

С. А. Рындина, А. В. Кадушкин, Н. П. Соловьева,  
В. Г. Граник

## ЦИКЛИЗАЦИЯ ТОРПА–ЦИГЛЕРА В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНО-4-ЦИАНОПИРРОЛА

На основе ряда замещенных  $\beta$ -енаминитрилов с помощью циклизации Торпа–Циглера синтезированы полифункциональные производные 3-аминопиррола – исходные объекты для дальнейших превращений, в частности для синтеза пирроло[3,2-*d*]- и пирроло[3,4-*d*]пиримидинов.

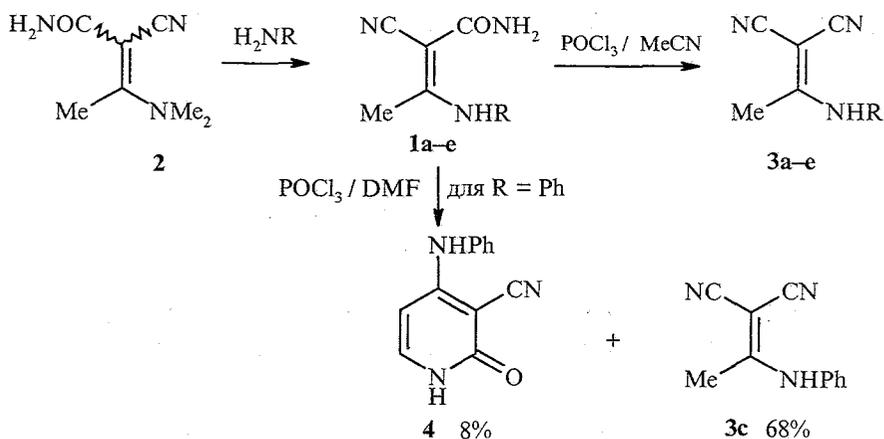
**Ключевые слова:** 3-амино-4-цианопиррол,  $\beta$ -енаминитрилы, пирроло[3,2-*d*]пиримидины, пирроло[3,4-*d*]пиримидины, внутримолекулярная циклизация, циклизация Торпа–Циглера.

Ранее нами на основе циклизации Торпа–Циглера были разработаны методы синтеза 1,5-полиметиленовых производных 3-аминопиррола – базовых структур для замыкания пиримидинового кольца и получения гетероциклических систем ряда пирроло[3,2-*d*]- и пирроло[3,4-*d*]пиримидинов [1–4]. Эти методы, основанные на N-алкилировании  $\beta,\beta$ -енаминитрилов, впервые были использованы в работах К. Гевальда [5, 6] и заключаются в обработке исходных соединений различными  $\alpha$ -галогенкетонами в безводном ДМФА с использованием  $K_2CO_3$  в качестве щелочного агента.

Исходными объектами для данной работы были выбраны енаминитрилы **1a–e**, синтез которых легко осуществим путем переаминирования диметиламинопроизводного **2\*** [7]. Ранее было показано, что дегидратация  $\beta$ -карбамоильной функции енаминов типа **1a–e** гладко происходит при действии реагента Вильсмейера [7]. Однако в случае карбамидного производного **1c**<sup>2</sup> наряду с целевым динитрильным производным **3c**, выход которого составил 68%, в качестве примеси был выделен 1,2-дигидро-3-циано-4-фениламинопиридон-2 (**4**) (выход 8%). Весьма высоких выходов удалось достигнуть путем дегидратации исходных карбамидов **1a–e** при действии на них хлороксида фосфора в сухом ацетонитриле.

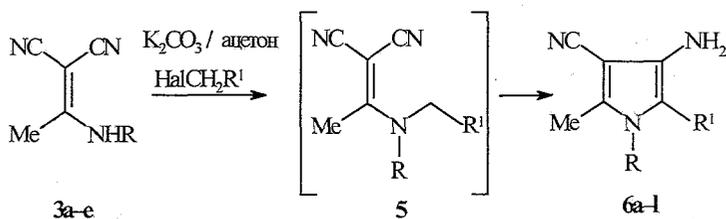
\* По данным спектра ЯМР  $^1H$ , соединение **2** существует в растворе  $DMCO-d_6$  в виде смеси двух геометрических *цис*- и *транс*-изомеров. Преобладающий изомер (60%): 2.20 м. д. ( $CH_3$ ), 2.94 м. д. ( $NMe_2$ ), 6.55 м. д. ( $NH_2$ ); другой изомер (40%): 2.36 м. д. ( $CH_3$ ), 3.14 м. д. ( $NMe_2$ ), 6.53 м. д. ( $NH_2$ ).

<sup>2</sup> По данным спектра ЯМР  $^1H$ , соединение **1c** существует в растворе  $DMCO-d_6$  в виде одного геометрического изомера, который стабилизируется внутримолекулярной водородной связью: 2.20 (3H, с,  $CH_3$ ), 7.00, 7.20 (два равноуширенных сигнала, по 1H каждый,  $NH_2$ ), 7.25 (м, 3H), 7.42 (2H, м, Ph); 12.74 м. д. (1H, уш. сигнал, NH).



