

СИНТЕЗ ЭТИЛ-4-[5-АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-4-(4-ХЛОРБЕНЗОИЛ)-2,5-ДИГИДРО-1*H*-ПИРРОЛ-1-ИЛ]-БЕНЗОАТОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн^{a,*}, Д. А. Наиф^a, Е. В. Пастухова^a, И. П. Яковлев^b

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, 197376 Россия

* e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 15 сентября 2021 г.

После доработки 15 сентября 2021 г.

Принято к печати 6 октября 2021 г.

При взаимодействии метилового эфира (4-хлорбензоил)пировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и этилового эфира 4-аминобензойной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты получены этил-4-[5-арил-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]бензоаты.

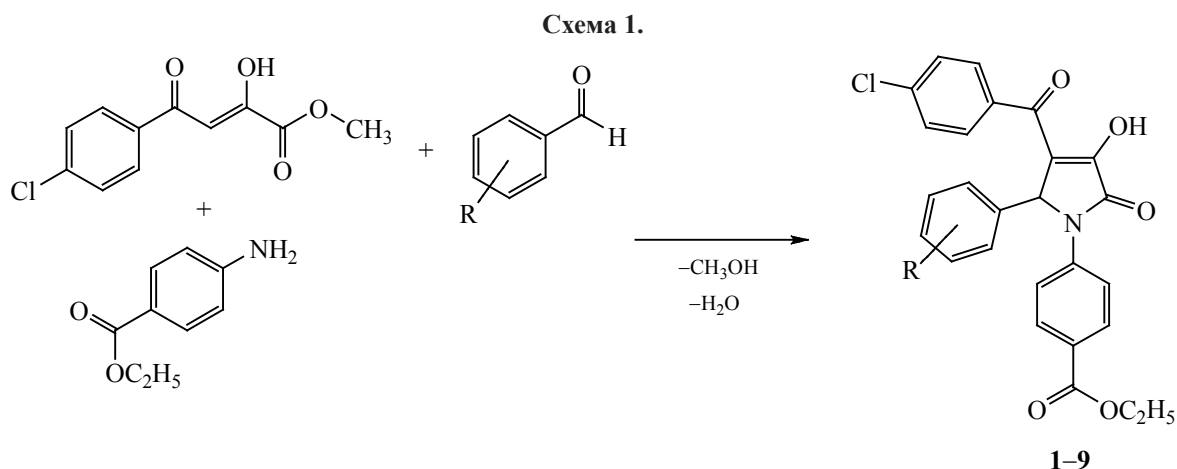
Ключевые слова: этил-4-[5-арил-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]-бензоаты, этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты, бензокаин (анестезин), тетрагидропиррол-2,3-дионы, трехкомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0044460X21110044

Пирролиновый цикл входит в структуру таких важнейших веществ природного происхождения, как хлорофилл, гемоглобин, гормоны, феромоны, красители, антибиотики и ферменты класса оксидоредуктаз. Этот структурный фрагмент представлен в различных лекарственных препаратах (пирацетам, атропин, каптоприл, линкомицин, аторвастатин и др.) Аторвастатин – производное полностью замещённого пиррола – способствует снижению уровня холестерина и липопротеинов в плазме крови и входит в число наиболее продаваемых лекарств в мире [1–3]. Рацетама, которые на сегодняшний день рассматриваются как перспективный класс психоактивных ноотропных веществ, имеют в своей структуре пирролидиновое ядро. Пирацетам, относящийся к обозначенному классу лекарственных препаратов, эффективен при острых состояниях в неврологической клинике (острый ишемический инсульт, черепно-мозговая травма) [1, 2]. Атропин применяется в анестезиологической практике перед наркозом и во время операции для предотвращения бронхо-

ларингоспазма [1]. Его используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, при брадикардии, появившейся в результате повышения тонуса блуждающего нерва [2]. Кроме того, атропин используется как антидот при отравлениях холиномиметическими и антихолинэстеразными веществами [1, 2].

