

Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, М. П. Сергеева,
Д.-С. Д. Торяшинова, О. Б. Козырева, Б. А. Трофимов

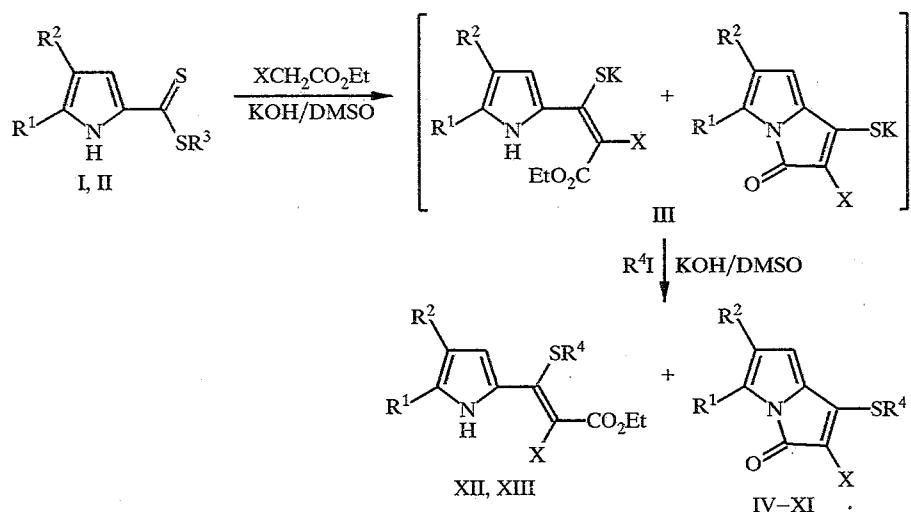
ЗН-ПИРРОЛИЗИН-3-ОНЫ

Конденсацией пиррол-2-дитиокарбоксилатов с СН-кислотами, содержащими сложноэфирные группировки, в системе KOH—ДМСО получены не известные ранее 1-алкилтио-ЗН-пирролизин-3-оны. Последние при обработке вторичными аминами легко превращаются в соответствующие 1-аминопроизводные.

Ранее мы показали [1], что 2-(1-алкилтио-2-цианоэтенил)пирролы относительно устойчивы в присутствии системы KOH—ДМСО и практически не подвергаются ожидаемому внутримолекулярному аннелированию в 3-имино-ЗН-пирролизины.

В отличие от 2-цианоэтенилпирролов соответствующие этиенилпирролы с карбоксилатными группами подвергаются внутримолекулярной циклизации значительно легче, часто во время их синтеза, когда соответствующие СН-кислоты, такие, как ацетоуксусный, малоновый и циануксусный эфиры, конденсируются с пиррол-2-дитиокарбоксилатами в системе KOH—ДМСО [2].

Схема 1



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
I		(CH ₂) ₄	Et	—	—
II	Ph	H	Et	—	—
IV		(CH ₂) ₄	—	Et	CN
V		(CH ₂) ₄	—	Et	COMe
VI		(CH ₂) ₄	—	Et	CO ₂ Et
VII		(CH ₂) ₄	—	n-Bu	CO ₂ Et
VIII		(CH ₂) ₄	—	Allyl	CO ₂ Et
IX	Ph	H	—	Et	CN
X	Ph	H	—	Et	COMe
XI	Ph	H	—	Et	CO ₂ Et
XII		(CH ₂) ₄	—	Et	CN
XIII	Ph	H	—	Et	CN

Целью настоящего исследования является изучение указанной реакции, установление границ ее применимости и селективности, а также синтез новых функционально замещенных 3Н-пирролизин-3-онов (схема 1).

Реакция осуществляется при нагревании (100...110 °C, 1,5 ч) пиррол-2-дитиокарбоксилатов I, II с анионами СН-кислот, которые образуются при обработке (комнатная температура, 0,5 ч) мэтиленактивных сложных эфиров системой КОН—ДМСО. Алкилирование промежуточных тиолятов алкилгалогенидами протекает также при комнатной температуре.

