

В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский, И. Ю. Багрянская,
Ю. В. Гатилов

**ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛИН-N-ОКСИДНОГО ЦИКЛА
ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ИЗОНITРОЗОКЕТОНОВ
С ЕНАМИНАМИ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ПОЛУЧЕННЫХ ПИРРОЛИН-N-ОКСИДОВ**

При взаимодействии изонитрозокетонов — 2,6-дигидроксиминоциклогексанона и ω -изонитроацетофенона с енаминами получаются соединения, содержащие пирролин-N-оксидный цикл. Последние при действии аминов, гидразина и гидроксиламина ведут себя как синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений.

Ранее было показано, что изонитрозокетоны — производные тетрагидробензофуразана и тетрагидробензофуроксана легко взаимодействуют как с енаминами, так и с кетонами и аминами, давая производные пирролин-N-оксида [1]. Можно было предположить, что найденные превращения являются достаточно общими и позволяют получать, исходя из изонитрозокетонов и карбонильных соединений, производные пирролин-N-оксида. Для подтверждения этого предположения было осуществлено взаимодействие легко доступного алициклического изонитрозокетона — 2,6-дигидроксиминоциклогексанона (I) с енамином — 1-(N-морфолинил)циклогексеном-1, которое привело с высоким выходом к 4-гидроксимино-4 a -гидрокси-8 a -(N-морфолинил)-1,2,3,4, 4 b ,5,6,7,8,8 a -декагидро-4Н-карбазол-9-оксиду (II). Поскольку в спектрах ПМР и ЯМР ^{13}C указанного продукта (см. табл. 1) наблюдается только один набор сигналов, тогда как в его молекуле имеется три асимметрических центра и оксимная группа, то, вероятно, образуется преимущественно один диастереомер. В результате взаимодействия соединения I с ацетоном и морфолином получен продукт (III), которому на основании аналитических и спектральных данных приписано строение 3 a -гидрокси-2-метил-2-(N-морфолинил)-4-гидроксимино-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3 a H-индол-1-оксида. В спектрах ПМР и ЯМР ^{13}C соединения III наблюдается удвоенный набор сигналов, указывающий на то, что оно представляет собой смесь диастереомеров.