Одно из основных направлений поиска новых биологически активных веществ – это модификация молекул известных лекарственных средств [4, 5]. 1,4,5-Тризамещенные 3-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны перспективны в этом плане, так как ранее было установлено, что соединения этого класса обладают противовоспалительной, анальгетической противомикробной, ноотропной, антиагрегантной по отношению к тромбоцитам и противовирусной активностью [5, 6], а также противогрибковым действием [7]. Заместитель в по-



R = 4-CH₃ (1), 4-C₂H₅ (2), 3-OCH₃ (3), 2,4-(CH₃O)₂ (4), 3,4-(CH₃O)₂ (5), 4-OH (6), 2-Cl (7), 4-Cl (8), 4-F (9).

ложении 1 гетероцикла влияет на биологическую активность и на химические свойства 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-онов [5, 6].

Нами изучена возможность получения тетрагидропиррол-2,3-дионов с этоксикарбонилфенильной группой в положении 1. Эта группа лежит в основе известного лекарственного средства бензокаина (анестезина). Бензокаин – местноанестезирующее средство, обладающее поверхностной анестезией, механизм действия которого связан с влиянием на генерацию возбуждения и со способностью блокировать проведение импульса по нервным волокнам [1].

С целью синтеза новых этил-4-[5-арил-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]бензоатов с этоксикарбонилфенильным заместителем в положении 1 гетероцикла нами продолжено изучение трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и этилового эфира 4-аминобензойной кислоты. Трехкомпонентная реакция метилового эфира (4-хлорбензоил)пировиноградной кислоты с ароматическими альдегидами и этил-4-аминобензоатом в среде ледяной уксусной кислоты приводит к образованию этил-4-[5-арил-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]бензоатов **1-9** с выходом 53–75% (схема 1).

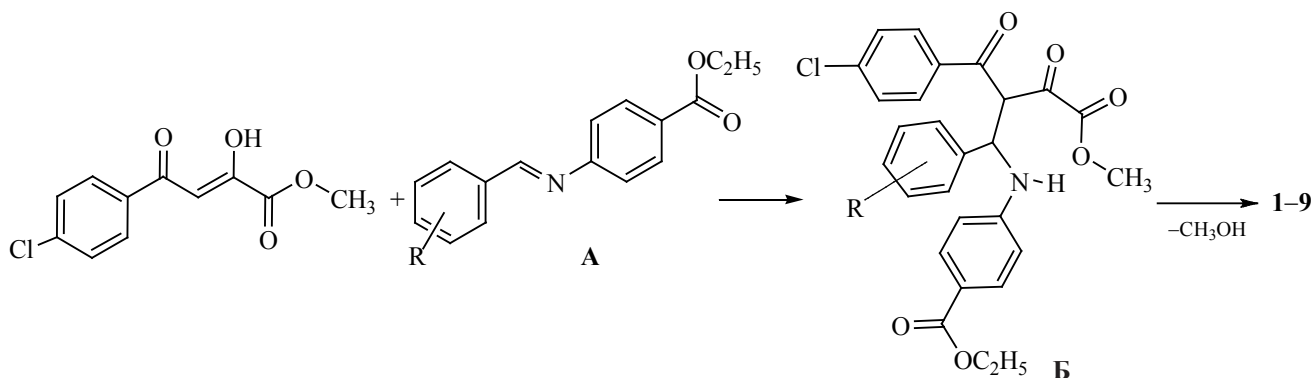
Предположительно, реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа **A**, по двойной связи которого присоединяется исходный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-амино-4-арил-2-оксобутановой кислоты **B** в соответствующие производные 5-арил-3-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-она **1-9** (схема 2).

