкарбоніві кислоти; діастереоселективний синтез

***N*-[(4-Піразоліл)метилен]алкіламіни стереоселективно реагують з бурштиновим ангідридом з утворенням 2-(4-піразоліл)-5-оксо-3-піролідінкарбоніві кислот.**

DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 2-(4-PYRAZOLYL)-5-OXO-3-PYRROLIDINCARBOXYLIC ACIDS

M.K.Bratenko, N.V.Panasenko, M.V.Vovk

***N*-[(4-Pyrazolyl)methylen]alkylamines react stereoselectively with succinic anhydride to form 2-(4-pyrazolyl)-5-oxo-3-pyrrolidincarboxylic acids.**

ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 2-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-5-ОКСО-3-ПІРОЛІДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк

***N*-[(4-Піразоліл)метилен]алкіламіны стереоселективно реагують с янтарным ангидридом с образованием 2-(4-пиразоліл)-5-оксо-3-пирролідінкарбоніві кислот.**

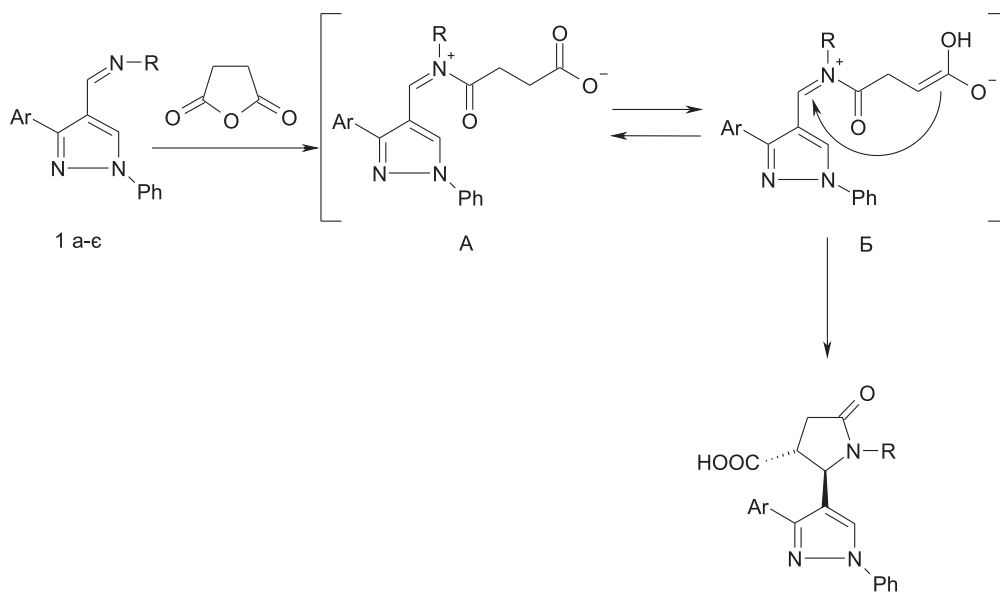
Дизайн функціоналізованих піролідін-2-онів (γ -лактамів) впродовж останніх десятиріч є однією з пріоритетних синтетичних проблем. Це, зокрема, обумовлено як наявністю γ -лактамічних фрагментів у структурі низки біоактивних природних продуктів, так і їх використанням у ролі проміжних сполук для отримання більш складних систем, у тому числі і природного походження [1-6]. В цьому аспекті важливими видаються похідні 5-оксо-3-піролідінкарбоніві кислоти, серед яких варто відзначити 1-бензил-2-(3-піридил)-5-оксо-3-піролідінкарбоніві кислоту [7], на базі якої були отримані аналоги алкалоїду норнікотину. З урахуванням того, що ряд 2-гетерилзаміщених 5-оксо-3-піридинкарбоніві кислот обмежений наведеним прикладом, мета нашого дослідження полягала у синтезі такого типу сполук із 2-піразолільними замісниками.

Для її реалізації був використаний раніше апробований на прикладі 2-арилзаміщених 3-піролідінкарбоніві кислот [8-10] метод конденсації 4-піразолідинамінів **1a-є** з бурштиновим ангідридом. Встановлено, що їх нагрівання в киплячому толуолі впродовж 20 год приводить до 2-(4-піразоліл)-5-оксо-3-піролідінкарбоніві кислот **2a-є** з виходами 52-59%. Аналіз отриманих сирих продуктів методами ЯМР ^1H спектроскопії та хроматомас-спектрометрії підтвердив наявність

тільки одного діастереомера, що вигідно відрізняє вказану реакцію від циклізації за участю бензиліденамінів, в якій, як правило, має місце утворення діастереомерної суміші.