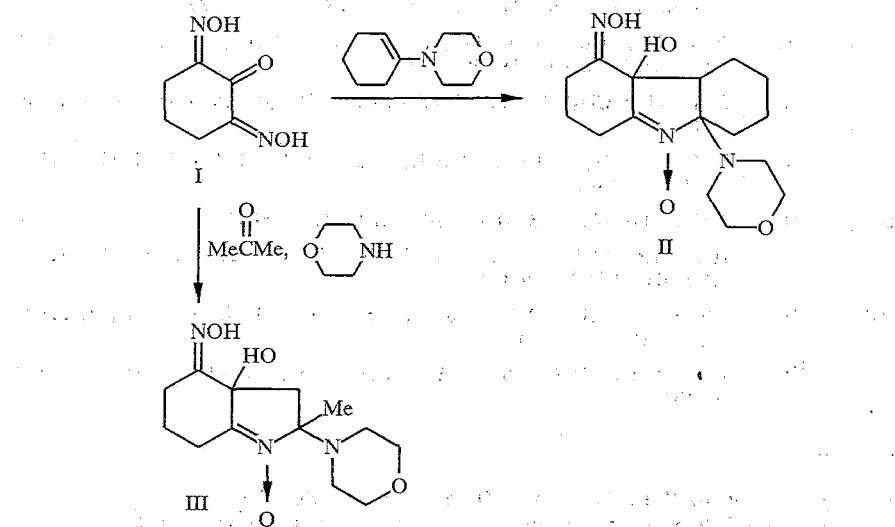


Таблица 1

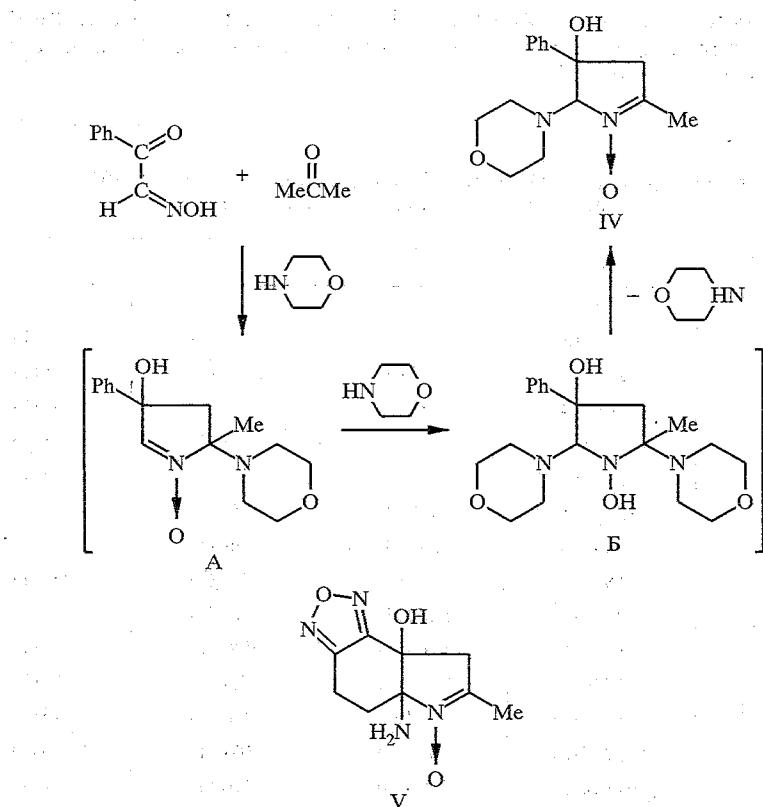
Данные спектров ПМР и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений

