

ЦИКЛИЗАЦИЯ АРИЛАМИДОВ 5-ОКСО-2-ПИРРОЛИН-4-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

К. К. ЛУЛУКЯН и С. Г. АГБАЛЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 17 III 1982

Осуществлена циклизация N-ариламидов 5-оксо-2-пирролин-4-уксусных кислот в производные пирролопирролов.

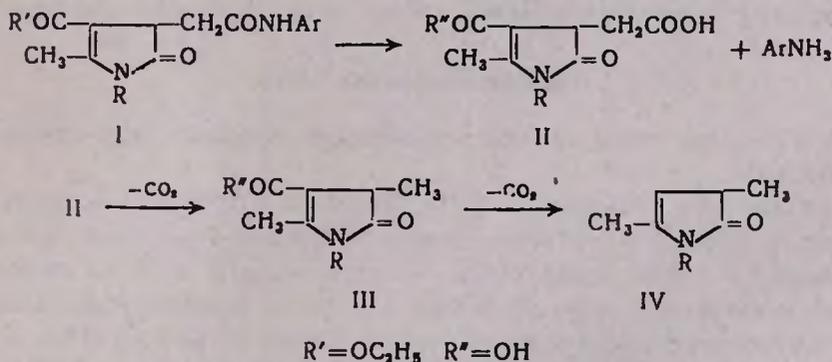
Табл. 1, библиограф. ссылок 8.

Бигидрическая система пирроло(2,3-*b*)пиррола является фрагментом алкалоида эзерина, нашедшего применение в медицинской практике для лечения глаукомы и заболеваний центральной нервной системы [1].

С целью синтеза производных пирролопиррола нами изучена циклизация N-ариламидов 5-оксо-2-пирролин-4-уксусных кислот.

Установлено, что щелочной гидролиз ариламидов 5-оксо-2-пирролин-4-уксусных кислот в зависимости от природы щелочного реагента и условий реакции может привести к образованию либо продуктов гидролиза и декарбоксилирования II, III, IV, либо циклизации в производные пирролопиррола V.

Так, найдено, что при кипячении с 1 N раствором едкого кали или со спиртовым раствором гидразина происходит омыление в кислоты, которые далее декарбоксилируются с образованием 4-метилпроизводных 2-пирролинона-5.

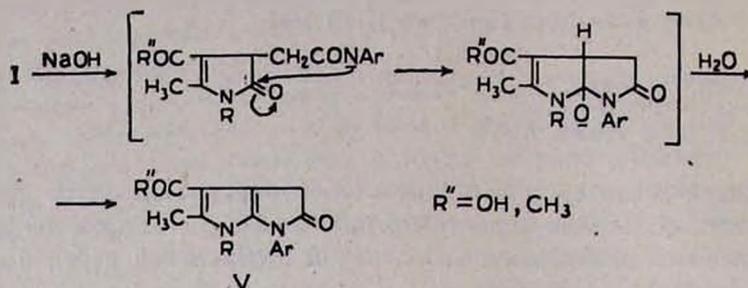


Образование III и IV было установлено на основании данных масс-спектров. Дикарбоновые кислоты II, хорошо растворимые в воде, выделить не удалось, однако были выделены и идентифицированы анилины, образующиеся одновременно с ними при гидролизе амидов I.

При умеренном нагревании I с 1 N раствором NaOH вместо продуктов гидролиза были, в основном, выделены производные пирролопиррола V. Было установлено, что зачастую реакция идет уже при комнатной

температуре, для завершения требуется кратковременное нагревание на водяной бане. В этих же условиях действие 1N KOH, как ни удивительно, приводит к образованию сложной смеси продуктов.

Учитывая возможность образования в щелочной среде амидат-аниона [2—8], можно полагать, что последний внутримолекулярно атакует карбонильный углеродный атом лактама, приводя в конечном итоге к образованию соответствующих пирролопирролов.



Структура образующихся пирролопирролов установлена на основании данных масс-спектрального анализа и УФ спектроскопии. Убедительным аргументом в пользу образования пирролопирролов является появление полосы поглощения при 355—370 нм, не содержащейся в спектрах исходных продуктов [4].

Рассмотрение экспериментального материала убеждает в том, что описанная реакция является общей для N-ариламидов I.

Исключение составляет N-*p*-нитрофениламид, который не вовлекается в реакцию циклизации, поскольку в условиях опыта гидролизуется до кислоты и *p*-нитрофениланилина.

Синтезированные пирроло(2,3-*b*)пирролы, согласно данным предварительных испытаний, обладают слабым анальгетическим эффектом.

Экспериментальная часть

УФ спектры сняты на спектрофотометре «Spectord», масс-спектры — на MX-1303.

2,4-Диметил-2-пирролинон-5 (IV, R=H). К 3,02 г (0,01 моля) N-фениламида 2-метил-3-карбэтокси-5-оксо-2-пирролин-4-уксусной кислоты добавили 1,5 г (0,03 моля) 99,5% гидразингидрата в 15 мл этилового спирта и нагревали на водяной бане 4 ч. Затем растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из ацетона. Выход IV 0,57 г (52%), т. пл. 236°. Найдено %: С 64,58; Н 8,44; N 12,85. C₆H₉NO. Вычислено %: С 64,86; Н 8,16; N 12,60 *m/e* 111, выч. 111.

