

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

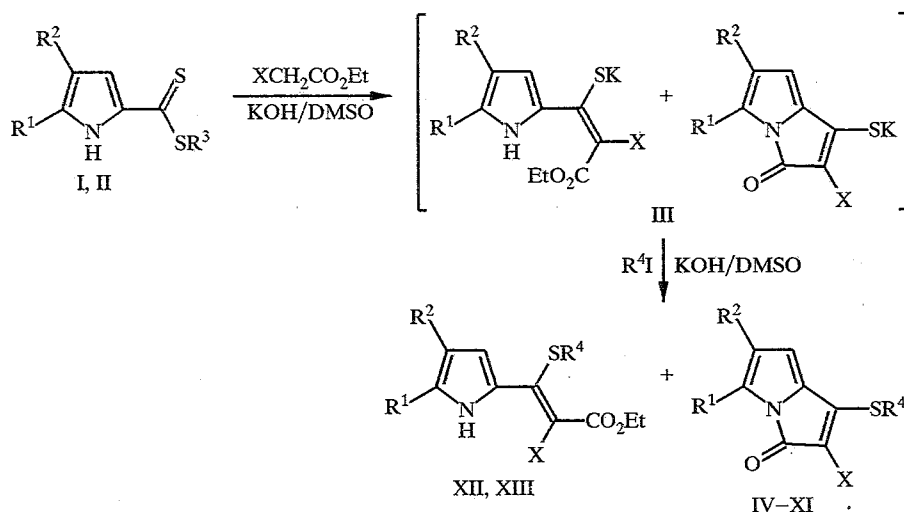
### 3Н-ПИРРОЛИЗИН-3-ОНЫ

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

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

В отличие от 2-цианоэтирилпирролов соответствующие этенилпирролы 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 КОН—ДМСО [2].

Схема 1



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X
I		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Et	—	—
II	Ph	H	Et	—	—
IV		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	Et	CN
V		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	Et	COMe
VI		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	Et	CO <sub>2</sub> Et
VII		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	n-Bu	CO <sub>2</sub> Et
VIII		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	Allyl	CO <sub>2</sub> Et
IX	Ph	H	—	Et	CN
X	Ph	H	—	Et	COMe
XI	Ph	H	—	Et	CO <sub>2</sub> Et
XII		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—	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 °С, 1,5 ч) пиррол-2-дитиокарбоксилатов I, II с анионами СН-кислот, которые образуются при обработке (комнатная температура, 0,5 ч) метиленактивных сложных эфиров системой КОН—ДМСО. Алкилирование промежуточных тиолятов алкилгалогенидами протекает также при комнатной температуре.

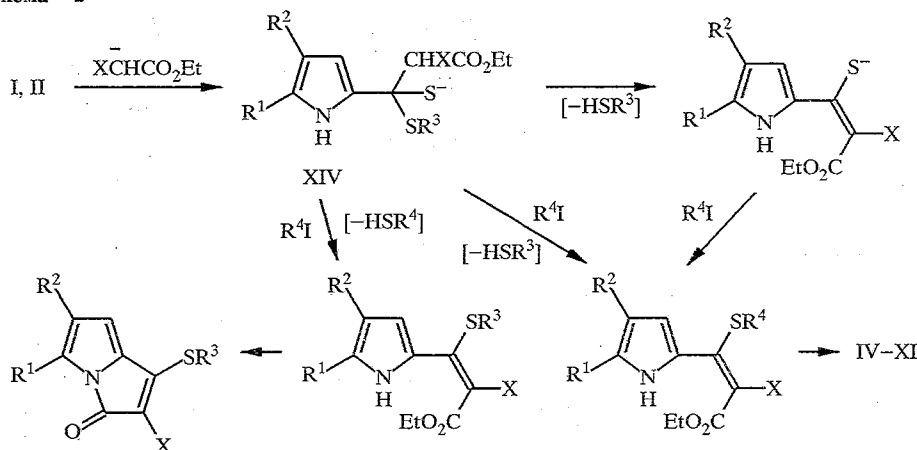
Все три стадии реакции — генерирование аниона СН-кислоты, взаимодействие последнего с пиррол-2-дитиокарбоксилатом I, II и алкилирование промежуточных тиолятов III осуществляются как однореакторный процесс.