Соединение*		Спектры ЯМР, δ , м. д. (J , Гц)
II	^1H	1,20...3,50 (23Н, м, CH, 11CH ₂), 5,71 (1Н, с, OH), 10,86 (1Н, с, =NOH)
	^{13}C	18,7, 20,0, 20,3, 20,5, 20,8, 21,3, 27,8 (CH ₂), 38,2 (CH), 45,3 (CH ₂ =N), 66,8 (CH ₂ —O—), 76,0 (—C—OH), 92,4 (N—C—N), 142,0 (C=N—O), 156,7 (C=NOH)
III	^1H	1,20...3,50 (19Н, м, 8CH ₂ , CH ₃), 5,95, 6,05 (1Н, с. с, OH), 10,86, 10,91 (1Н, с. с, =NOH)
	^{13}C	20,5, 20,6, 20,8, 20,9, 21,5 (CH ₂), 23,5 (CH ₃), 45,5, 46,1 (CH ₂ =N), 66,7 (CH ₂ —O—), 74,1, 74,7 (—C—OH), 91,7, 91,9 (N—C—N), 142,9, 143,0 (C=N—O), 156,0, 156,8 (C=NOH)
IV	^1H	1,98, 2,00 (3Н, с, CH ₃), 2,30...3,30 (6Н, м, 3CH ₂), 3,40...3,60 (4Н, м, 2CH ₂), 4,35, 4,52 (1Н, с. с, CH), 5,40, 5,81 (1Н, с. с, OH), 7,20...7,60 (5Н, м, H _P h)
	^{13}C	12,0 (CH ₃), 43,7, 48,0 (CH ₂), 48,5, 49,8 (CH ₂ =N—), 66,0, 66,4 (CH ₂ —O—), 72,5, 75,0 (—C—OH), 97,4, 100,2 (CH), 123,9, 126,9, 127,1, 127,2, 128,2, 140,3, 140,8 (C _P h), 141,2, 147,5 (C=N)
VI	^1H	2,47 (3Н, с, CH ₃), 8,96 (1Н, д, $J_{46} = 2$ Гц, H _{HeI}), 7,33 (1Н, д, $J_{46} = 2$ Гц, H _{HeI}), 7,15...7,25 (3Н, м, H _P h), 7,35...7,40 (2Н, м, H _P h)
	^{13}C	22,2 (CH ₃), 123,9 (C ₍₄₎), 127,9, 130,2, 130,6 (CH _P h), 135,7 (C _P h), 138,4 (C ₍₅₎), 148,1 (C ₍₆₎), 160,7 (C ₍₃₎)
VII	^1H	1,62 (3Н, с, CH ₃), 2,83 (2Н, с, CH ₂), 5,75 (1Н, с, OH), 7,20...7,40 (5Н, м, H _P h), 7,41 (1Н, с, CH=N), 10,28 (1Н, с, =NOH), 10,78 (1Н, с, =NOH)
	^{13}C	15,0 (CH ₃), 45,4 (CH ₂), 74,8 (C—OH), 125,7, 126,8, 127,8 (CH _P h), 143,6 (C _P h), 153,5 (C=NOH), 153,9 (CH=NOH)
VIII	^1H	2,19 (3Н, с, CH ₃), 3,56 (3Н, с, OCH ₃), 6,27 (1Н, с, CH), 7,20...7,30 (1Н, м, H _P h), 7,45...7,60 (7Н, м, H _P h), 7,78...7,83 (2Н, м, H _P h)
	^{13}C	12,7 (CH ₃), 61,2 (OCH ₃), 103,4 (C ₍₃₎), 106,1 (C ₍₂₎), 122,6 (C ₍₄₎), 124,6, 125,5, 127,3, 127,6, 128,3, 128,8 (CH _P h), 134,8, 136,6 (C _P h), 142,9 (C ₍₅₎)
IX	^1H	2,23 (3Н, с, CH ₃), 3,42 (3Н, с, N—CH ₃), 3,78 (3Н, с, OCH ₃), 6,05 (1Н, с, CH), 7,15 (1Н, м, H _P h), 7,37 (2Н, м, H _P h), 7,64 (2Н, м, H _P h)
	^{13}C	12,0 (CH ₃), 27,8 (N—CH ₃), 61,2 (OCH ₃), 102,0 (C ₍₃₎), 105,0 (C ₍₂₎), 121,6 (C ₍₄₎), 124,3, 125,4, 128,2 (CH _P h), 135,4 (C _P h), 142,7 (C ₍₅₎)
X	^1H	2,30 (3Н, с, CH ₃), 6,00 (1Н, с, CH), 7,25...7,50 (3Н, м, H _P h), 7,80...7,90 (2Н, м, H _P h), 8,60 (1Н, д, CH=N), 12,3 (1Н, с, =NOH)
	^{13}C	20,3 (CH ₃), 101,3 (CH), 127,4, 128,2, 132,2 (CH _P h), 138,0 (C _P h), 152,9 (=C), 160,5 (CH=N), 190,9 (C=O)
XI	^1H	2,51 (3Н, с, CH ₃), 1,79, 2,59, 2,94 (6Н, м, 3CH ₂), 7,61 (1Н, с, CH), 11,90 (1Н, с, =NOH)
	^{13}C	21,6 (CH ₃), 21,0, 23,8, 30,3 (CH ₂), 122,0 (CH), 151,6 (C=NOH), 132,8, 158,9, 160,2 (=C)
XII	^1H	0,50...1,00 (6Н, м, 3CH ₂), 1,70...2,20 (8Н, м, 4CH ₂)
	^{13}C	20,5, 21,6, 22,2, 25,0, 28,8, 29,7, 30,6 (CH ₂), 132,6, 135,6 (=C), 154,0 (C=NOH), 158,2, 159,3 (C=N)
XIII	^1H	1,91 (3Н, с, CH ₃), 2,45...2,52 (6Н, м, 3CH ₂), 3,45...3,55 (2Н, м, CH ₂), 11,07 (2Н, с, 2=NOH)
	^{13}C	12,7 (CH ₃), 18,0, 23,0, 36,9 (CH ₂), 86,9 (C—O—), 153,9, 156,8 (C=NOH)