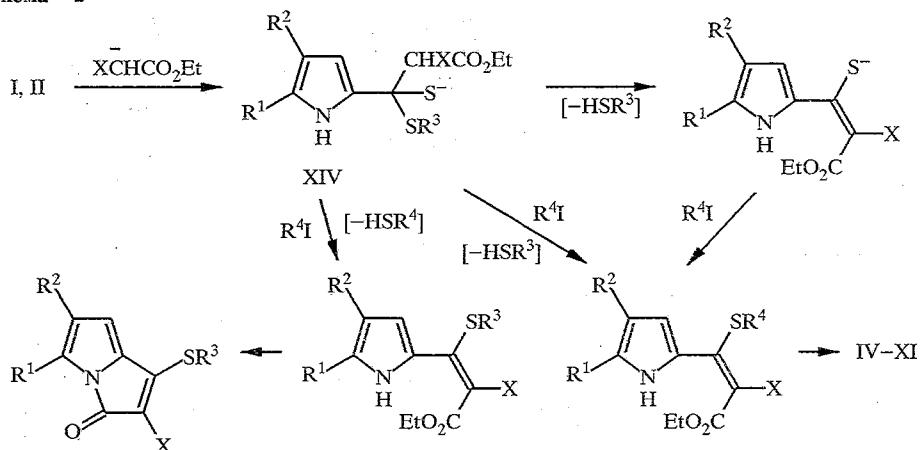
Все три стадии реакции — генерирование аниона СН-кислоты, взаимодействие последнего с пиррол-2-дитиокарбоксилатом I, II и алкилирование промежуточных тиолятов III осуществляются как однореакторный процесс.

Ранее мы сообщали [1—3], что при конденсации этилового эфира 4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-дитиокарбоновой кислоты (I) с цианацетатом и последующим этилированием действием EtI наряду с соответствующим 3Н-пирролизин-3-оном IV был выделен 2-(1-этилио-2-карбэтокси-2-цианоэтенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндол (XII). Как было установлено в ходе этой работы, при конденсации пиррола II в аналогичных условиях единственным продуктом реакции (выход 62%) является 3Н-пирролизин-3-он IX. Его линейный аналог XIII был обнаружен в реакционной смеси лишь в виде примеси (данные ТСХ). Выделить и охарактеризовать его не удалось.

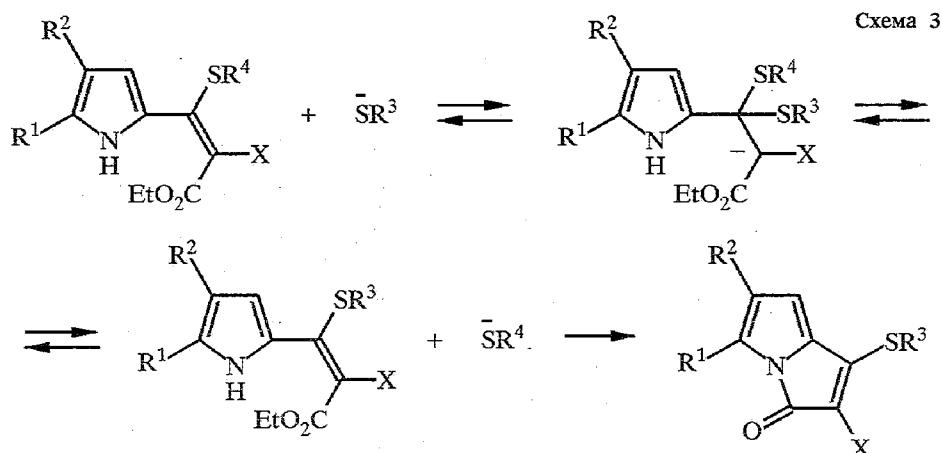
При конденсации пирролов I, II с ацетоуксусным и малоновым эфирами продуктами реакции являются соответствующие 3Н-пирролизин-3-оны V, VI и X, XI. В процессе изучения этой реакции мы обнаружили, что ацетоуксусный эфир очень легко гидролизуется в системе КОН—ДМСО, поэтому для достижения устойчивого выхода 3Н-пирролизин-3-онов с ацетильной группой V и X необходимо использовать обезвоженные ДМСО и КОН и 3—4-кратный избыток ацетоуксусного эфира по отношению к пиррол-2-дитиокарбоксилатам I, II.