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-этилтио-2-карбэтокси-2-цианоэтил)-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.

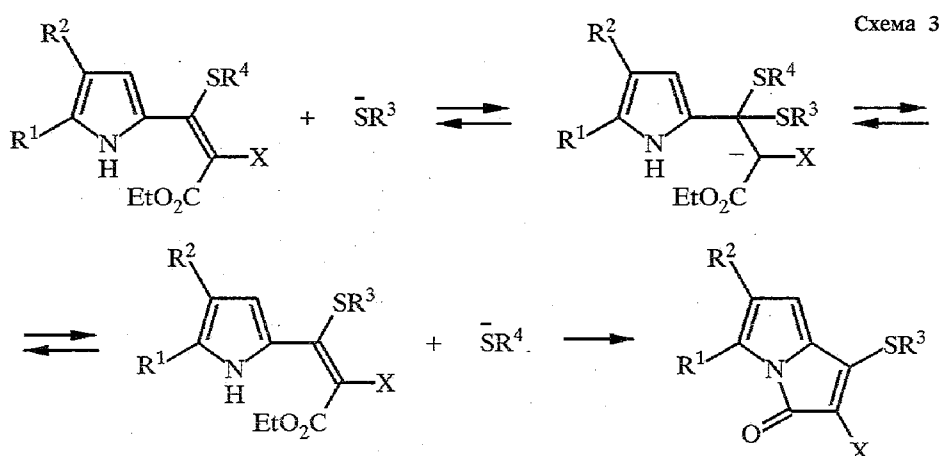
При конденсации пирролов I, II с ацетоуксусным и малоновым эфирами продуктами реакции являются соответствующие 3Н-пирролизин-3-оны V, VI и X, XI. В процессе изучения этой реакции мы обнаружили, что ацетоуксусный эфир очень легко гидролизует в системе КОН—ДМСО, поэтому для достижения устойчивого выхода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



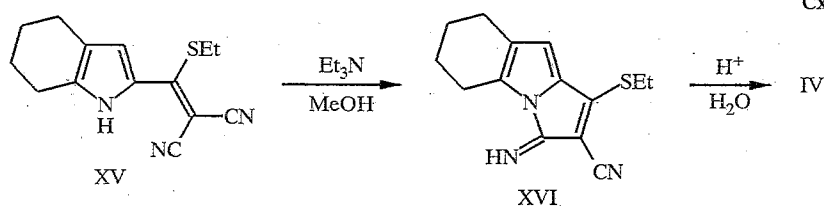
Таким образом, эта реакция является более удобным методом синтеза 3Н-пирролизин-3-онов, которые ранее получали с невысоким выходом (20...30%) циклизацией 2-карбоксии и 2,2-дикарбоксивинилпирролов при кипячении последних в уксусном ангидриде [4, 5].

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  $^1\text{H}$  2-(1-алкилтио-2-цианоэтил)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-цианоэтилпирролов 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  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_8$  в спектрах 2-цианоэтилпирролов 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  $^{13}\text{C}$  пирролизин-3-онов присутствуют сигналы этилтиогруппы (14,33 и 27,26), пиррольного остова (118,33...135,82), карбонильной группы (163,37) и пирролизинового кольца ( $\text{C}_1$  — 160,5 и  $\text{C}_2$  — 91,94...108,52 м. д.).

В ИК спектрах 3Н-пирролизин-3-онов исчезают полосы поглощения в области 3255...3440  $\text{см}^{-1}$  (NH пиррольного кольца) и 1673  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$  сложноэфирной группировки) и появляется полоса поглощения при 1720  $\text{см}^{-1}$ , 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-цианоэтилпиррола XV (метанол, каталитические количества триэтиламина) (схема 4).