*

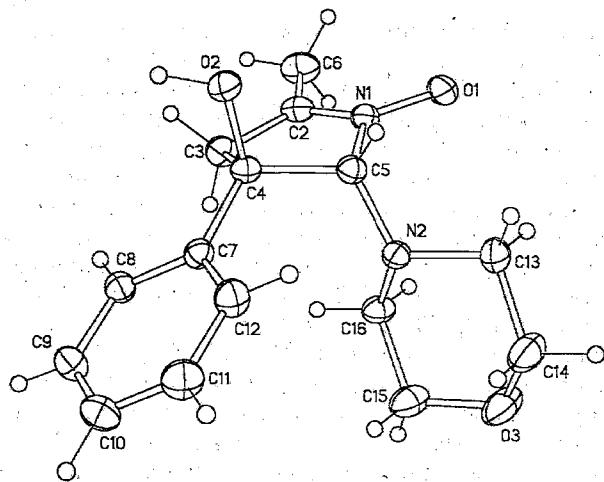
Спектры соединений II, III, IV, VI, VII, XIII записаны в ДМСО-D₆, VIII, IX, X — в CDCl₃, спектр соединения XII — в 2% растворе NaOH в D₂O.

Аналогичным образом при взаимодействии легкодоступного ω -изонитрозоацетофенона с ацетоном и морфолином образуется бесцветный продукт (IV), в ПМР и ЯМР ^{13}C спектрах которого наблюдается удвоенный набор сигналов. Поскольку на основании аналитических и спектральных данных затруднительно сделать вывод о строении полученного соединения, оно было установлено по данным РСА (см. табл. 2 и рис. 1). Длины связей пятичленного цикла близки к соответствующим величинам для синтезированного ранее соединения (V) [1]. Данного цикла имеет форму конверта с аксиальной гидроксильной группой, при этом отклонение атома C(4) от плоскости двойной связи равно 0,385(4) Å. Для соединения V аналогичное отклонение составляет 0,479(5) и 0,481(5) Å (две независимые молекулы). Отметим сокращенную до 1,420(3) Å связь C(5)—N(2) по сравнению с ожидаемой величиной для C_{sp^3} — N_{sp^3} 1,469(14) Å [3]. Возможно, это сокращение обусловлено соседней нитронной группировкой, поскольку в соединении V связь C—NH₂ также короткая — 1,415(4) и 1,426(4) Å. Молекулы IV в кристалле связаны в цепи водородными связями O(2)—H...O(2) [O(2)—H 0,95(4), ...O(1) 1,75(4), O(1)...O(2) 2,668(3) Å, O(2)—H...O(1) 161(4) $^\circ$]. На основании этих данных очевидно, что соединение IV представляет собой 2-метил-4-гидрокси-4-фенил-5-(N-морфолинил)-1-пирролин-1-оксид. По-видимому, оно является результатом превращения первоначально образующегося продукта конденсации А (ср. [1]). Последний присоединяет по альдонитронной группе морфолин и превращается в промежуточное соединение Б, при дальнейшем отщеплении от которого морфолина и образуется оксид IV.



Таким образом, взаимодействие изонитрозокетонов с енаминалами приводит к соединениям, содержащим пирролин-N-оксидный цикл.

Нами были изучены также некоторые химические превращения полученных продуктов II—IV. Так, обработка гидразингидратом соединения IV приводит с высоким выходом к 3-метил-5-фенилпиридину (VI), а солянокислым гидроксиламином — к диоксиму (VII). При взаимодействии оксида IV с солянокислым метиламином и анилином в метаноле образуются



Строение молекулы 2-метил-4-гидрокси-4-фенил-5-(N-морфолиний)-1-пирролин-1-оксид IV.