При проведении алкилирования промежуточных тиолятов III йодистым бутилом и аллилом ($R^3 \neq R^4$) помимо 3Н-пирролизин-3-онов VII, VIII образуется 3Н-пирролизин-3-он с этилтиогруппой VI, что может быть объяснено неполным отщеплением этилмеркаптана от интермедиата XIV в начальной стадии конденсации (схема 2) либо обменом между 3Н-пирролизин-3-онами или их линейными предшественниками и реакционной средой, содержащей R^3S^- -анионы (схема 3).

Схема 2



Побочного образования 3Н-пирролизин-3-она VI можно избежать, увеличив продолжительность нагревания реакционной смеси до введения алкилирующего агента (с 1,5 до 2 ч).



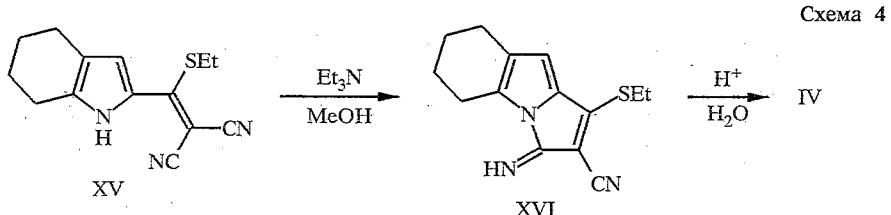
Таким образом, эта реакция является более удобным методом синтеза 3Н-пирролизин-3-онов, которые ранее получали с невысоким выходом (20...30%) циклизацией 2-карбокси- и 2,2-дикарбоксивинилпирролов при кипячении последних в уксусном ангидриде [4, 5].

3Н-Пирролизин-3-оны IV—XI представляют собой яркоокрашенные (вишневые, фиолетовые) кристаллы, выход и физико-химические характеристики которых приведены в таблице 1. Структура синтезированных соединений надежно подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии (табл. 1). Так, в спектрах ЯМР ^1H 2-(1-алкилтио-2-цианоэтинил)пирролов [1] и 3Н-пирролизин-3-онов IV—XI имеются существенные различия, которые в совокупности подтверждают циклическую структуру полученных соединений. Например, протон Н-3, представленный в спектрах 2-цианоэтинилпирролов дублетом вследствие взаимодействия с группой NH [1], становится синглетом в спектрах 3Н-пирролизин-3-онов. Кроме того, в данном случае он испытывает большее экранирование, что вызывает уменьшение его химического сдвига примерно на 1 м. д. Протоны циклогексанового кольца при атомах углерода C₅ и C₈ в спектрах 2-цианоэтинилпирролов образуют неразрешенный мультиплет в области 2,60...2,65 м. д., в спектрах же соединений IV—XI эти метиленовые группы имеют различные химические сдвиги.

В спектрах ЯМР ^{13}C пирролизин-3-онов присутствуют сигналы этилтиогруппы (14,33 и 27,26), пиррольного остова (118,33...135,82), карбонильной группы (163,37) и пирролизинового кольца (C₁ — 160,5 и C₂ — 91,94...108,52 м. д.).