З урахуванням наявних літературних даних [11] достовірно допустити, що формування піролідінового циклу здійснюється через стадії проміжних продуктів **A** та **B**. При цьому стеричні параметри об'ємного 3-арилзаміщеного піразольного циклу створюють сприятливі умови для стереоселективної циклізації інтермедіата **B** і утворення тільки одного транс-діастереомера (схема).

Склад та структура синтезованих піразоловмісних 3-піролідінкарбоніві кислот підтверджена комплексним фізико-хімічним дослідженням, що включає методи ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії і хроматомас-спектрометрії. Найбільш доказовими є спектри ЯМР ^1H , які характеризуються дублетними сигналами протонів H^2 піролідінового циклу при 4.86-5.11 м.ч. із КССВ 5.0-5.4 Гц, що згідно із правилом Карплуса [12] вказує на транс-розміщення протонів H^2 та H^3 . Останній при цьому додатково розщеплюється на діастереомерних протонах метиленової групи в положенні 4 циклу і прописується у вигляді дублету триплетів при 3.21-3.30 м.ч. Самі протони метиленової групи фіксуються двома дублетами дублетів відповідно при 2.60-2.68 та 2.75-2.89 м.ч. В



1,2, R = Me, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г),
R = PhCH₂, Ar = Ph (д), 4-ClC₆H₄ (е), 4-MeC₆H₄ (є).

Схема

спектрах ЯМР ¹H ¹³C кислот **2б, г, е**, є наявні сигнали вуглецевих атомів піролідинового циклу C⁴ (33 м.ч.), C³ (45 м.ч.), C² (54-56 м.ч.) та C⁵ (171 м.ч.).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C в ДМСО-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG 119562.

N-[(Піразол-4-іл)метиле]алкіламіни 1а-є отримані методом [13, 14].

N-[(1,3-Дифеніл-1H-піразол-4-іл)метиле]метиламін 1а. Вихід – 57%. Т.пл. – 70-72°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.39 с (3H, CH₃), 7.34-7.96 м (10H_{аром}), 8.36 с (1H, CH=N-), 8.91 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: C – 78.01; H – 5.61; N – 15.84. C₁₇H₁₅N₃. Вирахувано, %: C – 78.13; H – 5.78; N – 16.08.

N-[[3-(4-Фторофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиле]метиламін 1б. Вихід – 32%. Т.пл. – 91-93°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1650 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.41 с (3H, CH₃), 7.32-7.97 м (9H_{аром}), 8.36 с (1H, CH=N-), 8.93 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: C – 72.92; H – 4.90; N – 14.88. C₁₇H₁₄FN₃. Вирахувано, %: C – 73.10; H – 5.05; N – 15.04.

N-[[3-(4-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиле]метиламін 1в. Вихід – 55%. Т.пл. – 105-107°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.38 с (3H, CH₃), 7.26-7.55 м (5H_{аром}), 7.84 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.96 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 8.39 с (1H, CH=N-), 8.97 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: C –

68.71; H – 4.57; N – 14.06. C₁₇H₁₄ClN₃. Вирахувано, %: C – 69.03; H – 4.73; N – 14.21.

N-[3-(4-Толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиле]метиламін 1г. Вихід – 53%. Т.пл. – 90-92°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1640 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.37 с (3H, CH₃), 3.39 с (3H, CH₃), 7.29-7.51 м (5H_{аром}), 7.62 д (2H_{аром}, J 7.5 Гц), 8.34 с (1H, CH=N-), 8.34 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: C – 78.81; H – 6.03; N – 15.07. C₁₈H₁₇N₃. Вирахувано, %: C – 78.52; H – 6.22; N – 15.26.

1-Алкіл-2-(3-арил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-оксо-3-піролідинкарбонові кислоти 2а-є. Суміш 0,01 Моль альдіміну **1а-є** і 1 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду в 20 мл толуолу нагрівали при кип'ятінні впродовж 20 год. Розчинник випаровували, твердий залишок кристалізували із толуолу.

1-Метил-2-(1,3-дифеніл-1H-піразол-4-іл)-5-оксо-3-піролідинкарбонова кислота 2а. Вихід – 58%. Т.пл. – 163-165°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2510-2990 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.57 с (3H, CH₃), 2.62 д. д (1H, J 17.0 Гц, 6.4 Гц), 2.78 д. д (1H, J 17.0 Гц, 6.4 Гц), 3.29 д. т (1H, J 9.5 Гц, 5.0 Гц), 5.00 д (1H, J 5.0 Гц), 7.26-7.89 м (10H_{аром}), 8.68 с (H⁵_{піразол}), 12.75 ш. с (1H, COOH). Знайдено, %: C – 69.98; H – 4.41; N – 11.52. М⁺ 359. C₂₁H₁₆N₃O₃. Вирахувано, %: C – 70.38; H – 4.50; N – 11.73. М 358.4.

