— КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.478.94 + 547.745 + 547.867.8

СИНТЕЗ 2-[(ПИРРОЛ-2-ИЛ)ТИО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[2,1-*c*][1,4]ОКСАЗИНТРИОНОВ С МЕРКАПТОУКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2021 г. Н. А. Третьяков, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

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

> Поступила в редакцию 13.07.2021 г. После доработки 18.07.2021 г. Принята к публикации 21.07.2021 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с меркаптоуксусной кислотой с образованием 2-{[3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]-тио}уксусных кислот, структура которых подтверждена РСА.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, меркаптоуксусная кислота, тиоуксусная кислота, пиррол-2-илтиоуксусная кислота, рециклизация, РСА

DOI: 10.31857/S0514749221120156

Хорошо изучено взаимодействие моноциклических 1*Н*-пиррол-2,3-дионов, бензо[*b*]пирролдионов (изатинов) и гетарено[е]пирролдионов с 1,4-N,N- и -S,N-бинуклеофилами [1-21], однако практически отсутствуют сведения о реакциях с 1,4-S,О-бинуклеофилами. При кипячении изатина с меркаптоуксусной кислотой в 1,4-диоксане в течение 0.5-3 ч происходит образование продуктов присоединения по карбонильной группе в положении 3 – 2-[(2-оксоиндолин-3-ил)тио]уксусной кислоты и 2,2'-[(2-оксоиндолин-3,3-диил)бис(сульфандиил)]диуксусной кислоты [22], а при кипячении в толуоле с насадкой Дина-Старка в течение 4 ч в результате спиро-гетероциклизации образуются спиро(индолин-3,2'-[1,3]оксатиолан)-2,5'-дионы [23, 24]. Реакции гетарено[е]пирролдионов с меркаптоуксусной кислотой не изучены.

При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1а-d** с меркаптоуксусной кислотой в безводном 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 10–20 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролооксазинтрионов) получены 2-{[3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]тио} уксусные кислоты **2а-d** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2с** (см. рисунок).

Соединения **2а–d** представляют собой светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА и других органических растворителях, труднорастворимые в алканах, нерастворимые в воде. Соединения **2а–d** дают положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

В ИК спектрах соединений **2а–d** наблюдаются полосы валентных колебаний спиртовой группы ОН и енольной группы ОН (3382–3415 и 3095 см⁻¹), лактамной карбонильной группы



1, 2, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-BrC₆H₄ (c), 4-MeC₆H₄ (d).

 $C^3=O$ и карбоксильной группы (1709–1715, 1674–1683 и 1660–1663 см⁻¹), ароильной карбонильной группы (1617–1634 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹Н растворов соединений **2а–d** в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов 2 метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует дублет 2 протонов метиленовой группы остатка меркаптоуксусной кислоты в области 3.00–3.02 м.д., уширенный синглет протона спиртовой группы ОН в области 3.95–4.78 м.д., синглет протона группы С²Н в области 5.66–5.68 м.д. и уширенный синглет протона енольной группы ОН в области 12.24–12.55 м.д.

Соединение **2с** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 1:0.5 (см. рисунок). Молекула этилацетата (на рисунке не изображена) разупорядочена по 2 равнозаселенным позициям вследствие нахождения в частном положении рядом с центром симметрии. Пиррольный цикл – плоский в пределах 0.01 Å. Как и в большинстве подобных пирролонов, енолизации подвергается кетонная группа в цикле, непосредственно связанная с лактамной: атом водорода енольного гидроксила однозначно локализован на атоме O¹. Все 3 гидроксильные группы участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей вида O–H…O, за счет ко-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

торых молекулы в кристалле связаны в двумерную сеть.

По-видимому, соединения **2** образуются вследствие нуклеофильного присоединения меркаптогруппы тиоуксусной кислоты к атому С^{8а} пирролооксазинтрионов с последующим гидролизом и декарбоксилированием.

2-{[3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*Н***-пиррол-2-ил]тио}уксусная кислота (2а). К раствору 0.239 г (0.881 ммоль) пирролдиона 1а** в 10 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 0.081 г (0.881 ммоль) меркаптоуксусной кислоты, перемешивали 10 мин,



Структура 2-{[3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]тио}уксусной кислоты (**2с**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности. Молекула этилацетата не изображена

осадок отфильтровывали. Выход 0.214 г (72%), т.пл. 156–158°С (этилацетат). ИК спектр, v, см⁻¹: 3382 (NCH₂CH₂OH), 3095 (C⁴OH), 1711, 1683, 1663 (C⁵=O, COOH), 1628 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.02 с (2H, C<u>H</u>₂COOH), 3.95 уш.с (1H, NCH₂CH₂O<u>H</u>), 3.30–3.41 м (1H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 3.54–3.66 м (2H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 3.70–3.80 м (1H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 5.68 с (1H, CH), 7.50 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.61 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.79 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 12.24 уш.с (1H, C⁴OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 28.8, 41.9, 58.4, 61.8, 116.1, 128.1, 128.9, 132.5, 137.7, 151.7, 164.1, 170.6, 188.1 (COPh). Найдено, %: C 53.60; H 4.31; N 4.01; S 9.62. C₁₅H₁₅NO₆S. Вычислено, %: C 53.41; H 4.48; N 4.15; S 9.50.

