

СИНТЕЗ ОКСИРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ

© 2020 г. А. А. Мороз, В. Е. Жуланов, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 26 июня 2019 г.
После доработки 27 ноября 2019 г.
Принята к публикации 27 ноября 2019 г.

1,3-Диполярное циклоприсоединение дифенилдиазометана к замещенным 1*H*-пиррол-2,3-дионам с последующим отщеплением молекулы азота приводит к образованию спиро[пиррол-3,2'-оксиран]-2-онов (4-оксо-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-енов), представляющих интерес для медицинской химии. Реакция протекает в мягких условиях с хорошим выходом без использования катализаторов и добавок, не требует использования колоночной хроматографии.

Ключевые слова: поликарбонильные соединения, 1*H*-пиррол-2,3-дионы, оксираны, эпоксиды, дифенилдиазометан, диполярное циклоприсоединение.

DOI: 10.31857/S0514749220020020

Структурный фрагмент оксирана (эпоксида) содержится в большом числе природных биологически активных соединений [1], например, в эпоксидоне **1** [2, 3], циклоэпоксидоне **2** [4], ингибиторе ферментов EI-1941-2 **3** [5, 6]. Многие синтетические соединения, содержащие оксирановый фрагмент, также обладают биологической активностью. Так, замещенные эпоксиоксиндолы **4** проявляют противомикробные свойства [7, 8] (схема 1).

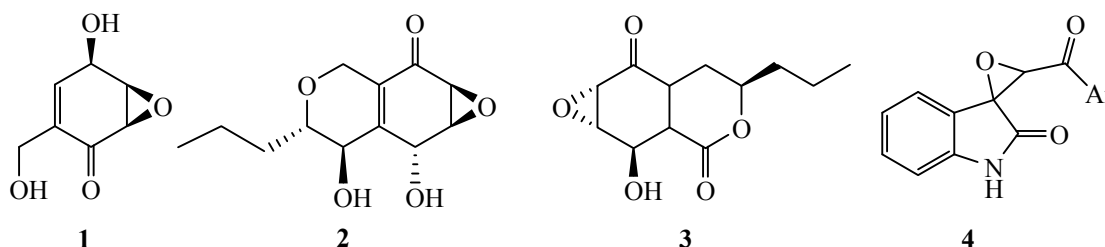
Одним из способов синтеза оксиранов является реакция диазоалканов с карбонильными соединениями. Изатины или их производные реагируют с диазосоединениями с образованием замещенных спиро[индолин-3,2'-оксиран]-2-онов [9]. В то же время, взаимодействие замещенных 1,5-дифенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, являющихся аналогами

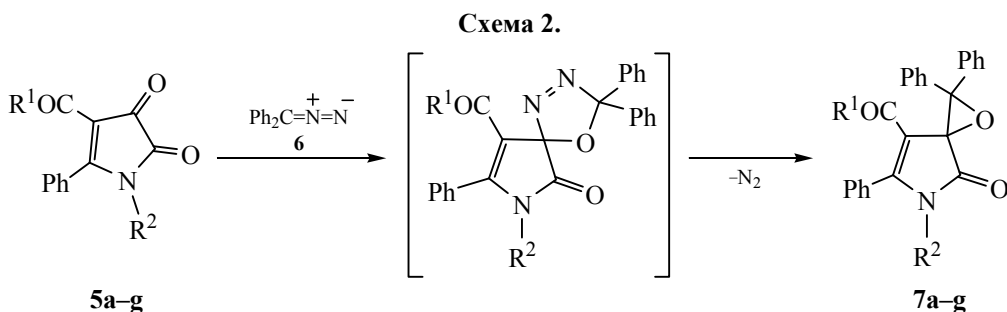
изатинов, с диазоалканами приводит к образованию не оксиранов, а 1,6-дифенилпиридин-2(1*H*)-онов или 1,2-дифенил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,4-диона [10]. 5-Метокси-1*H*-пиррол-2,3-дионы и 5-(метилтио)-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с диазометаном при комнатной температуре с образованием пирроло[2,3-*d*]пиразолов [11].

Реакции замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с диазоалканами, приводящие к образованию оксирановых производных, не известны.