В ИК спектрах 3Н-пирролизин-3-онов исчезают полосы поглощения в области 3255...3440 cm^{-1} (NH пиррольного кольца) и 1673 cm^{-1} (νCO сложноэфирной группировки) и появляется полоса поглощения при 1720 cm^{-1} , отвечающая колебаниям карбонильной группы. В соединениях VI и XI присутствуют полосы поглощения сложноэфирной и карбонильной групп.

Кроме того, 3Н-пирролизин-3-он IV синтезирован кислотным гидролизом 3-имино-1-этилтио-2-циано-4,5,6,7-тетрагидроциклогекса[с]-3Н-пирролизина (XVI), продукта циклизации соответствующего 2-цианоэтинилпиррола XV (метанол, катализитические количества триэтиламина) (схема 4).



Физико-химические характеристики синтезированных соединений

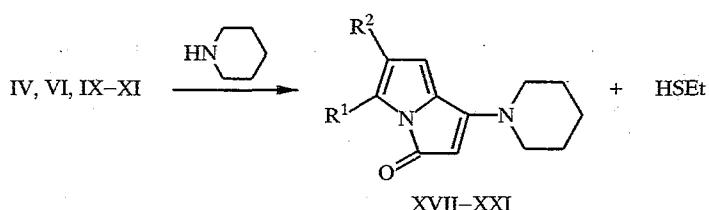
Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	ИК-спектр, см^{-1} (KBr)	Спектр НМР (CDCl_3 , δ , м. д.)	Выход, %
IV	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}$	163...164	1730 (CO), 2200 (CN)	6,25 (1H, с, H-3), 3,43 (2H, кв, SCH_2), 1,48 (3H, т, CH_3), 1,74, 2,40, 2,72 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	61
V	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NSO}_2$	142...143	1700 (COMe), 1720 (CO)	6,22 (1H, с, H-3), 3,07 (2H, кв, SCH_2), 2,45 (3H, с, CH_3CO), 1,40 (3H, т, Me), 1,73, 2,45, 2,73 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	62
VI	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NSO}_3$	105...106	1660 (CO_2Et), 1720 (CO)	6,26 (1H, с, H-3), 4,25 (2H, кв, OCH_2), 3,17 (2H, кв, SCH_2), 1,40 (3H, т, CH_3), 1,24 (3H, т, CH_3), 1,72, 2,40, 2,72 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	75
VII	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NSO}_3$	160...161	1660 (CO_2Et), 1720 (CO)	6,26 (1H, с, H-3), 4,32 (2H, кв, OCH_2), 3,17 (2H, кв, SCH_2), 1,36 (3H, т, $\text{CH}_3\text{H}_2\text{S}$), 0,98 (3H, т, CH_3), 1,77, 2,43, 2,72 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	59
VIII	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NSO}_3$	139...140	1665 (CO_2Et), 1725 (CO)	6,26 (1H, с, H-3), 5,89 (1H, м, =CH), 5,43 (2H, д, =CH-транс), 5,30 (2H, д, =CH-цик), 4,30 (2H, кв, OCH_2), 3,83 (2H, д, SCH_2), 1,34 (3H, т, CH_3), 1,75, 2,39, 2,74 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	51
IX	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}$	132...133	2200 (CN), 1730 (CO)	7,38...7,82 (5H, м, Ph), 6,51 (1H, д, H-4), 6,40 (1H, д, H-3), 3,48 (2H, кв, SCH_2), 1,50 (3H, т, CH_3)	62
X	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NSO}_2$	178	1730 (CO), 1730 (CO)	7,39...7,74 (5H, м, Ph), 6,58 (1H, д, H-4), 6,38 (1H, д, H-3), 3,22 (2H, кв, SCH_2), 2,46 (3H, с, CH_3CO), 1,46 (3H, т, CH_3)	48
XI	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NSO}_3$	128	1660 (CO_2Et), 1725 (CO)	7,35...7,83 (5H, м, Ph), 6,53 (1H, д, H-4), 6,34 (1H, д, H-3), 4,32 (2H, кв, OCH_2), 3,25 (2H, кв, SCH_2), 1,46 (3H, т, CH_3), 1,36 (3H, т, CH_3CH_2)	68
XVI	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	152...153	1630 (C=N), 2195 (CN), 3250 (NH)	6,15 (1H, с, H-3), 3,31 (2H, кв, SCH_2), 1,40 (3H, т, CH_3), 1,75, 2,41, 2,64 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	70
XVII	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$	171...172	1720 (CO), 2200 (CN)	6,22 (1H, с, H-3), 1,77, 3,84 (10H, м, CH_2 пиперидинового кольца), 1,77, 2,43, 2,77 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	90
XVIII	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	111...112	1720 (CO), 1720 (CO)	6,16 (1H, с, H-3), 4,25 (2H, кв, OCH_2), 1,34 (3H, т, CH_3), 1,74, 3,71 (10H, м, CH_2 пиперидинового кольца), 1,74, 2,44, 2,82 (8H, м, CH_2 циклогексанового кольца)	91
XIX	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	186...187	1712 (CO), 2190 (CN)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, H-4), 6,40 (1H, д, H-3), 4,10, 3,80 (4H, м, NCH_2 пиперидинового кольца), 1,86 (6H, м, CH_2 пиперидинового кольца)	92
XX	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	153...154	1705 (CO), 1710 (COMe)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, H-4), 6,38 (1H, д, H-3), 3,75, 1,80 (10H, м, CH_2 пиперидинового кольца), 2,45 (3H, с, CH_3CO)	94
XXI	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	152	1660 (CO_2Et), 1720 (CO)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, H-4), 6,38 (1H, д, H-3), 4,25 (2H, кв, OCH_2), 3,78, 1,78 (10H, м, CH_2 пиперидинового кольца), 1,32 (3H, т, CH_3)	94