Соединения **1-9** – белые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, ацетонитриле, диоксане, трудно растворимые в этаноле и не растворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1-9** наблюдается полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3256–3100 см⁻¹, сложноэфирной группы при 1721–1712 см⁻¹, лактамной карбонильной группы при 1696–1656 см⁻¹, а также кетонной карбонильной группы, сопряженной с двойной углерод-углеродной связью, при 1629–1600 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1-9** присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6.56–8.14 м. д., синглет протона в положении 5 гетероцикла при 6.25–6.67 м. д., уширенный синглет протона гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла при 12.77–12.94 м. д. Кроме того, наблюдаются триплет метильных протонов этоксигруппы (СН₃СН₂О) при 1.27–1.31 м. д. и квартет метиленовых прото-

Схема 2.



нов этокси группы ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) при 3.28–4.31 м. д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Все полученные соединения дают со спиртовым раствором хлорида железа(III) интенсивное темно-красное окрашивание. Результаты спектроскопии ЯМР ^1H и положительная качественная реакция со спиртовым раствором хлорида железа(III) свидетельствуют о существовании полученных соединений **1–9** преимущественно в енольной форме.

Таким образом, при взаимодействии метилового эфира (4-хлорбензоил)пировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и этилового эфира 4-аминобензойной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты получены новые этил-4-[5-арил-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоаты с этоксикарбонилфенильной группой в положении 1 гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Sperecord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборах Bruker AM-500 с рабочей частотой 500 МГц в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуру плавления определяли на приборе MeltingPointM-565. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400.

Этил-4-[3-гидрокси-5-(4-метилфенил)-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-

1-ил]бензоат (1). К раствору 0.01 моль этилового эфира 4-аминобензойной кислоты и 0.01 моль 4-метилбензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0.01 моль метилового эфира (4-хлорбензоил)пировиноградной кислоты в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 5 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и кристаллизовали из ледяной уксусной кислоты. Выход 1.38 г (58%), т. пл. 257–259°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3176 (O–H), 1712 ($\text{OC}=\text{O}$), 1696 (NC=O), 1628 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH_3), 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.28 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.32 с (1H, C^5H), 7.00–7.59 м (12H_{Ar}), 12.83 с (1H, OH). Найдено, %: C 68.14; H 4.66; N 2.94. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: C 68.11; H 4.68; N 2.92.

Соединения **2–9** получали аналогично.

Этил-4-[3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-этилфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (2). Выход 1.40 г (57%), т. пл. 242–244°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3152 (O–H), 1712 ($\text{OC}=\text{O}$), 1688 (NC=O), 1624 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.14 т (3H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 2.53 к (2H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 1.27 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 3.28 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.33 с (1H, C^5H), 7.03–7.57 м (12H_{Ar}), 12.94 с (1H, OH). Найдено, %: C 68.64; H 4.94; N 2.86. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: C 68.66; H 4.97; N 2.88.

Этил-4-[3-гидрокси-5-(3-метоксифенил)-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (3). Выход 1.37 г (56%), т. пл. 214–216°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3248 (O–H), 1719

($\text{OC}=\text{O}$), 1696 ($\text{NC}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.66 с (3H, CH_3O), 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.26 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.35 с (1H, C^5H), 6.58–7.34 м (12H_{Ar}), 12.88 с (1H, OH). Найдено, %: С 65.92; Н 4.51; N 2.85. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 65.89; Н 4.48; N 2.87.

Этил-4-[3-гидрокси-5-(2,4-диметоксифенил)-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (4). Выход 1.61 г (62%), т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3242 (O–H), 1716 ($\text{OC}=\text{O}$), 1656 ($\text{NC}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.65 с (3H, CH_3O), 3.62 с (3H, CH_3O), 1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.26 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.28 с (1H, C^5H), 6.73–7.60 м (11H_{Ar}), 12.80 с (1H, OH). Найдено, %: С 64.43; Н 4.63; N 2.68. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 64.41; Н 4.64; N 2.70.

Этил-4-[3-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (5). Выход 1.55 г (59%), т. пл. 230–232°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240 (O–H), 1720 ($\text{OC}=\text{O}$), 1680 ($\text{NC}=\text{O}$), 1604 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.65 с (3H, CH_3O), 3.67 с (3H, CH_3O), 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.28 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.30 с (1H, C^5H), 6.75–7.67 м (11H_{Ar}), 12.85 с (1H, OH). Найдено, %: С 64.43; Н 4.63; N 2.68. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 64.41; Н 4.64; N 2.70.