При взаимодействии 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **5** с дифенилдиазометаном **6** в соотношении 1:1 в безводном хлороформе при комнатной температуре в течение 3 суток (контроль методом ТСХ и ВЭЖХ-МС) образуются замещенные спиро[пиррол-3,2'-оксиран]-2-оны (4-

Схема 1.





5, 7, R¹ = OEt, R² = Bn (a), Ph₂C=N (b), Ph (c), C₆H₄Cl-4 (d), C₆H₄Me-4 (e), C₆H₄OMe-4 (f), R¹ = Ph, R² = Bn (g).

оксо-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ены) **7a–g** (схема 2).

Соединения **7a–g** – светло-желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, плавящиеся с разложением, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, ацетоне, этаноле и галогеналканах, нерастворимые в алканах и воде.

В ИК спектрах соединений **7a–f** присутствуют полосы валентных колебаний лактамной и сложноэфирной карбонильных групп (1701–1755 см⁻¹), в спектре соединения **7g** – лактамной и кетонной карбонильных групп (1735 и 1625 см⁻¹ соответственно).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a–f**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют триплет и два дублета квадруплетов протонов этильной группы этоксикарбонильного заместителя (0.72–0.83 и 3.05–3.51 м.д. соответственно).

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **7b–g** присутствуют характерные сигналы атомов углерода оксиранового цикла C³ и C² (67.0–68.6 и 74.0–74.9 м.д. соответственно), а также сигналы атома углерода лактамной карбонильной группы и атома C⁶ (170.6–175.7 и 154.2–156.2 м.д. соответственно).

Образование соединений **7a–g** происходит, по-видимому, вследствие 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения дифенилдиазометана (**6**) по связи C³=O пирролдионов **5** с последующим отщеплением молекулы азота и образованием оксиранового цикла [12]. Иное направление реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с дифенилдиазометаном (**6**) по сравнению с реакциями пирролдионов с незамещенным и монозамещенными диазометанами [10, 11] может быть объяснено наличием двух объемных фенильных заместителей в молекуле диазометана **6**.

Описанная реакция является примером получения труднодоступных замещенных спиро[пиррол-3,2'-оксиран]-2-онов с несколькими функциональными заместителями в пиррольном цикле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 [рабочая частота 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц] в CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявляли УФ излучением 254 нм и парами иода. Оптимизация условий реакций проведена методом ВЭЖХ-МС на приборе Waters Acquity UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор Xevo TQD.

Дифенилдиазометан (**6**) получали по известной методике [13]. Исходные пирролдионы **5** синтезировали взаимодействием соответствующих енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [14, 15].

Этил 5-бензил-4-оксо-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7a). Раствор 335 мг (1.0 ммоль) пирролдиона **5a** и 194 мг (1.0 ммоль) дифенилдиазометана (**6**) в 5 мл безводного хлороформа перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, растворитель упаривали в вакууме, образовавшийся осадок перекристаллизовывали из смеси этанола и ацетона. Выход 376 мг (75%), т.пл. 150–152°C (разл., толуол).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1754, 1701 (C=O), 1609, 1584, 1571. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.72 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 3.05 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.44 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 4.45 д (1H, PhCH_2 , J 15.3 Гц), 4.58 д (1H, PhCH_2 , J 15.3 Гц), 6.73–6.76 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.11–7.59 м ($18\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3CH_2), 44.7 (PhCH_2), 59.8 (CH_3CH_2), 67.4 (C^3), 74.4 (C^2), 105.8 (C^7), 127.4 (2C), 127.6 (2C), 127.7, 127.8 (2C), 128.0 (2C), 128.1, 128.2, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 129.8, 130.0, 136.6, 136.7, 138.7, 156.2 (C^6), 162.1 (COOEt), 171.9 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 502 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 78.82; H 5.40; N 2.77. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 79.02; H 5.43; N 2.79. [$M + \text{H}$] 502.

Соединения **7b–g** синтезированы аналогично.