1,2,4-Триметил-2-пирролинон-5 (IV, R=CH₃) получили аналогично из N-фениламида 1,2-диметил-3-карбэтокси-5-оксо-2-пирролин-4-уксусной кислоты. Выход 0,72 г (58%), т. пл. 146—148° (ацетон). Найдено %: С 66,92; Н 8,67; N 11,45. C₇H₁₁NO. Вычислено %: С 67,14; Н 8,85; N 11,18. *m/e* 125, выч. 125.

1-Фенил-2,4-диметил-3-карбокси-2-пирролинон-5 (III, R=C₆H₅). К 4,08 г (0,01 моля) N-(*p*-метоксифенил)амида 1-фенил-2-метил-3-карб-

Замещенные пирролы (2,3-б)пирролы V

R'	R	Ar	Выход, %	Т. пл., (растворитель)	Найдено, %			Вычислено, %			λ_{max} , н.м	μ/ϵ
					C	H	N	C	H	N		
OH	CH ₃	C ₆ H ₅	55	221—223 (спирт)	66,54	5,26	10,24	66,67	5,22	10,36	210, 242, 362	270
OH	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	60	185—187 (бензол—петр. эфир)	72,71	5,58	8,17	72,80	5,23	8,08	205, 245, 368	346
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	45	140—142 (вода)	76,47	5,54	8,25	76,35	5,49	8,47	203, 245, 308	330
OH	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	58	183—184 (хлороформ—сухой эфир)	62,81	4,57	9,38	62,92	4,37	9,77	205, 253, 355	289
OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	70	165—166 (вода)	63,82	5,46	9,15	63,97	5,37	9,32	203, 246, 375	300
OH	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	47	144—145 (метилен хлористый—сухой эфир)	70,35	5,59	7,71	70,19	5,35	7,43	205, 246, 372	—
OH	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	60	123—125 (вода)	66,32	5,28	10,12	66,65	5,22	10,35	205, 250, 370	—
OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	77	176—178 (бензол—петр. эфир)	67,38	5,41	9,96	67,59	5,67	9,84	203, 245, 365	284

этокси-5-оксо-2-пирролин-4-уксусной кислоты добавили 100 мл 1N раствора КОН и оставили при комнатной температуре на сутки. Для полного растворения осадка кипятили несколько минут. Подкислили разбавленной соляной кислотой, образовавшиеся желтые кристаллы отфильтровали и промыли водой, высушили. Выход 1,33 г (57,7%), т. пл. 120°. Найдено %: С 67,18; Н 5,29; N 6,22. $C_{13}H_{13}NO_3$. Вычислено %: С 67,53; Н 5,66; N 6,05.

*1,6-Замещенные 2-метил-3-карбокси-4,5-дигидро-5-оксопирроло(2,3-*b*)пирролы (V, R=OH).* 0,01 моля амида 5-оксо-2-пирролин-4-уксусной кислоты в 100 мл 1 N раствора NaOH оставили на несколько часов при комнатной температуре до растворения, в случае необходимости подогрели на водяной бане до полного растворения. Раствор отфильтровали, фильтрат подкислили разбавленной соляной кислотой, образовавшийся осадок тщательно промыли водой, высушили, полученные пирроло(2,3-*b*)пирролы перекристаллизовали из растворителей, указанных в таблице.

*1-Фенил-2-метил-3-ацетил-4,5-дигидро-5-оксо-6-фенилпирроло(2,3-*b*)пиррол (V, R=CH₃).* К 3,48 г (0,01 моля) N-фениламида 1-фенил-2-метил-3-ацетил-5-оксо-2-пирролин-4-уксусной кислоты добавили 120 мл 1 N NaOH и оставили на 6 дней при комнатной температуре, затем фильтрат подкислили разбавленной соляной кислотой и выделили конечный продукт как в предыдущем опыте.

5-ՕՔՍՈ-2-ՊԻՐՐՈԼԻՆ-4-ՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՑԻԿԼԱՑՈՒՄԸ

Կ. Կ. ԼՈՒԼՈՒԿՅԱՆ և Ս. Գ. ԱԳՅԱԼՅԱՆ

Ցիկլը է տրված, որ 5-օքսո-2-պիրրոլին-4-քացախաթթվի N-արիլամիդները նամրիումի հիդրօքսիդի ջրային լուծույթի ազդեցության տակ ցիկլանում են, գոյացնելով պիրրոլպիրոլի ածանցյալներ:

CYCLIZATION OF 5-OXO-2-PYRROLINE-4-ACETIC ACID ARYLAMIDES

K. K. LULUKIAN and S. G. AGBALIAN

It has been shown that N-arylamides of 5-oxo-2-pyrroline-4-acetic acid cyclize under the action of aqueous solutions of sodium hydroxide yielding pyrrolopyrrol derivatives.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, Химия органических лекарственных веществ, Госхимиздат, М.-Л., 1953, стр. 438.
2. Б. А. Геллер, Усп. хим., 47, 537 (1976).
3. И. Я. Александрова, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОрХ, 14, 298 (1978).
4. D. De With Blanton, Jr., I. F. Whidby, F. H. Briggs, J. Org. Chem., 36, 3929 (1971).
5. E. D. Thorsett, E. E. Harris, A. A. Patchett, J. Org. Chem., 43, № 22, 4276 (1978).
6. J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, Tehrah., 34, 2399 (1978).
7. М. Nakagawa, Т. Naruyama, К. Hirakoso, Т. Hino, Tehrah. Lett., 21, 4839 (1980).
8. В. И. Кошелев, Е. С. Кошелева, Вал. Л. Плакидин, ЖОрХ, 15, 216 (1979).