1-Метил-2-[3-(4-толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-5-оксо-3-піролідинкарбонова кислота 2б. Вихід – 52%. Т.пл. – 226-228°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2520-3000 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.32 с (3H, CH₃), 2.53 с (3H, CH₃), 2.63 д. д (1H, J 17.4 Гц, 6.3 Гц), 2.80 д. д (1H, J 17.4 Гц, 6.3 Гц),

3.21 д. т (1H, J 9.6 Гц, 5.1 Гц), 5.11 д (1H, J 5.1 Гц), 7.26-7.53 м (5H_{аром}), 7.57 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.93 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.68 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.83 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР¹³C, δ, м.ч.: 18.18 (CH₃), 27.30 (CH₃N), 33.10 (C⁴), 45.11 (C³), 56.46 (C²), 120.49 (C⁴_{піразол}), 126.60 (C⁵_{піразол}), 139.20 (C³_{піразол}), 118.23, 128.21, 128.54, 129.41, 131.55, 133.09, 149.88 (C_{аром}), 171.17 (C⁵), 173.80 (COOH). Знайдено, %: C – 70.67; H – 4.77; N – 10.99. M⁺ 376. C₂₂H₁₈N₃O₃. Вираховано, %: C – 71.00; H – 4.87; N – 11.28. M 375.4.

1-Метил-2-[1-феніл-3-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-іл]-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота 2 в. Вихід – 54%. Т.пл. – 188-190°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1705 (C=O), 2480-2940 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.51 с (3H, CH₃), 2.60 д. д (1H, J 17.1 Гц, 6.10 Гц), 2.75 д. д (1H, J 17.1 Гц, 6.00 Гц), 3.23 д. т (1H, J 9.3 Гц, 5.2 Гц), 4.98 д (1H, J 5.0 Гц), 7.31-8.01 м (9H_{аром}), 8.69 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.70 ш. с (1H, COOH). Знайдено, %: C – 66.82; H – 3.94; N – 11.27. M⁺ 377. C₂₁H₁₅FN₃O₃. Вираховано, %: C – 67.02; H – 4.02; N – 11.16. M 376.4.

1-Метил-2-[1-феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-іл]-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота 2 г. Вихід – 58%. Т.пл. – 202-204°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1705 (C=O), 2470-2950 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.52 с (3H, CH₃), 2.63 д. д (1H, J 17.2 Гц, 6.1 Гц), 2.78 д. д (1H, J 17.2 Гц, 6.1 Гц), 3.22 д. т (1H, J 9.0 Гц, 5.0 Гц), 5.01 д (1H, J 5.0 Гц), 7.36-7.56 м (5H_{аром}), 7.72 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.94 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.70 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.78 ш. с (1H, COOH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 27.48 (CH₃N), 33.00 (C⁴), 45.00 (C³), 56.68 (C²), 120.47 (C⁴_{піразол}), 126.50 (C⁵_{піразол}), 139.16 (C³_{піразол}), 118.30, 128.25, 128.58, 129.91, 131.44, 133.00, 149.98 (C_{аром}), 171.31 (C⁵), 173.080 (COOH). Знайдено, %: C – 64.56; H – 3.66; N – 10.93. M⁺ 396. C₂₁H₁₅ClN₃O₃. Вираховано, %: C – 64.21; H – 3.85; N – 10.70. M 395.9.

1-Бензил-2-(1,3-дифеніл-1H-піразол-4-іл)-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота 2 д. Вихід – 59%. Т.пл. – 122-124°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2460-2890 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.68 д. д (1H, J 16.7 Гц, 5.9 Гц), 2.87 д. д (1H, J 16.7 Гц, 5.9 Гц), 3.30 д. т (1H, J 9.0 Гц, 5.2 Гц), 3.71 д, 4.69 д (2H, CH₂Ph J 15.5 Гц), 4.89 д (1H, J 5.1 Гц), 6.93-7.92 м

(15H_{аром}), 8.69 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.82 ш. с (1H, COOH). Знайдено, %: C – 73.97; H – 4.26; N – 9.82. M⁺ 421. C₂₆H₁₈N₃O₃. Вираховано, %: C – 74.27; H – 4.31; N – 9.99. M 420.4.