Этил 5-[(дифенилметилен)амино]-4-оксо-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7b). Выход 45%, т.пл. 162–165°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1747, 1705 (C=O), 1667, 1611, 1595, 1573. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.80 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 3.13 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.49 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 7.08–7.11 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.17–7.50 м ($23\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3CH_2), 60.0 (CH_3CH_2), 67.0 (C^3), 74.0 (C^2), 105.2 (C^7), 127.2 (2C), 127.6 (3C), 127.9 (2C), 128.0 (2C), 128.1 (3C), 128.2 (2C), 128.3 (4C), 129.2, 129.6 (2C), 129.6, 129.7 (2C), 130.2, 131.5, 135.3, 136.1, 136.6, 138.5, 155.9 (C^6), 162.4 (C=N), 166.7 (COOEt), 175.7 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 591 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 79.12; H 5.20; N 4.71. $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 79.30; H 5.12; N 4.74. [$M + \text{H}$] 591.

Этил 4-оксо-2,2,5,6-тетрафенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7c). Выход 45%, т.пл. 157–159°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1750, 1712 (C=O), 1673, 1616, 1588. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 3.13 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.51 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.7, 7.1 Гц), 6.90 дд ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 1.7 Гц), 7.10–7.18 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.19–7.36 м ($11\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57–7.61 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3CH_2), 60.2 (CH_3CH_2), 67.6 (C^3), 74.8 (C^2), 106.3 (C^7), 127.5 (2C), 127.7, 127.8 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C), 127.9 (2C), 128.1, 128.3, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.3, 129.7 (2C), 129.9, 134.2, 136.4, 138.6, 154.9 (C^6), 162.4 (COOEt), 170.7 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 488 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 78.75; H 5.14; N 2.75. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 78.83; H 5.17; N 2.87. [$M + \text{H}$] 488.

Этил 4-оксо-2,2,6-трифенил-5-(4-хлорфенил)-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7d). Выход 48%, т.пл. 165–167°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1750, 1705 (C=O), 1625, 1590. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 3.14 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.50 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.2 Гц), 6.81–6.85 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.11–7.15 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.20–7.35 м ($11\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.60 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3CH_2), 60.3 (CH_3CH_2), 67.5 (C^3), 74.9 (C^2), 106.8 (C^7), 127.5 (2C), 127.8 (2C), 128.0 (2C), 128.1 (2C), 128.2, 128.4, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 129.0, 129.1 (2C), 129.7 (2C), 130.1, 132.8, 133.5, 136.3, 138.4, 154.2 (C^6), 162.3 (COOEt), 170.6 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 522 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 73.52; H 4.50; N 2.65. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 73.63; H 4.63; N 2.68. [$M + \text{H}$] 522.

Этил 4-оксо-5-(4-толил)-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7e). Выход 40%, т.пл. 155–157°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1749, 1704 (C=O), 1625, 1589. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 3.12 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.50 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 6.77 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 6.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.19–7.35 м ($11\text{H}_{\text{аром}}$), 7.53–7.62 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3CH_2), 21.1 (CH_3), 60.1 (CH_3CH_2), 67.5 (C^3), 74.7 (C^2), 106.0 (C^7), 127.5 (2C), 127.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C), 127.9 (2C), 128.1, 128.2, 128.4 (2C), 129.4, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 129.8, 131.6, 136.4, 137.6, 138.7, 155.2 (C^6), 162.5 (COOEt), 170.8 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 502 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 78.84; H 5.40; N 2.77. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 79.02; H 5.43; N 2.79. [$M + \text{H}$] 502.

Этил 5-(4-метоксифенил)-4-оксо-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-7-карбоксилат (7f). Выход 68%, т.пл. 169–171°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1755, 1703 (C=O), 1620, 1587. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 3.12 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.51 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 10.8, 7.1 Гц), 3.69 с (3H, OCH_3), 6.65–6.69 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 6.79–6.83 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.20–7.35 м ($11\text{H}_{\text{аром}}$), 7.56–7.61 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3CH_2), 55.5 (CH_3O), 60.1 (CH_3CH_2), 67.5 (C^3), 74.7 (C^2), 106.0 (C^7), 114.2 (2C), 127.0, 127.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (4C), 128.1, 128.2, 128.4 (2C), 129.0 (2C), 129.4, 129.7 (2C), 129.8, 136.5, 138.7, 155.4 (C^6), 159.0 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 162.5 (COOEt), 171.1 ($\text{C}^4=\text{O}$). Масс-спектр: m/z 518 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 76.62; H 5.14; N 2.78. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 76.58; H 5.26; N 2.71. [$M + \text{H}$] 518.