Соединения 2b-d синтезировали аналогично.

2-{[4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-3-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-ил]тио}уксусная кислота (2b). Получена из 0.500 г (1.636 ммоль) соединения **1b**. Выход 0.571 г (94%), т.пл. 155–157°С (этилацетат). ИК спектр, v, см⁻¹: 3383 (NCH₂CH₂OH), 1714, 1681, 1660 (C⁵=O, СООН), 1623 (СОАг). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.01 д (2H, CH₂COOH, J 2.0 Гц), 3.30–3.39 м (1H, NCH₂CH₂OH), 3.54–3.65 м (2H, NCH₂CH₂OH), 3.71–3.79 м (1Н, NCH₂CH₂OH), 4.12 уш.с (1Н, NCH₂CH₂O<u>H</u>), 5.67 с (1H, CH), 7.56 д (2H_{апом}, J 8.6 Гц), 7.80 д (2Н_{аром}, J 8.6 Гц), 12.55 уш.с (1Н, С⁴ОН). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 28.8, 42.0, 58.4, 61.7, 115.9, 128.2, 130.7, 136.5, 137.4, 152.3, 164.1, 170.7, 186.7 (СОАг). Найдено, %: С 48.63; Н 3.64; N 3.69; S 8.78. С₁₅Н₁₄СІNO₆S. Вычислено, %: С 48.46; H 3.80; N 3.77; S 8.62.

2-{[3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*Н***-пиррол-2-ил]тио}уксусная кислота (2с).** Получена из 0.401 г (1.145 ммоль) соединения **1с**. Выход 0.328 г (70%), т.пл. 156–158°С (этилацетат). ИК спектр, v, см⁻¹: 3415 (NCH₂CH₂OH), 1715, 1674 (С⁵=О, СООН), 1617 (СОАг). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.00 д (2H, C<u>H</u>₂COOH, *J* 2.0 Гц), 3.29– 3.38 м (1H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 3.54–3.64 м (2H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 3.67 уш.с (1H, NCH₂CH₂O<u>H</u>), 3.74 м (1H, NC<u>H</u>₂C<u>H</u>₂OH), 5.66 с (1H, CH), 7.71 с (4H_{аром}), 12.55 уш.с (1H, С⁴OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 28.8, 42.0, 58.4, 61.7, 115.8, 128.2, 130.7, 136.5, 137.4, 152.3, 164.1, 170.7, 186.6 (СОАг). Найдено, % (после высушивания при 100°С в течение 1 ч): С 43.41; Н 3.25; N 3.18; S 7.63. С₁₅H₁₄BrNO₆S. Вычислено, %: С 43.28; Н 3.39; N 3.37; S 7.70.

РСА выполнен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent technologies, Великобритания) с ССД-детектором по стандартной методике [МоК_а-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [25]. Сингония кристалла (C₁₅H₁₄BrNO₆S·0.5C₄H₈O₂, *M* 460.29) моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$, *a* 13.783(3), *b* 12.589(6), *c* 11.348(3) Å, β98.90(3)°, *V*1945.3(12) Å³, Z 4, *d*_{выч} 1.572 г/см³, µ 2.259 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [26] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [27] с графическим интерфейсом OLEX2 [28]. Атомы водорода групп ОН уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0616 [для 2668 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1726 (для всех 4567 независимых отражений), S 1.030. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером ССDС 2096001 и могут быть запрошены по адресу: www. ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