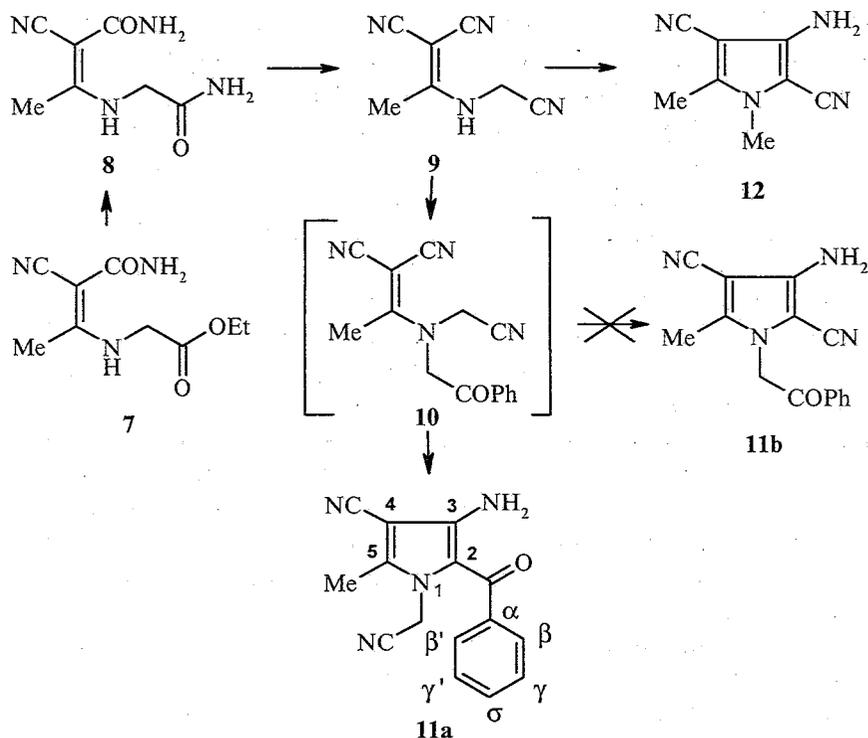
a R = Me; b R = CH<sub>2</sub>Ph; c R = Ph; d R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*; e R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-*p*

В качестве алкилирующих агентов, имеющих активное метиленовое звено, необходимое для протекания последующей внутримолекулярной циклизации, были выбраны: эфиры бромуксусной кислоты, α-бром-ацетофенон и некоторые его *para*-замещенные. Оказалось, что практически во всех случаях алкилирование сопровождается спонтанной циклизацией по Торпу–Циглеру. Исключением, в котором процесс останавливается на стадии образования интермедиата **5** и требует для последующей циклизации применения в качестве катализатора метилата натрия, является алкилирование енаминодинитрила **3d** (R = CH<sub>2</sub>Ph) бромметилацетатом. Как и предполагалось, наилучшим образом подвергаются алкилированию и вступают в дальнейшую внутримолекулярную



**3 a** R = Me; **b** R = CH<sub>2</sub>Ph; **c** R = Ph; **d** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*; **e** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-*p*; **6 a** R = Me, R<sup>1</sup> = COPh; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **c** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = COPh; **d** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **e** R = Ph, R<sup>1</sup> = COPh; **f** R = Ph, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **g** R = Ph, R<sup>1</sup> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*; **h** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*, R<sup>1</sup> = COPh; **i** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **j** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*, R<sup>1</sup> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*; **k** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-*p*, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **l** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-*p*, R<sup>1</sup> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-*p*

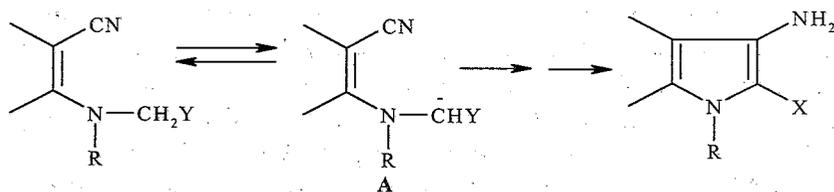
циклизацию соединения, имеющие при аминном фрагменте енаминовой группировки арильный заместитель, который облегчает процесс образования N-аниона, необходимого с одной стороны для первичного алкилирования, и с другой стороны способствует образованию последующего карбаниона для циклизации с участием цианогруппы. В этих случаях реакция, как правило, протекает при комнатной температуре и целевые производные 3-аминопиррола **6** получены с вполне удовлетворительными выходами. Енаминонитрилы **3a,b**, имеющие при атоме азота бензильный и метильный заместители, требуют для проведения изучаемых процессов более жестких и длительных условий, что приводит к уменьшению выхода конечных продуктов реакции за счет некоторого осмоления реакционных масс.