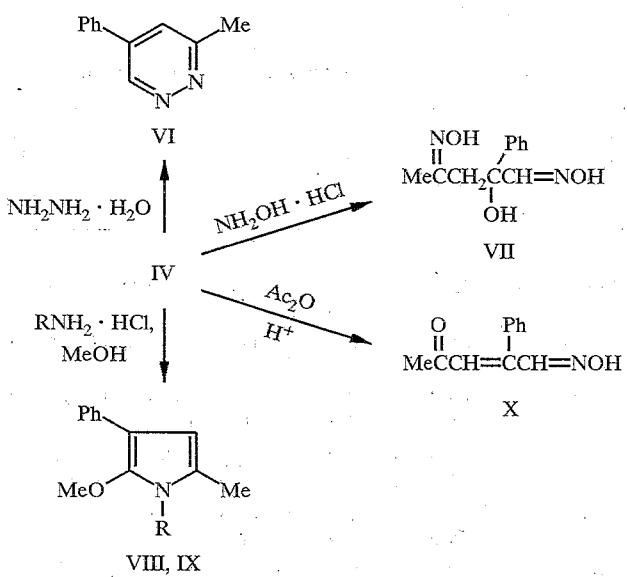
Длины связей (Å) и валентные углы (град.), относящиеся к 1-пирролин-1-оксидному фрагменту: N₍₁₎—C₍₂₎ 1,291(4), N₍₁₎—O₍₁₎ 1,313(3), N₍₁₎—C₍₅₎ 1,506(3), C₍₂₎—C₍₃₎ 1,481(4), C₍₃₎—C₍₄₎ 1,543(4), C₍₄₎—C₍₅₎ 1,558(4), C₍₅₎—N₍₂₎ 1,420(3), C₍₂₎—N₍₁₎—O₍₁₎ 127,0(2), C₍₅₎—N₍₁₎—O₍₁₎ 118,8(2), C₍₂₎—N₍₁₎—C₍₅₎ 114,1(2), N₍₁₎—C₍₂₎—C₍₃₎ 111,3(2), N₍₁₎—C₍₂₎—C₍₆₎ 122,5(3), C₍₃₎—C₍₂₎—C₍₆₎ 126,2(3), N₍₁₎—C₍₅₎—N₍₂₎ 113,8(2), N₍₂₎—C₍₅₎—C₍₄₎ 117,8(2), N₍₁₎—C₍₅₎—C₍₄₎ 100,9(2).

соответствующие пирролы (VIII и IX). В результате реакции соединения IV с уксусным ангидридом в присутствии кислоты получается 1-гидроксимино-2-фенил-4-оксопентен-2 (X).

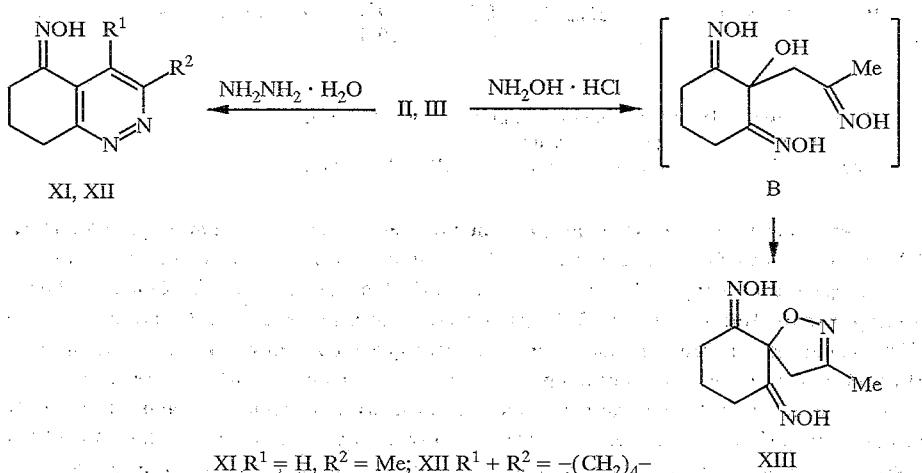
Таблица 2

Координаты ($\times 10^4$) и температурные факторы ($\text{\AA}^2, \times 10^3$) неводородных атомов соединения IV