Гидролиз протекает необычно легко: ярко-оранжевый метанольный раствор 3-иминопиrrолизина XVI при добавлении 5% раствора HCl мгновенно становится фиолетовым. Вышавшие при разбавлении раствора водой кристаллы имеют характеристики, полностью идентичные характеристикам соединения IV, полученного конденсацией пиrrола I с цианацетатом.

Ранее мы упоминали [6], что 3-имино-3Н-пиrrолизины обменивают алкилтиогруппу на аминогруппу при кипячении их в метаноле в течение 4 часов. Как выяснилось, в 3Н-пиrrолизин-3-онах такой обмен протекает значительно легче (схема 5) — при смешивании реагентов при комнатной температуре мгновенно появляется запах меркаптана, а через 15 мин в реакционной среде не остается даже следов исходных 3Н-пиrrолизин-3-онов.

Соединения XVII—XXI представляют собой ярко-желтые кристаллы, строение которых подтверждается ИК и ЯМР спектрами.

Схема 5



R	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI
R ¹	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	Ph	Ph	Ph
R ²	CN	CO ₂ Et	H	H	H
X			CN	COMe	CO ₂ Et

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры пиrrолизинов сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Jeol FX 90 Q (100 МГц), растворитель CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 в системах: эфир, эфир—тексан, 1 : 1, эфир—этанол, 10 : 1.

Данные элементного анализа соединений соответствуют вычисленным.