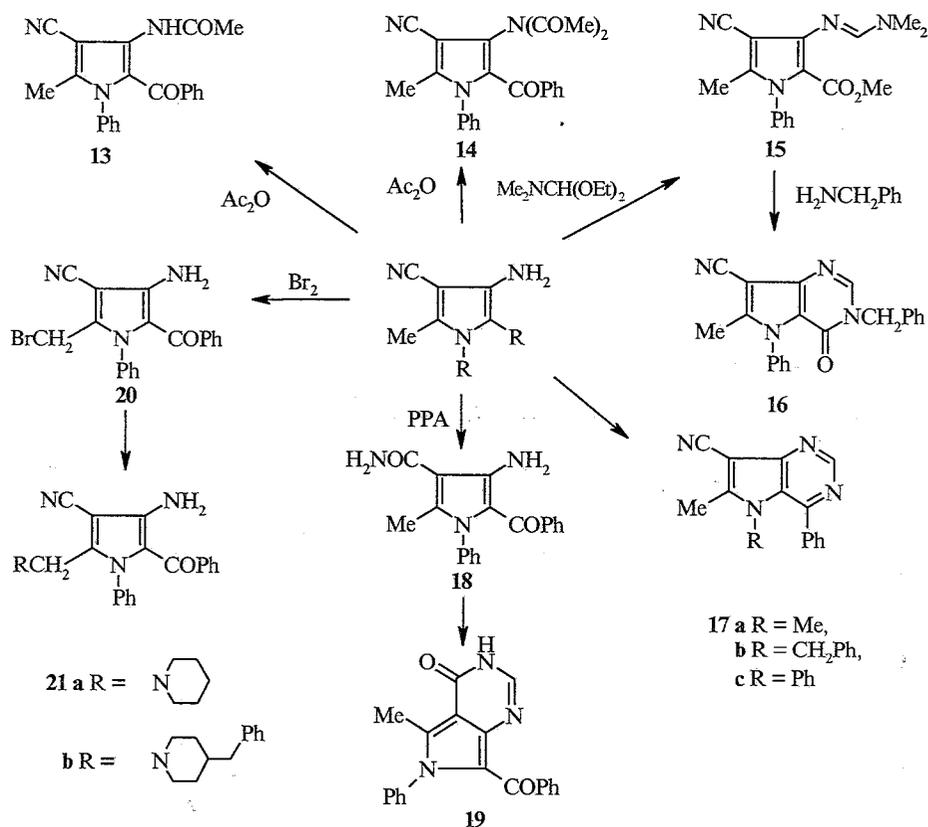
Для изучения влияния природы заместителя, находящегося при активном  $\text{CH}_2$ -звене, на направление реакции Торпа-Циглера нами была предпринята попытка синтеза интермедиата, имеющего два функционально замещенных метиленовых заместителя при атоме азота. С этой целью на основе ранее описанного  $\alpha$ -циано- $\beta$ -метил- $\beta$ -этоксикарбонилакриламида (7) [8] при взаимодействии с аммиаком был синтезирован карбамид 8, который в свою очередь легко трансформировался в нитрил 9. Алкилирование последнего  $\alpha$ -бромацетофеноном первоначально приводит к образованию промежуточного енамина 10, способного теоретически циклизироваться по Торпу-Циглеру в двух направлениях – путем атаки  $\beta$ -енаминовой группы CN по группам  $\text{CH}_2$ , находящимся рядом с циано- или ацильным заместителями (соединения 11a и 11b). Оказалось, что в данном случае реализуется исключительно процесс циклизации с участием метиленового фрагмента при бензоильной группе, и конечный 1-цианометил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-метилпиррол (11a) был выделен с выходом 60%. Строение этого соединения однозначно доказать с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  затруднительно, и выбор между структурами 11a и 11b был осуществлен с помощью спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Для структуры 11a в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , снятом в режиме без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами, сигнал атома углерода группы CN фрагмента  $\text{NCH}_2\text{CN}$  должен представлять собой триплет за счет спин-спинового взаимодействия с протонами соседней группы  $\text{CH}_2$ . Сигнал карбонильного углерода в этой структуре будет взаимодействовать только с *орто*-протонами соседнего фенильного кольца. Для структуры 11b ситуация обратная: сигнал кетонного атома углерода должен испытывать взаимодействие как с  $\beta,\beta$ -протонами ароматического кольца, так и с протонами соседней

метиленовой группы, в то же время сигнал атома углерода группы CN в положении 2 должен проявляться в спектре в виде синглета. Данные спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  следующие (растворитель ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 11.6 ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 84.4 ( $\text{C}_4$ ), 114.4 (4-CN), 114.7 ( $\text{C}_3$ ), 116.7 ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 128.0 ( $\text{C}_\beta\text{C}_{\beta 1}$ ), 129.5 ( $\text{C}_\gamma\text{C}_\rho$ ), 132.0 ( $\text{C}_8$ ), 139.7 ( $\text{C}_\alpha$ ), 146.0 ( $\text{C}_5$ ), 146.6 ( $\text{C}_2$ ), 183.1 (CO). Сигнал атома углерода при 116.7 м. д. в режиме съемки спектра без подавления протонов представляет собой триплет с КССВ 8.4 Гц. Съемка спектра в режиме селективного декаплирования показала, что при подавлении сигнала группы  $\text{CH}_2$  (5.22 м. д.) триплет при 116.7 м. д. превращается в синглет. Таким образом, данный сигнал однозначно можно отнести к атому углерода группы CN. Кроме того, не наблюдается спин-спиновое взаимодействие сигнала кетонного углерода (183.1 м. д.) с протонами группы  $\text{CH}_2$  – имеет место только взаимодействие его с *орто*-протонами фенильного кольца. Следовательно, оба эти факта однозначно согласуются со структурой **11a** для изучаемого соединения. Чтобы выяснить, не идет ли данная реакция по второму возможному пути с образованием соединения **11b**, был снят спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) реакционной массы, судя по которому, анализируемый образец представляет собой смесь соединений **11a-9**, 18:1. Сигналы второго возможного соединения **11b** в образце не зафиксированы.