Этил 4-[3-гидрокси-5-(4-гидроксифенил)-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (6). Выход 1.32 г (55%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100 (O–H), 1716 ($\text{OC}=\text{O}$), 1672 ($\text{NC}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.31 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.25 с (1H, C^5H), 6.56–8.11 м (12H_{Ar}), 12.82 с (1H, C^3OH), 9.81 с (1H, OH). Найдено, %: С 65.34; Н 4.22; N 2.93. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 65.31; Н 4.19; N 2.91.

Этил-4-[3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-5-(2-хлорфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (7). Выход 1.87 г (75%), т. пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3256 (O–H), 1721 ($\text{OC}=\text{O}$), 1696 ($\text{NC}=\text{O}$), 1629 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.67 с (1H, C^5H), 7.17–7.84 м (12H_{Ar}), 12.77 с (1H, OH). Найдено, %: С 62.92; Н 3.86; N 2.82. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 62.93; Н 3.85; N 2.81.

Этил-4-[3-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-хлорфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (8). Выход 1.70 г (68%), т. пл. 230–232°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3248 (O–H), 1720 ($\text{OC}=\text{O}$), 1688 ($\text{NC}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.34 с (1H, C^5H), 7.07–8.14 м (12H_{Ar}), 12.89 с (1H, OH). Найдено, %: С 62.92; Н 3.86; N 2.82. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 62.89; Н 3.87; N 2.80.

Этил-4-[3-гидрокси-2-оксо-5-(4-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бензоат (9). Выход 1.28 г (53%), т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3208 (O–H), 1712 ($\text{OC}=\text{O}$), 1689 ($\text{NC}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.28 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 8.0 Гц), 6.39 с (1H, C^5H), 7.00–7.66 м (3H_{Ar}), 12.79 с (1H, OH). Найдено, %: С 65.07; Н 3.99; N 2.92. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_5$. Вычислено, %: 65.10; Н 4.01; N 2.89.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Пастухова Евгения Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7240-7756>

Наиф Диана Абдулькадеровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-5515>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения России в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 116, 214, 556, 616.

2. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС. М.: РЛС+, 2009. С. 213, 214, 503, 728.
3. Галенко Е.Е. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Санкт-Петербург, 2016. 23 с.
4. Гейн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
5. Марьясов М.А. Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. С. 29.
6. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Ткаченко К.А., Бобровская О.В., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 31; Gein V.L., Odegova T.F., Tkachenko K.A., Bobrovskaya O.V., Vakhryn M.I. // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47 N 7. P. 371. doi 10.1007/s11094-013-0961-y
7. Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., Castelo-Branco D.S.C.M., Paiva M.A.N., Leite J.J.G., Lima D.T., Monteiro A.J., Sidrim J.J.C., Rocha M.F.G. // Med. Mycol. 2013. Vol. 51. N 1. P. 53. doi 10.3109/13693786.2012.692489

Synthesis of Ethyl 4-[5-Aryl-3-hydroxy-4-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzoates

V. L. Gein^{a,*}, D. A. Naif^a, E. V. Pastukhova^a, and I. P. Yakovlev^b

^a Perm Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received September 15, 2021; revised September 15, 2021; accepted October 6, 2021

The reaction of methyl ester of (4-chlorobenzoyl) pyruvic acid with a mixture of aromatic aldehyde and ethyl ester of 4-aminobenzoic acid in glacial acetic acid gave ethyl 4-[5-aryl-3-hydroxy-2-oxo-4-(4-chlorobenzoyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzoates.

Keywords: ethyl 4-[5-aryl-3-hydroxy-2-oxo-4-(4-chlorobenzoyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzoates, ethyl 4-aminobenzoate, benzocaine (anestelin), tetrahydropyrrole-2,3-diones, three-component reactions