Таблица 2

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
	C	H	N	S		C	H	N	S
IV	64,5	5,4	10,5	12,8	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ SO	64,8	5,5	10,3	12,4
V	64,5	5,9	5,5	11,9	C ₁₅ H ₁₂ NSO ₂	65,5	6,2	5,1	11,6
VI	62,6	6,3	4,6	10,9	C ₁₆ H ₁₉ NSO ₃	62,9	6,2	4,6	10,5
VII	64,2	6,8	4,2	9,8	C ₁₈ H ₂₃ NSO ₃	64,9	6,9	4,2	9,6
VIII	64,0	5,9	4,0	10,2	C ₁₇ H ₁₉ NSO ₃	64,4	6,0	4,4	10,1
IX	68,3	4,5	10,1	11,2	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ SO	68,6	4,3	10,0	11,4
X	69,1	5,0	4,8	10,5	C ₁₇ H ₁₅ NSO ₂	68,7	5,1	4,7	10,8
XI	65,7	5,0	4,3	9,6	C ₁₈ H ₁₇ NSO ₃	66,1	5,2	4,3	9,8
XV	65,5	5,8	16,1	12,2	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ S	65,4	4,6	16,3	12,4
XVII	73,0	6,9	14,2	—	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O	72,6	6,8	14,9	—
XVIII	70,3	7,1	8,6	—	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	69,8	7,3	8,4	—
XIX	75,2	5,6	13,9	—	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O	74,8	5,6	14,1	—
XX	72,0	6,3	8,0	—	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	71,5	6,4	8,2	—

1-Алкилтио-3Н-пирролизин-3-оны IV—XI (Типовая методика). Перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч 15 ммоль KOH, 15 ммоль метиленактивного эфира (ацетоуксусный эфир в количестве 30...40 ммоль) и 50 мл ДМСО, добавляют 10 ммоль пиррола I или II и нагревают 1,5 ч при 108...110 °C. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляют 15 ммоль алкилгалогенида и перемешивают 2 ч. Разбавляют реакционную смесь водой, экстрагируют эфиром. Остаток после удаления эфира перекристаллизовывают из этанола и получают 3Н-пирролизин-3-оны.

3-Имино-1-этилтио-2-циано-4,5,6,7-тетрагидроциклогекса[с]-3Н-пирролизин (XVI). Раствор 0,51 г (2 ммоль) 2-(1-этилтио-2,2-дицианоэтенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндола XV в 10 мл метанола кипятят в присутствии 2...3 капель триэтиламина в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 0,36 г (71%) пирролизина, $T_{пл}$ 152...153 °C.

1-Этилтио-2-циано-4,5,6,7-тетрагидроциклогекса[с]-3Н-пирролизин-3-он (IV). Растворяют 0,51 г (2 ммоль) 3-имино-3Н-пирролизина XVI в 60 мл метанола и добавляют 10 мл 5% раствора HCl. Ярко-оранжевый раствор мгновенно становится фиолетовым. Через 5 мин его разбавляют водой в 5 раз, отфильтровывают фиолетовые кристаллы 3Н-пирролизин-3-она IV (0,44 г, выход 85%), $T_{пл}$ 162...163 °C.

1-Пиперидино-3Н-пирролизин-3-оны XVII—XXI (Типовая методика). Растворяют 1 ммоль 1-этилтио-3Н-пирролизин-3-она IV, VI, IX—XI в 10 мл метанола и добавляют 2 ммоль пиперидина. Сразу же появляется запах меркаптана. Через 15 мин охлаждают реакционную смесь и отфильтровывают кристаллы 1-пиперидино-3Н-пирролизин-3-онов XVII—XXI (табл.).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код № 96-03-33263а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sobenina L. N., Mikhaleva A. I., Sergeeva M. P., Petrova O. V., Aksamentova T. N., Kozyreva O. B., Toryashinova D.-S. D., Trofimov B. A. // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 51. — P. 4223.
2. Трофимов Б. А., Собенина Л. Н., Михалева А. И., Сергеева М. П., Сигалов М. В., Голованова Н. И. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 998.
3. Trofimov B. A. // Phosphorus, Sulfur and Silicon: Proc. of the Sixteenth Internat. Symposium of the Organic Chemistry of Sulfur. — Merseburg, Germany, 1994. — Vol. 95 (1—4). — P. 159.
4. Agosto W. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1960. — Vol. 82. — P. 2258.
5. Flitsch N., Neumann U. // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104. — S. 2170.
6. Собенина Л. Н., Михалева А. И., Трофимов Б. А. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 417.