Для объяснения полученных данных следует рассмотреть механизм замыкания пиррольного цикла по Торпу–Циглеру. Первым этапом циклизации является образование карбаниона, стабильность которого и определяет скорость и направление последующего замыкания кольца [9]. Анион **A** стабилизируется, главным образом, за счет электроноакцепторного заместителя **Y**, что можно количественно оценить путем сопоставления  $\sigma_R$ -констант. Известно, что  $\sigma_R$ -константа группы CN весьма мала ( $\sigma_R = 0.08$ ), что отражает низкий уровень прямого полярного сопряжения этого заместителя с карбанионным реакционным центром. Расчет  $\sigma_R$ -константы бензоильной группы сделан по методу Чартона [10] в работе [11] и ее величина существенно выше ( $\sigma_R = 0.174$ ). Следовательно, при возможности выбора направления процесса в сторону  $\text{R-CH}^-\text{CN}$  или  $\text{R-CH}^-\text{COPh}$  предпочтительно образование более стабильного аниона, содержащего  $\text{X} = \text{COPh}$ . Именно этим обстоятельством объясняется циклизация исключительно в сторону образования соединения **11a** и отсутствие даже в реакционной смеси пиррольного производного **11b**.



Ранее мы отмечали, что енаминонитрилы типа **3**, имеющие вторичную группу NH, зачастую не подвержены циклизации по Торпу–Циглеру без применения защитного ацилирования исходной молекулы [12]. В нашем случае простое метилирование цианпроизводного **9** благополучно заканчивается внутримолекулярной циклизацией и образованием 1-метил-2,4-дициано-3-амино-5-метилпиррола (**12**).



Синтезированные таким способом производные 3-амино-4-цианопиррола являются весьма полифункциональными соединениями, содержащими интересный набор заместителей. 3-Аминогруппа, хотя и имеет в соседних *орто*-положениях электроотрицательные заместители, тем не менее сохраняет основные свойства и легко вступает в реакцию ацилирования уксусным ангидридом с образованием моноацетильного **13** и в более жестких условиях диацетильного производного **14**. Легко протекает и реакция соединения **6f** с диэтилацеталем ДМФА – в результате этой конденсации с хорошим выходом был синтезирован амидин **15**. При действии на амидин **15** бензиламина происходит пиримидиновая циклизация и образование бицикла ряда пирроло[3,2-*d*]пиримидина **16**. В этом случае в циклизации принимает участие метоксикарбонильная группа в положении 2 пиррольного кольца, а не 4-цианогруппа, что хорошо согласуется с литературными данными [3, 4]. Подобное замыкание пиримидинового кольца с использованием бензоильного заместителя при синтезе бициклических производных **17a-c** удастся осуществить при нагревании соединений **6a,c,e** в смеси  $\text{HCOOH}-\text{HCONH}_2$ -ДМФА. Другого типа бициклические производные ряда пирроло[3,4-*d*]пиримидина были получены при трансформации группы CN в положении 4. Для этого 4-цианопиррол **6e** был подвергнут гидролизу с помощью полифосфорной кислоты, в результате чего выделено карбамидное производное **18**, которое при действии на него ацетала ДМФА или муравьиной кислоты – стандартных одноуглеродных компонентов – легко превращается в бицикл **19**.

## Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			R	R <sup>1</sup>	Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		C	H	N				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	<u>51.79</u>	<u>6.64</u>	<u>30.38</u>	Me	—	196–198 (этанол)	56
		51.79	6.52	30.20				
<b>3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	<u>59.48</u>	<u>5.74</u>	<u>35.00</u>	Me	—	149–152 (толуол)	62
		59.49	5.82	34.69				
<b>3b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	<u>73.03</u>	<u>5.60</u>	<u>21.42</u>	CH <sub>2</sub> Ph	—	104–106 (водн. этанол)	83
		73.07	5.62	21.30				
<b>3c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	<u>72.23</u>	<u>5.06</u>	<u>22.88</u>	Ph	—	194–197* (этанол)	95
		72.11	4.95	22.94				
<b>3d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> Br	<u>50.36</u>	<u>3.02</u>	<u>16.34</u>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	—	238–240 (ацетонитрил)	83
		50.40	3.08	16.03				
<b>3e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> Cl	<u>60.44</u>	<u>3.70</u>	<u>19.32</u>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl- <i>p</i>	—	219–220 (этанол)	78
		60.70	3.70	19.31				
<b>6a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>70.31</u>	<u>6.00</u>	<u>17.40</u>	Me	COPh	165–167 (пропанол-2)	33
		70.27	5.98	17.56				
<b>6b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>55.74</u>	<u>5.87</u>	<u>21.77</u>	Me	CO <sub>2</sub> Me	187–187.5 (метанол)	27
		55.95	5.74	21.75				
<b>6c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>76.25</u>	<u>5.49</u>	<u>13.06</u>	CH <sub>2</sub> Ph	COPh	167–169 (толуол)	45
		76.14	5.43	13.32				
<b>6d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	67.00	<u>5.60</u>	<u>15.52</u>	CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> Me	116–118 (этанол)	46
		66.90	5.61	15.60				
<b>6e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>75.20</u>	<u>5.09</u>	<u>13.73</u>	Ph	COPh	192–195 (водн. ДМФА)	83
		75.68	5.01	14.00				
<b>6f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.00</u>	<u>5.30</u>	<u>16.31</u>	Ph	CO <sub>2</sub> Me	126–127 (метанол)	40
		64.85	5.05	16.21				