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>U</i> _{3KB}
N(1)	-2470(3)	3061(2)	2612(1)	36(1)
C(2)	-2527(4)	3905(3)	2127(1)	38(1)
C(3)	-2081(4)	5339(3)	2329(1)	39(1)
C(4)	-1236(4)	5159(3)	3009(1)	31(1)
C(5)	-1990(4)	3738(3)	3248(1)	32(1)
C(6)	-3027(5)	3452(4)	1464(1)	53(1)
C(7)	-1496(4)	6386(3)	3464(1)	32(1)
C(8)	-1875(4)	7694(3)	3225(1)	36(1)
C(9)	-2023(4)	8828(3)	3633(2)	46(1)
C(10)	-1796(5)	8665(3)	4289(2)	54(1)
C(11)	-1370(5)	7378(4)	4534(1)	55(1)
C(12)	-1213(4)	6244(3)	4130(1)	43(1)
C(13)	-3733(5)	2479(3)	4074(1)	45(1)
C(14)	-4894(5)	2804(4)	4651(2)	62(1)
C(15)	-6286(5)	4630(4)	4092(1)	52(1)
C(16)	-5161(4)	4345(3)	3495(1)	39(1)
N(2)	-3438(3)	3754(2)	3704(1)	32(1)
O(1)	-2856(3)	1732(2)	2607(1)	48(1)
O(2)	668(2)	4863(2)	2942(1)	38(1)
O(3)	-6579(3)	3418(3)	4467(1)	66(1)



Аналогичные превращения характерны для соединений II и III. При их обработке гидразингидратом получаются соответствующие тетрагидроциннолины (XI и XII), а при взаимодействии соединения III с солянокислым гидроксиламином образуется 2',6'-дигидроксиминоспиро(3-метилизоксалин-5)-5,1'-циклогексан (XIII), по-видимому, через стадию промежуточного диоксима В.



Таким образом, полученные производные пирролин-N-оксида II—IV ведут себя как 1,4-дикарбонильные соединения, что позволяет легко синтезировать на их основе производные циннолина, пиридазина и пиррола.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КBr (концентрация вещества 0,25%), УФ спектры — на приборе Specord UV-vis в этаноле. Спектры ПМР и ЯМР ¹³C сняты на спектрометрах Bruker WP-200 SY и AC-200. Температуры плавления соединений определены на микронагревательном столике Кофлера. Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 3

Характеристики синтезированных соединений

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, %			$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	УФ спектр (этанол), $\lambda, \text{ нм}$ ($\lg \varepsilon$)	Выход, %
		C	H	N			
II	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	59,3 59,4	7,9 7,8	13,0 13,0	168 (разл.)	244 (4,12)	74
III	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$	55,1 55,1	7,4 7,5	14,8 14,8	167...169	244 (4,04)	80
IV	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	65,2 65,2	7,3 7,3	10,1 10,1	196...198	232 (3,96)	55
VI	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$	77,6 77,6	6,0 5,9	16,4 16,5	102...104	265 (4,14)	91
VII	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	59,4 59,5	6,4 6,4	12,6 12,6	133...135	—	85
VIII	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$	82,1 82,1	6,6 6,5	5,4 5,3	81...83	247 (4,08)	27
IX	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{H}_2\text{O}$	71,1 71,2	7,8 7,8	6,4 6,4	51...53	238 (3,75), 283 (3,75)	32
X	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	69,8 69,8	5,9 5,9	7,4 7,4	98...100	315 (4,45)	65
XI	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$	55,4 55,4	6,7 6,7	21,5 21,5	219...221	270 (4,28), 292 (4,34)	85
XII	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	66,4 66,4	6,9 6,9	19,5 19,4	269...271	270 (3,92)	72
XIII	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	51,1 51,2	6,2 6,2	19,9 19,9	229...231	—	75

* Соединения II, III, VI и X перекристаллизованы из спирта, соединение IV — из диметилсульфоксида, соединения VII, XI, XII, XIII — из воды, VIII и IX — из гексана.

Рентгеноструктурное исследование соединения IV провели на дифрактометре SYNTETX-P21. Кристаллы ромбической сингонии: $a = 7,355(2)$, $b = 9,644(3)$, $c = 20,609(5) \text{ \AA}$, $V = 1461,8(7) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P2_12_12_1$, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1,256 \text{ г/cm}^3$, $\lambda \text{ CuK}\alpha$ (графитовый монохроматор). Интенсивности 1282 независимых отражений с $2\theta < 120^\circ$ измерены методом $\theta/2\theta$ -сканирования. Введены поправки на поглощение (коррекция 0,89...1,11) по программе DIFABS. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-86 и уточнена по программе SHELXL-93 методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропно-изотропном приближении до $wR_2 = 0,0944$ и $S = 1,122$ для всех отражений ($R = 0,0342$ для $1210 F_0 > 4\delta$). Положения атомов H рассчитаны геометрически, параметры гидроксильного атома H уточнены. Полученные координаты неводородных атомов представлены в табл. 1.