## Физико-химические характеристики синтезированных соединений

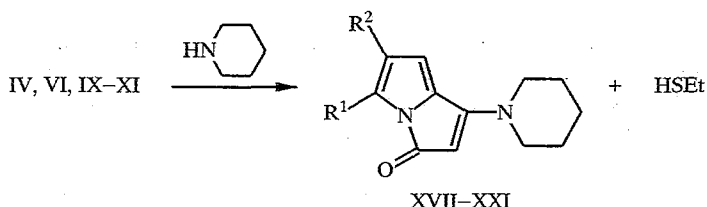
Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, $см^{-1}$ (KBr)	Спектр НМР ( $CDCl_3$ , $\delta$ , м. д.)	Выход, %
IV	$C_{14}H_{14}N_2SO$	163...164	1730 (CO), 2200 (CN)	6,25 (1H, с, H-3), 3,43 (2H, кв, $SCH_2$ ), 1,48 (3H, т, $CH_3$ ), 1,74, 2,40, 2,72 (8H, м, $CH_2$ циклогексанового кольца)	61
V	$C_{15}H_{17}NSO_2$	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	$C_{16}H_{19}NSO_3$	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	$C_{18}H_{23}NSO_3$	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, $CH_3H_2S$ ), 0,98 (3H, т, $CH_3$ ), 1,77, 2,43, 2,72 (8H, м, $CH_2$ циклогексанового кольца)	59
VIII	$C_{17}H_{19}NSO_3$	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-цис), 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	$C_{16}H_{12}N_2SO$	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	$C_{17}H_{15}NSO_2$	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	$C_{18}H_{17}NSO_3$	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	$C_{14}H_{15}N_3S$	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	$C_{17}H_{19}N_3O$	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	$C_{19}H_{24}N_2O_3$	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	$C_{19}H_{17}N_3O$	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	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	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	$C_{20}H_{20}N_2O_2$	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-иминопирролизина XVI при добавлении 5% раствора HCl мгновенно становится фиолетовым. Выпавшие при разбавлении раствора водой кристаллы имеют характеристики, полностью идентичные характеристикам соединения IV, полученного конденсацией пиррола I с цианацетатом.

Ранее мы упоминали [6], что 3-имино-3Н-пирролизины обменивают алкилтиогруппу на аминогруппу при кипячении их в метаноле в течение 4 часов. Как выяснилось, в 3Н-пирролизин-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-пирролизин-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 <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph	Ph	Ph
R <sup>2</sup>			H	H	H
X	CN	CO <sub>2</sub> Et	CN	COMe	CO <sub>2</sub> Et

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры пирролизинов сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Jeol FX 90 Q (100 МГц), растворитель CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системах: эфир, эфир—гексан, 1 : 1, эфир—этанол, 10 : 1.

Данные элементного анализа соединений соответствуют вычисленным.

Т а б л и ц а 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 <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> SO	64,8	5,5	10,3	12,4
V	64,5	5,9	5,5	11,9	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> NSO <sub>2</sub>	65,5	6,2	5,1	11,6
VI	62,6	6,3	4,6	10,9	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NSO <sub>3</sub>	62,9	6,2	4,6	10,5
VII	64,2	6,8	4,2	9,8	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NSO <sub>3</sub>	64,9	6,9	4,2	9,6
VIII	64,0	5,9	4,0	10,2	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NSO <sub>3</sub>	64,4	6,0	4,4	10,1
IX	68,3	4,5	10,1	11,2	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> SO	68,6	4,3	10,0	11,4
X	69,1	5,0	4,8	10,5	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NSO <sub>2</sub>	68,7	5,1	4,7	10,8
XI	65,7	5,0	4,3	9,6	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NSO <sub>3</sub>	66,1	5,2	4,3	9,8
XV	65,5	5,8	16,1	12,2	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	65,4	4,6	16,3	12,4
XVII	73,0	6,9	14,2	—	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	72,6	6,8	14,9	—
XVIII	70,3	7,1	8,6	—	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	69,8	7,3	8,4	—
XIX	75,2	5,6	13,9	—	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	74,8	5,6	14,1	—
XX	72,0	6,3	8,0	—	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	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 КОН, 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 °С. 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-дицианоэтирил)-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 °С.

**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 °С.

**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 (таб.).

*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.