6g	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> BrO	<u>60.28</u> 60.01	<u>3.80</u> 3.71	<u>11.14</u> 11.05	Ph	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	170-172 (метанол)	64
6h	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> BrO	<u>60.06</u> 60.01	<u>3.69</u> 3.71	<u>11.00</u> 11.05	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	COPh	165-167 (ацетонитрил)	84
6i	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Br	<u>51.92</u> 51.74	<u>4.12</u> 4.05	<u>11.95</u> 12.07	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	CO <sub>2</sub> Et	171-172 (водн. ДМФА)	56
6j	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> O	<u>49.80</u> 49.70	<u>2.73</u> 2.85	<u>9.18</u> 9.15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	245-247 (водн. ДМФА)	59
6k	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl	<u>59.48</u> 59.31	<u>4.63</u> 4.65	<u>13.98</u> 13.83	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl- <i>p</i>	CO <sub>2</sub> Et	154-155 (водн. ДМФА)	54
6l	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> ClBrO	<u>56.21</u> 56.24	<u>4.02</u> 3.86	<u>11.85</u> 11.93	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl- <i>p</i>	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br- <i>p</i>	250-251 (ДМФА-метанол)	61
8	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>46.27</u> 46.15	<u>5.54</u> 5.53	<u>31.10</u> 30.75	—	—	255-258 (водн. этанол)	54
9	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	<u>57.24</u> 57.52	<u>4.39</u> 4.14	<u>38.08</u> 38.34	—	—	114-117 (этилацетат - гептан)	40
11	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>68.15</u> 68.17	<u>4.82</u> 4.58	<u>21.27</u> 21.20	—	—	134-136 (пропанол-2)	60
12	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	<u>59.87</u> 60.00	<u>5.07</u> 5.03	<u>34.97</u> 34.97	—	—	266-268 (метанол)	45
13	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.33</u> 73.41	<u>4.98</u> 4.99	<u>12.37</u> 12.29	—	—	156-157 (пропанол-2)	52
14	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>71.98</u> 71.67	<u>5.11</u> 4.97	<u>10.73</u> 10.90	—	—	169-170 (этанол)	64
15	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.34</u> 74.14	<u>5.86</u> 5.66	<u>15.43</u> 15.72	—	—	131-132 (метанол)	64

1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	<u>74.28</u> 74.10	<u>4.64</u> 4.74	<u>16.59</u> 16.46	—	—	188–189 (пропанол-2)	81
17a	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub>	<u>72.50</u> 72.86	<u>4.96</u> 4.48	<u>22.71</u> 22.66	Me	—	184–186 (метанол)	70
17b	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	<u>77.85</u> 77.78	<u>4.88</u> 4.97	<u>17.24</u> 17.26	CH <sub>2</sub> Ph	—	134–135 (пропанол-2)	69
17c	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	<u>77.25</u> 77.40	<u>4.62</u> 4.55	<u>18.18</u> 18.05	Ph	—	230–233 (ДМФА–метанол)	72
18	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.31</u> 71.45	<u>5.27</u> 5.37	<u>13.17</u> 13.16	—	—	255–258 (ДМФА–метанол)	53
19	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.63</u> 72.93	<u>4.68</u> 4.59	<u>12.71</u> 12.76	—	—	254–255 (ДМФА–этанол)	67
20	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> OBr	<u>60.37</u> 60.01	<u>4.09</u> 3.71	<u>11.07</u> 11.05	—	—	140 разл. (бензол–гептан)	89
21a	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	<u>74.97</u> 74.97	<u>6.25</u> 6.29	<u>14.73</u> 14.57	—	—	159–161(метанол)	50
22	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O	<u>78.33</u> 78.45	<u>6.42</u> 6.37	<u>11.89</u> 11.80	—	—	133–134 (этанол)	37
1a	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> SO	<u>67.61</u> 67.76	<u>4.48</u> 4.63	<u>17.30</u> 17.56	—	—	249–251 (уксусная к-та)	63
3a	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> SO	<u>67.57</u> 67.76	<u>4.69</u> 4.63	<u>17.39</u> 17.56	—	—	285 разл. (ДМФА)	90

\* Т. пил. 194–195 °C [15].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных пирролов ( $\delta$ , м. д.)\*