1-Бензил-2-[1-феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-іл]-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота 2 е. Вихід – 52%. Т.пл. – 144-146°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2510-2870 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60 д. д (1H, J 17.1 Гц, 5.9 Гц), 2.88 д. д (1H, J 17.1 Гц, 5.4 Гц), 3.30 д. т (1H, J 9.3 Гц, 5.4 Гц), 3.69 д, 4.68 д (2H, CH₂Ph J 15.3 Гц), 4.86 д (1H, J 5.4 Гц), 6.90-7.90 м (14H_{аром}), 8.72 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.64 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33.06 (C⁴), 43.47 (CH₂Ph), 45.46 (C³), 54.29 (C²), 120.08 (C⁴_{піразол}), 126.58 (C⁵_{піразол}), 139.19 (C³_{піразол}), 118.33, 126.94, 127.36, 128.15, 128.33, 128.66, 129.47, 129.77, 131.25, 132.86, 136.12, 150.18 (C_{аром}), 171.66 (C⁵), 173.62 (COOH). Знайдено, %: C – 68.44; H – 3.82; N – 9.13. M⁺ 455. C₂₆H₁₇ClN₃O₃. Вираховано, %: C – 68.65; H – 3.77; N – 9.24. M 454.8.

1-Бензил-2-[3-(4-толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота 2 є. Вихід – 54%. Т.пл. – 185-187°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2490-2880 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.32 с (3H, CH₃), 2.62 д. д (1H, J 17.4 Гц, 5.5 Гц), 2.89 д. д (1H, J 17.4 Гц, 5.5 Гц), 3.26 д. т (1H, J 9.0 Гц, 5.1 Гц), 3.68 д, 4.70 д (2H, CH₂Ph J 15.9 Гц), 4.87 д (1H, J 5.1 Гц), 6.93-7.53 м (12H_{аром}), 7.86 д (2H_{аром} J 8.4 Гц), 8.64 с (1H, H⁵_{піразол}), 12.59 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.76 (CH₃), 33.03 (C⁴), 43.50 (CH₂Ph), 45.33 (C³), 54.64 (C²), 119.95 (C⁴_{піразол}), 126.92 (C⁵_{піразол}), 139.30 (C³_{піразол}), 118.23, 126.35, 127.36, 127.99, 128.19, 128.29, 128.93, 129.42, 129.53, 136.30, 137.39, 151.34 (C_{аром}), 171.68 (C⁵), 173.74 (COOH). Знайдено, %: C – 74.43; H – 4.77; N – 9.52. M⁺ 435. C₂₇H₂₀N₃O₃. Вираховано, %: C – 74.64; H – 4.64; N – 9.67. M 434.5

Висновки

Розроблено метод синтезу 2-(4-піразоліл)-5-оксо-3-піролідінкарбонових кислот, який ґрунтується на стереоселективній циклізації N-[(4-піразоліл)метилен]алкіламінів з бурштиновим ангідридом у розчині киплячого толуолу.

Література

1. Barret A.G.M., Head J., Smith M.L. et al. // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, №16. – P. 6005-6018.
2. Aoki S.O.T., Shimizu K. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – Vol. 77, №9. – P. 1697-1701.
3. Aoki S., Tsukue T., Miyazaki Y. et al. // *Heterocycles.* – 2006. – Vol. 69, №1. – P. 49-54.
4. Bergmann R., Gericke R. // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, №2. – P. 492-503.
5. Aube J., Wang Y., Ghesh S., Langhous K. L. // *Synt. Commun.* – 1991. – Vol. 21, №5. – P. 693-701.
6. Huang P.Q., Zheng X., Wang S. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1999. – Vol. 10, №17. – P. 3309-3317.
7. Castonguay A., Vunakis H. // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44, №24. – P. 4332-4337.
8. Castognoli N. // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34, №10. – P. 3187-3189.
9. Bose A.K., Manhos M.S., Glos H.M. et al. // *Heterocycles.* – 1990. – Vol. 30, №2. – P. 741-744.

10. Koloccuris N., Koloccuris A., Forcolos G.B. et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 37, №17. – P. 3307-3318.
11. Wei J., Shaw J.T. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, №20. – P. 4077-4080.
12. Karplus M. // *J. Chem. Phys.* – 1959. – Vol. 30, №1. – P. 11-16.
13. Братенко М.К., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* – 2001. – Т. 37, №4. – С. 594-597.
14. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* – 2005. – Т. 41, №1. – С. 99-103.

Надійшла до редакції 14.09.2010 р.