4a-Гидрокси-4-гидроксимино-8a-(N-морфорилинил)-1,2,3,4,4b,5, 6, 7, 8, 8a-декагидро-4aН-карбазол-9-оксид (II). К раствору 1,56 г (10 ммоль) изонитрозокетона I в 50 мл метанола добавляют 1,67 г (10 ммоль) 1-(N-морфорилинил)циклогексена-1, смесь перемешивают при комнатной температуре 48 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с эфиром. Получают 2,40 г соединения II.

2-Метил-2-(N-морфорилинил)-3a-гидрокси-4-гидроксимино- 2,3,4,5,6,7-гексагидро-3aН-индол-1-оксид (III). К раствору 7,8 г (50 ммоль) изонитрозокетона I в 200 мл ацетона добавляют 6 г (70 ммоль) морфорлина, смесь перемешивают при комнатной температуре 70 ч. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 10,7 г соединения III.

2-Метил-4-гидрокси-4-фенил-5-(N-морфорилинил)-1-пирролин-1-оксид (IV). К раствору 1,49 г (10 ммоль) α -изонитрозоацетофенона в 20 мл ацетона добавляют 1,0 г (11 ммоль)

морфолина, смесь оставляют при комнатной температуре на 8 сут. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 1,56 г соединения IV.

3-Метил-5-фенилипиридазин (VI). К раствору 2,86 г (10 ммоль) соединения IV в 50 мл воды добавляют 2 мл уксусной кислоты и 1,0 г (20 ммоль) гидразингидрата, смесь кипятят 15 мин. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,55 г соединения VI.

2,5-Дигидроксимино-4-гидрокси-4-фенилпропан (VII). К раствору 2,86 г (10 ммоль) соединения IV в 30 мл воды добавляют 1,0 г (14 ммоль) солянокислого гидроксиламина, смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,9 г соединения VII.

2-Метил-1,4-дифенил-5-метоксипиррол (VIII). К раствору 2,86 г (10 ммоль) соединения IV в 50 мл метанола добавляют 1,30 г (10 ммоль) хлоргидрата анилина, смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на оксиде алюминия, элюент четыреххлористый углерод. Выделяют 0,72 г соединения VIII.

В аналогичных условиях из соединения IV и хлоргидрата метиламина получают 1,2-диметил-4-фенил-5-метоксипиррол (IX).

1-Гидроксимино-2-фенил-4-оксопропен-2 (X). К 15 мл уксусного ангидрида при температуре 5...10 °С добавляют 2,86 г (10 ммоль) пирролин-N-оксида IV. К полученному раствору добавляют каплю конц. серной кислоты, смесь перемешивают при 5...10 °С 1,5 ч. Реакционную массу выливают в 200 мл ледяной воды, через 2 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат. Получают 1,26 г соединения X.

3-Метил-5-гидроксимино-5,6,7,8-тетрагидроциннолин (XI). К раствору 2,67 г (10 ммоль) соединения III в 20 мл воды добавляют 6,0 мл уксусной кислоты и 3 г (15 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят 15 мин, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,50 г соединения XI.

В аналогичных условиях из соединения II и гидразингидрата получают 10-гидроксимино-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидробензо[с]циннолин (XII).

2',6'-Дигидроксиминоспиро(3-метилизокалин-5)-5,1'-циклогексан (XIII). К раствору 2,67 г (10 ммоль) соединения III в 80 мл воды добавляют 2,0 г (29 ммоль) солянокислого гидроксиламина и смесь кипятят 20 мин. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,72 г соединения XIII.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсонов В. А., Володарский Л. Б., Багрянская И. Ю., Гатилов Ю. В., Лакман К. Э. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 199.
2. Методы получения химических реагентов и препаратов. — М.: ИРЕА, 1973. — Вып. 25. — С. 224.
3. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1987. — N 12. — P. S1.

Новосибирский институт органической химии.
СО РАН, Новосибирск 630090

Поступило в редакцию 28.02.96