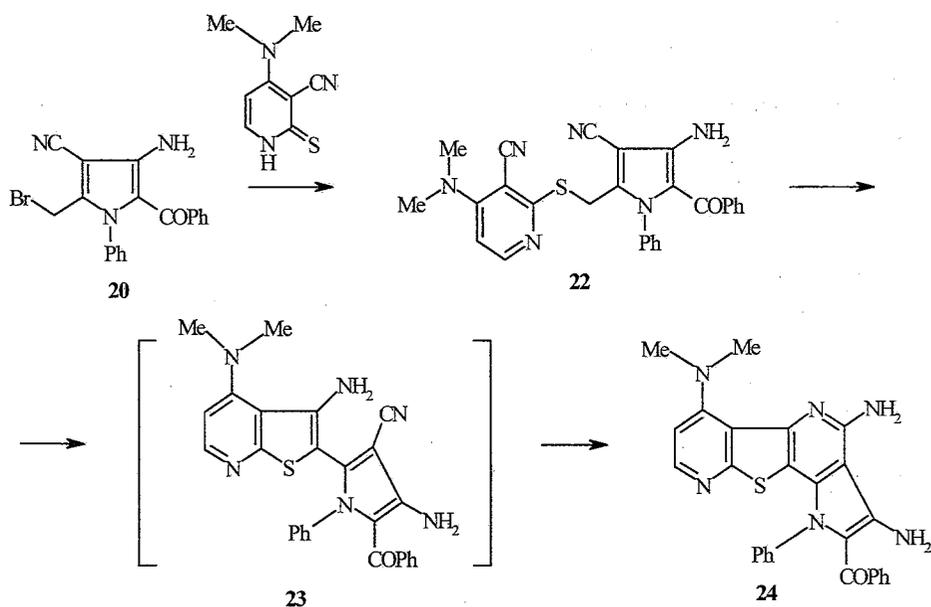
Соединение	R	R <sup>1</sup>	NXY* <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
6a	3.22 с (CH <sub>3</sub> )	7.48–7.58 м (COPh)	5.90	2.27 с (CH <sub>3</sub> )
6e	7.10–7.20 м (Ph + COPh)		6.64	2.11 с (CH <sub>3</sub> )
6i	7.25 м, 7.65 м (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p)	0.91 т (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.95 к (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )	5.96	2.02 с (CH <sub>3</sub> )
6j	7.02–7.10 м, 7.26–7.36 м (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p + COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p)		6.60	2.11 с (CH <sub>3</sub> )
6k	7.32 м, 7.52 м (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-p)	0.90 т (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.92 к (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )	5.96	2.02 с (CH <sub>3</sub> )
6l	7.04–7.30 м (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-p + COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p)		6.80	2.11 с (CH <sub>3</sub> )
11a	5.22 с (CH <sub>2</sub> CN)	7.50–7.65 м (COPh)	5.26	2.39 с (CH <sub>3</sub> )
12	3.42 с (CH <sub>3</sub> )	—	5.84	2.23 с (CH <sub>3</sub> )
13	7.32–7.63 м (Ph + COPh)		1.53 с (COCH <sub>3</sub> ) 9.63 с (NH)	2.18 с (CH <sub>3</sub> )
14	7.33–7.56 м (Ph + COPh)		2.17 с (2 COCH <sub>3</sub> )	2.29 с (CH <sub>3</sub> )
21	7.06–7.22 м (Ph + COPh)		6.52	4.38 с (CH <sub>2</sub> ); 3.14 с NMe <sub>2</sub> 6.57 д (=CH); 7.93 д (=CH)
22a	7.06–7.22 м (Ph + COPh)		6.50	3.20 с (CH <sub>2</sub> ); 1.20–1.40 м (6H), 2.20 уш. с (4H), (NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub> )
22b	7.04–7.28 м (Ph + COPh)* <sup>3</sup>		6.50	1.00 м (2H), 1.40 м (3H); 1.80 м (2H), 2.60 м (2H) (NC <sub>5</sub> H <sub>9</sub> ); 2.44 д ( <sup>3</sup> J <sub>CH<sub>2</sub>CH</sub> = 6.8 Гц) (CH <sub>2</sub> Ph), 3.20 с (CH <sub>3</sub> ); 7.04–7.28 (Ph)* <sup>3</sup>

\* Растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>.\*<sup>2</sup> 3-NH<sub>2</sub>-Протоны в спектре представлены уширенным синглетом интенсивностью 2H.\*<sup>3</sup> Для соединения 22b интенсивность мультиплета ароматических протонов в интервале 7.04–7.28 м. д. соответствует 15H (Ph+COPh+CH<sub>2</sub>Ph).

## ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	C=C, C=O	CN	NH <sub>2</sub> , NH
1a	1590, 1625, 1650	2150	3150, 3350
3a	1600 шир.	2190 шир.	3275
3b	1600 шир.	2210 шир.	3260
3c	1610	2195, 2205	3210
3d	1565	2195 шир.	3220
3e	1575	2200 шир.	3240
6a	1590, 1610	2200	3200, 3310, 3410
6b	1610, 1660	2200	3320, 3415
6c	1570, 1610	2210	3320, 3430
6d	1625, 1690	2210	3350, 3490
6e	1590, 1610	2200	3310, 3410
6f	1620, 1670	2200	3210, 3330, 3420
6g	1590	2200	3300, 3405
6h	1600	2215	3320, 3430
6i	1610, 1660	2200	3310, 3410
6j	1590	2200	3280, 3390
6k	1600, 1650	2190	3300, 3400
6l	1590	2205	3280, 3400
8	1600 шир., 1650, 1675	2180	3100–3425
9	1550 шир.	2200	3300
11	1600, 1640	2200	3230, 3330, 3430
12	1630	2190, 2200	3220, 3320, 3400
14	1640, 1695, 1720	2205	—
15	1670, 1690	2200	—
16	1680	2220	—
17a	1570, 1600	2205	—
17b	1560, 1605	2210	—
18	1600, 1660	—	3150 шир., 3340, 3430
19	1600, 1680	—	3290
20	1605, 1625	2220	3195, 3290, 3400
21a	1600 шир.	2190, 2210	3310, 3420
21b	1600 шир.	2190	3260, 3320, 3380, 3420
22	1600	2200	3360, 3460

Соединение **6e** легко бромруется при действии молекулярного брома в уксусной кислоте с образованием бромпроизводного **20**. Атом галогена в этом соединении весьма подвижен и при N-алкилировании пиперидина и 4-бензилпиперидина легко образуются соединения **21a,b**. Интересным