2-{[4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензоил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2ил]тио}уксусная кислота (2d). Получена из 0.500 г (1.741 ммоль) соединения 1d. Выход 0.369 г (60%), т.пл. 149-151°С (этилацетат). ИК спектр, v, см⁻¹: 3406 (NCH₂CH₂OH), 1709, 1683, 1661 (С⁵=О, СООН), 1634 (СОАг). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 3.01 д (2H, C<u>H</u>₂COOH, J 1.7 Гц), 3.30–3.39 м (1Н, NCH₂CH₂OH), 3.54–3.65 м (2Н, NCH₂CH₂OH), 3.70–3.78 м (1H, NCH₂CH₂OH), 4.78 ym.c (1H, NCH₂CH₂O<u>H</u>), 5.68 c (1H, CH), 7.31 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.72 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 12.54 уш.с (2H, C⁴OH + COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.1, 28.9, 42.0, 58.5, 61.9, 116.4, 128.7, 129.1, 135.0, 143.0, 151.2, 164.2, 170.6, 187.7 (СОАг). Найдено, %: C 54.84; H 4.63; N 3.87; S 9.27. C₁₆H₁₇NO₆S. Вычислено, %: С 54.69; Н 4.88; N 3.99; S 9.12.

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Тwo в вазелиновом ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021 масле, спектры ЯМР ¹Н – на спектрометре Bruker Avance III HD 400, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом TCX (пластины Silufol, элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода).

выводы

Описанная реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных (пиррол-2ил)тиоуксусных кислот.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Никита Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6375-9407

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8817-0543

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7148-4450

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mikhailovskii A.G., Shklyaev V.S., Aleksandrov B.B. Chem. Heterocycl. Compd. 1990, 26, 674–676. doi 10.1007/BF00756422
- 2. Maslivets A.N., Smirnova L.I., Ivanenko O.I., Andreichikov Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 707–710.
- Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Duvalov A.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000, 36, 1118–1119. doi 10.1023/A:1002710721427
- Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N. Chem. Heterocycl. Compd. 2001, 37, 652–653. doi 10.1023/A:1011681211056

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

- Kollenz G., Theuer R., Peters K., Peters E.-M. J. Heterocycl. Chem. 2001, 38, 1055–1064. doi 10.1002/jhet.5570380508
- Allam Y.A., Nawwar G.A. M. *Heteroatom Chem.* 2002, 13, 207–210. doi 10.1002/hc.10020
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 1535–1536. doi 10.1023/ A:1022666116527
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 1535–1536. doi 10.1023/ A:1022666116527
- Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. Chem. Heterocycl. Compd. 2005, 41, 1178–1182. doi 10.1007/ s10593-005-0299-9
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 463–464. doi 10.1134/S1070428006030249
- Mashevskaya I.V., Aliev Z.G., Mazhukin D.G., Popov S.A., Tikhonov A.Ya., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1189–1193. doi 10.1134/ S1070428008080149
- Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. Chem. Heterocycl. Compd. 2009, 45, 1131–1136. doi 10.1007/s10593-009-0396-2
- 13. Jain R., Sharma K., Kumar D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6236–6240. doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.013
- Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 223–227. doi 10.1134/ S1070428016020111
- Chervyakov A.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 610–611. doi 10.1134/S1070428016040291
- Maslivets A.A., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 914–915. doi 10.1134/S1070428016060282
- Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1222–1225. doi 10.1134/ S1070428017080103
- Chervyakov A.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 512–513. doi 10.1134/S1070428018030235
- Maslivets A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 1573–1575. doi 10.1134/ S1070428018100238
- Tretyakov N.A., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 332–334. doi 10.1134/S1070428020020256
- Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 935–938. doi 10.1134/ S1070428020050292
- 22. Bergman J., Romero I. J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 1215–1220. doi 10.1002/jhet.453
- Al-thebeiti M.S., El-zohry M.F. Phosphorus, Sulfur, Silicon. 1994, 88, 251–256. doi 10.1080/ 10426509408036929

1788

- Leañez J., Nuñez J., García-Marchan Y., Sojo F., Arvelo F., Rodriguez D., Buscema I., Alvarez-Aular A., Bello Forero J.S., Kouznetsov V.V., Serrano-Martín X. *Experim. Parasitol.* 2019, *198*, 31–38. doi 10.1016/j.exppara.2019.01.011
- 25. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- Palatinus L., Chapuis G. J. Appl. Cryst. 2007, 40, 786– 790. doi 10.1107/S0021889807029238
- 27. Sheldrick G.M. Acta Cryst., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of 2-[(Pyrrol-2-yl)thio]acetic Acids by the Reaction of Pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazinetriones with Thioglycolic Acid

N. A. Tretyakov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia *e-mail: koh2@psu.ru

Received July 13, 2021; revised July 17, 2021; accepted July 21, 2021

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones react with thioglycolic acid to form 2-{[3-aroyl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]thio}acetic acids, the structure of which was confirmed by X-Ray.

Keywords: pyrroldione, pyrrolooxazine, thioglycolic acid, thioacetic acid, pyrrol-2-ylthioacetic acid, recycling, X-ray structural analysis