5-Бензил-7-бензоил-2,2,6-трифенил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ен-4-он (7g). Выход 71%, т.пл. 165–167°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735, 1625 (C=O), 1595, 1586, 1578. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.56 д (1H, PhCH₂, J 15.3 Гц), 4.69 д (1H, PhCH₂, J 15.3 Гц), 6.82–6.84 м (2H_{аром}), 6.91–6.95 м (2H_{аром}), 6.98–7.03 м (1H_{аром}), 7.09–7.36 м (18H_{аром}), 7.54–7.57 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.9 (PhCH₂), 68.7 (C³), 74.7 (C²), 113.8 (C⁷), 127.2 (2C), 127.3(2C), 127.7 (3C), 127.8 (2C), 128.1 (4C), 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 129.6 (2C), 130.0, 132.3, 136.7, 136.8, 137.2, 137.9, 154.8 (C⁶), 172.2 (C⁴=O), 189.2 (PhCO). Масс-спектр: m/z 534 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 83.15; H 5.18; N 2.76. C₃₇H₂₇NO₃. Вычислено, %: C 83.28; H 5.10; N 2.62. [$M + \text{H}$] 534.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00290).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mehta G., Sengupta S. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 6223–6247. doi 10.1016/j.tet.2017.09.030
2. Close A., Mauli R., Sigg H.P. *Helv. Chim. Acta*. **1966**, *49*, 204–213. doi 10.1002/hlca.660490126
3. Sakamura S., Niki H., Obata Y., Sakai R., Matsumoto T. *Agric. Biol. Chem.* **1969**, *33*, 698–703. doi 10.1080/00021369.1969.10859365
4. Gehrt A., Erkel G., Anke T., Sterner O. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 455–463. doi 10.7164/antibiotics.51.455
5. Koizumi F., Matsuda Y., Nakanishi S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 464–469. doi 10.7164/antibiotics.56.464
6. Koizumi F., Ishiguro H., Ando K., Kondo H., Yoshida M., Matsuda Y., Nakanishi S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 603–609. doi 10.7164/antibiotics.56.603
7. Dandia A., Singh R., Saha M., Shivpuri A. *Pharmazie*. **2002**, *57*, 602–605.
8. Dandia A., Singh R., Bhaskaran S. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 1113–1117. doi 10.1016/j.ultrasonch.2010.12.010
9. Schönberg A., Junghans K. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3328–3337. doi 10.1002/cber.19630961234
10. Eistert B., Muller G.W., Arackal T.J. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *6*, 1023–1030. doi 10.1002/jlac.197619760607
11. El-Nabi H.A.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 1813–1822. doi 10.1016/S0040-4020(96)01107-6
12. Okaev E.V., Zvonok A.M. *Chem. of Het. Comp.*, **1995**, *31*, 249–264. doi 10.1007/BF01373539
13. Smith L.I., Howard K.L. *Org. Synth.* **1944**, *24*, 53. doi 10.15227/orgsyn.024.0053
14. Ziegler E., Kollenz G., Igel H. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 450–459. doi 10.1007/BF00904947
15. Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1173–1176. [Silachev P.S., Dmitriev M.V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1173–1177.] doi 10.1134/S1070428010080105

Synthesis of Oxirane Derivatives of 1*H*-Pyrrole-2,3-diones

A. A. Moroz, V. E. Zhulanov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received June 26, 2019; revised November 27, 2019; accepted November 27, 2019

1,3-Dipolar cycloaddition of diphenyldiazomethane to substituted 1*H*-pyrrole-2,3-diones followed by loss of the nitrogen molecule leads to the formation of spiro[pyrrole-3,2'-oxirane]-2-ones (4-oxo-2,2,6-triphenyl-1-oxa-5-azaspiro[2.4]hept-6-enes), which are of interest for medical chemistry. The reaction proceeds under mild conditions with good yield without the use of catalysts and additives, does not require column chromatography.

Keywords: polycarbonyl compounds, 1*H*-pyrrole-2,3-diones, oxiranes, epoxides, diphenyldiazomethane, dipolar cycloaddition