оказался пример S-алкилирования 1,2-дигидро-3-циано-4-диметиламино-пиридин-2-тиона [13], в результате чего было выделено гетарилтиопроизводное **22**. Электроотрицательность пиридинового фрагмента этой молекулы оказалась достаточной для обеспечения возможности дальнейшей внутримолекулярной циклизации по Торпу–Циглеру, протекающей при действии этилата натрия. Образующийся при этом тиенопиридиновый интермедиат **23** в ходе реакции претерпевает дальнейшую циклизацию с участием пиррольной группы CN и аминогруппы тиофенового кольца. Строение образовавшегося тетрацикла **24** однозначно подтверждается данными ИК спектра, в котором отсутствуют полосы поглощения в области  $2200\text{ см}^{-1}$ , характерные для нитрильных групп, а также данными спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ), в котором наблюдаются синглет при 3.08 м. д. диметиламиногруппы, дублеты протонов пиридинового кольца при 7.50 и 8.13 м. д., а также широкий сигнал протонов аминогруппы при 6.90 м. д. и мультиплет в интервале 7.09–7.28 м. д., интенсивностью 12 протонов, относящийся ко второй аминогруппе и двум фенильным заместителям.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Unity Plus 400 МГц (Varian), внутренний стандарт ТМС, растворитель ДМСО- $d_6$ . ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 457. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществлялся с помощью пластинок Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius.

**1-Циано-1-карбамоил-2-метиламинопропен (1a)**. Нагревают в автоклаве смесь 15.3 г (0.1 моль) синамиотида **2** с 100 мл 20% раствора метиламина в метаноле в течение 6 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством этанола.

**1-Циано-1-карбамоил-2-бензиламинопропен (1b)** получен по методу [14].

**1-Циано-1-карбамоил-2-аминозамещенные пропены 1c,d,e** получены по методу [7].

**Общий метод получения 2-аминозамещенных 1,1-дицианопропена 3а-е.** К раствору 6.1 г (0.04 моль) хлороксида фосфора в 50 мл сухого ацетонитрила добавляют 0.03 моль соответствующего карбамида **1а-е** и кипятят при перемешивании 2 ч. Реакционную массу выливают в смесь воды со льдом. Выпавшие кристаллы отфильтровывают.

**Реакция 1-циано-1-карбамоил-2-фениламинопропена 1с с реагентом Вильсмейера.** К смеси 11.7 мл ДМФА и 150 мл ацетонитрила при 5 °С добавляют 12 мл (0.137 моль) хлороксида фосфора и перемешивают 40 мин, затем добавляют 23.2 г (0.125 моль) енамина **1с** и кипятят 2 ч. Реакционную массу выливают в смесь льда с водой, выпавший осадок отфильтровывают. При перекристаллизации из спирта отделяют 2.1 г соединения **4**,  $M^+$  211, (8%) и 15.4 г дицианенамина **3с** (68%).

**Общий метод получения производных 3-амино-4-циано-5-метилпирролов 6а-1, 11а, 12.** К раствору 0.1 моль исходного енамина в 150 мл ацетона добавляют 20.7 г (0.15 моль) поташа. Затем добавляют 0.12 моль алкилирующего агента. Реакционную массу перемешивают при кипении 1-3 ч. Неорганический осадок отфильтровывают, конечные аминопирролы выделяют обычными методами. В случае соединения **3д** реакционную массу упаривают в вакууме, добавляют раствор метилата натрия в метаноле и кипятят 30 мин, выпавший осадок отфильтровывают.

**1-Циано-1-карбамоил-2-карбамоилметиламинопропен (8).** К смеси 10 мл метанола и 10 мл 25% раствора водного аммиака прибавляют 1.0 г (0.047 моль) енамина **7** и перемешивают 5 ч, реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.00 (2H, д,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{NH}} = 5.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 6.68 (2H, сильно уш. сигнал,  $\text{NH}_2$ ); 7.55 (2H, два сильно уш. сигнала,  $\text{NH}_2$ ); 10.84 (1H, т, NH).

**1,1-Дициано-2-цианометиламинопропен (9).** К суспензии 25.0 г (0.137 моль) карбамида **8** в 150 мл сухого ацетонитрила добавляют 50.5 г (0.33 моль) хлороксида фосфора и кипятят при перемешивании 1.5 ч, реакционную массу выливают на лед и нейтрализуют карбонатом натрия до pH 7, затем экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляют в вакууме, остаток растирают с пропанолом-2, выпавший осадок отфильтровывают. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.49 (2H, д,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{NH}} = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 9.09 (1H, уш. т, NH).

**1-Фенил-2-бензоил-3-ацетиламино-4-циано-5-метилпиррол (13).** К 10 мл уксусного ангидрида добавляют 1.7 г (0.0056 моль) соединения **6е**, нагревают 10 мин при 100 °С, реакционную массу охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают.

**1-Фенил-2-бензоил-3-диацетиламино-4-циано-5-метилпиррол (14).** Получают аналогично соединению **13**, реакционную массу кипятят 1 ч.

**1-Фенил-2-этоксикарбонил-3-диметиламинометилденамино-4-циано-5-метилпиррол (15).** К раствору 8.83 г (0.035 моль) пиррола **6f** в 60 мл толуола добавляют 8.24 г (0.07 моль) диэтилацетата ДМФА и кипятят 7 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают.

**3,4-Дигидро-3-бензил-5-фенил-6-метил-7-цианопирроло[3,2-*d*]пиримидон-4 (16).** К раствору 1.82 г (0.006 моль) амидина **15** в 40 мл толуола добавляют 1.25 г (0.012 моль) бензиламина и 0.01 г *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную массу кипятят 7 ч, выпавший осадок отфильтровывают. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.26 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.11 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.22-7.53 (10H, м, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.55 (1H, с, 4-CH).

**5-Метил-, 5-бензил-, 5-фенилпроизводные 4-фенил-6-метил-7-цианопирроло[3,2-*d*]пиримидины 17а-с.** Добавляют к 25 мл смеси ДМФА- $\text{HCOOH-HCONH}_2$ , 15:5:2, 0.008 моль соответствующего пиррола **6а,с,е** и кипятят 6 ч. Реакционную массу выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают и промывают пропанолом-2. Соединение **17b**: спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.60 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.21 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.42 (2H, м); 7.15 (3H, м); 7.35 (4H, м); 7.50 (1H, м, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.98 (1H, с, 4-CH). Соединение **17с**: спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.00-7.30 (10H, м, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.05 (1H, с, 4-CH).

**1-Фенил-2-бензоил-3-амино-4-карбамоил-5-метилпиррол (18).** К 25 мл *орто*-фосфорной кислоты добавляют 25 г фосфорного ангидрида и перемешивают при 100-110 °С 1 ч, затем добавляют 7.0 г (0.023 моль) соединения **6е** и выдерживают 1 ч при 100 °С. Реакционную массу выливают на лед, выпавший осадок отфильтровывают.

**3,4-Дигидро-5-метил-6-фенил-7-бензоилпирроло[3,4-*d*]пиримидон-4 (19).** Нагревают смесь 7.0 г (0.023 моль) соединения **18** и 100 мл муравьиной кислоты, перемешивают при кипении 4 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растирают с пропанолом-2.

**1-Фенил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-бромометилпиррол (20).** К суспензии 6.02 г (0.02 моль) соединения **6е** в 100 мл уксусной кислоты при 20 °С в течение 1 ч добавляют по

каплям 3.34 г (0.021 моль) брома и перемешивают при этой температуре 15 мин. Реакционную массу выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают.

**1-Фенил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-пиперидинометилпиррол (21a).** Смесь 1 г (0.0026 моль) бромпроизводного **20** и 25 мл пиперидина нагревают 2 ч при 70 °С. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют.

**1-Фенил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-(4-бензилпиперидино)метилпиррол (21b):** получают аналогично соединению **21a**.

**1-Фенил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-(3-циано-4-диметиламинопиридин-2-ил)меркаптометилпиррол (22).** К раствору 0.5 г (0.009 моль) КОН в 4 мл воды добавляют 40 мл ДМФА, затем 1.5 г (0.0084 моль) 1,2-дигидро-3-циано-4-диметиламинопиридин-2-тиона [13]. После полного растворения при 20 °С добавляют по каплям раствор 3.35 г (0.088 моль) бромпроизводного **20** в 15 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают 15 мин, выпавший осадок отфильтровывают.

**3,4-Диамино-6-диметиламино-1-фенил-2-бензоилпирроло[3,2-с]дипиридо[*b,d*]тиофен (24).** К раствору этилата натрия, полученному из 0.23 г (0.01 моль) натрия и 20 мл этилового спирта, добавляют 0.82 г (0.0017 моль) соединения **21**. Реакционную смесь кипятят 10 мин, выпавший осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.08 (6H, с, NMe<sub>2</sub>); 6.90 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.50 (1H, д, 7-H); 7.09–7.28 (12H, м, NH<sub>2</sub> + 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.13 (1H, д, 8-H).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Кадушкин, Т. В. Головки, С. Г. Калистратов, А. С. Соколова, В. А. Чернов, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 545 (1987).
2. А. В. Кадушкин, Т. В. Стежко, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *ХТС*, 1616 (1987).
3. А. В. Кадушкин, И. Н. Нестерова, Т. В. Головки, И. С. Николаева, Т. В. Пушкина, А. Н. Фомина, А. С. Соколова, В. А. Чернов, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 15 (1994).
4. М. В. Мезенцева, А. В. Кадушкин, Л. М. Алексеева, А. С. Соколова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 19 (1991).
5. K. Gewald, U. Hain, DDR Pat. 112756; *Chem. Abstr.*, **84**, 164600 (1969).
6. K. Gewald, H. Schafer, DDR Pat. 138976; *Chem. Abstr.*, **94**, 87559 (1979).
7. Л. В. Ершов, С. С. Киселев, В. Г. Граник, *ХТС*, 538 (1984).
8. М. И. Евстратова, С. В. Зеленцов, А. В. Кадушкин, Л. И. Буданова, Е. Ф. Кулешова, Г. А. Богданова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 52 (1995).
9. V. G. Granik, A. V. Kadushkin, J. Liebscher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 79 (1998).
10. M. I. Lim, R. S. Klein, *Tetrah. Lett.*, **22**, 25 (1981).
11. M. Charton, *J. Org. Chem.*, **28**, 3121 (1963).
12. В. Г. Граник, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1978.
13. А. В. Кадушкин, И. Ф. Фаермарк, Г. Я. Шварц, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 11–12, 62 (1992).
14. Л. В. Ершов, В. Г. Граник, *ХТС*, 646 (1985).
15. W. J. Middleton, *J. Org. Chem.*, **31**, 3731 (1966).

Государственный научный центр  
Российской Федерации – научно-  
исследовательский институт  
полупродуктов и красителей,  
Москва 103787, Россия  
e-mail: alex111x@orc.ru

Поступило в редакцию 02.03.99