

В. В. Багуцкий, О. Г. Куликович^а

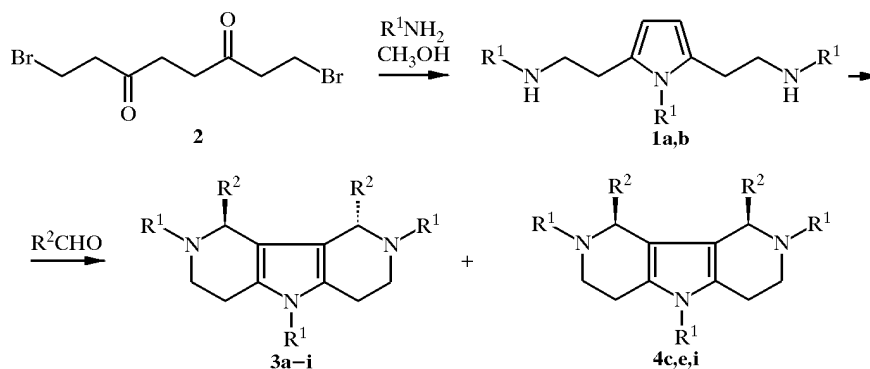
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-ОКТАГИДРО-ДИПИРИДО[4,3-*b*; 3',4'-*d*]ПИРРОЛОВ КОНДЕНСАЦИЕЙ ПИКТЕ—ШПЕНГЛЕРА

N,N,N'-Триалкил-2,5-бис(2-аминоэтил)пирролы, полученные гетероциклизацией 1,8-дибромоктан-3,6-диола с алифатическими аминами, вступают в реакцию Пикте—Шпенглера с формальдегидом и ароматическими альдегидами с образованием замещенных 5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*; 3',4'-*d*]пирролов.

Ключевые слова: 2,5-бис(2-алкиламиноэтил)пирролы, диазакарбазол, реакция Пикте—Шпенглера.

Реакция Пикте—Шпенглера [1] является одним из наиболее распространенных методов получения изохинолинов [2] и β-карболинов [3, 4], обладающих широким спектром биологической активности, однако этот подход, за редким исключением [5], практически не использовался в синтезе производных пирроло[3,2-*c*]пиперидинов [6, 7], γ-карболинов [8] и 5*H*-дипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролов [9, 10], проявляющих различные виды биологической активности [11, 12]. Что же касается производных 5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролов, то об их получении в литературе до сих пор не сообщалось.

В настоящей работе предлагается удобный подход к синтезу этих соединений на основе конденсации Пикте—Шпенглера формальдегида и ароматических альдегидов с замещенными 2,5-бис(2-аминоэтил)пирролами (**1a, b**), полученными гетероциклизацией алифатических аминов с 1,8-дибромоктан-3,6-дионом (**2**). Последний синтезирован в две стадии с суммарным выходом 76% реакцией диэтилсукцината с этилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств тетраизопропоксититана [13] и последующим бромированием образующегося 1,2-бис(1-гидроксициклопропил)этана [14].



2—4 a, c—h $R^1 = \text{CH}_3$; **b, i** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; **a, b** $R^2 = \text{H}$; **c** $R^2 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **d** $R^2 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$;
e $R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **f, i** $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; **g** $R^2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; **h** $R^2 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$

Взаимодействие дибромдикетона (**2**) с 20-кратным мольным избытком метил- или бензиламина протекает достаточно гладко при комнатной температуре в течение 1–2 ч и с хорошим выходом приводит к соответствующим 2,5-бис(2-аминоэтил)пирролам (**1a, b**) (см. эксперимент). Попытки получения 2,5-бис(2-аминоэтил)пиррола действием менее основного аммиака на дибромдикетон (**2**) не увенчались успехом, поскольку приводили к образованию полимерных продуктов.

Следует отметить, что формирование пиррольного цикла в соединениях **1a, b** протекает в более мягких условиях по сравнению с классическим вариантом реакции Паала–Кнорра [15, 16], что может быть объяснено анхимерным содействием алкиламиногруппы отщеплению воды от промежуточно образующихся продуктов присоединения аминов к карбонильной группе.

Полученные таким образом замещенные 2,5-бис(2-аминоэтил)пирролы **1a, b** с высоким выходом превращались в гидрохлориды 2,5,8-триалкил-5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*; 3',4'-*d*]пирролов (**3a, b**) при кипячении с двумя эквивалентами 37% формалина в присутствии концентрированной соляной кислоты в пропанол-2. Соединение **1a** в этих условиях вступает в реакцию с ароматическими альдегидами с преимущественным образованием *анти*-1,9-диарил-2,5,8-триметил-5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролов (**3c–h**) (табл. 1). В то же время, нам не удалось осуществить конденсацию соединения **1a** с паральдегидом и *n*-диметиламинобензальдегидом. На выход целевого продукта большое влияние оказывает количество взятой в реакцию соляной кислоты. Эмпирически установлено, что наилучшие выходы соединений **3a, b** достигаются при использовании 1.8 мольных эквивалентов соляной кислоты; для соединений **3c–h** это количество уменьшается до 1.2 мольных эквивалентов.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
				Вычислено, %				
				С	Н	N		
3a	CH ₃	H	C ₁₃ H ₂₁ N ₃	<u>71.34</u>	<u>9.61</u>	<u>19.43</u>	107–109	91
				71.19	9.65	19.16		
3b	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₃₁ H ₃₃ N ₃	<u>83.31</u>	<u>7.57</u>	<u>9.62</u>	104–106	86
				83.18	7.43	9.39		
3c	CH ₃	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄	<u>65.11</u>	<u>5.83</u>	<u>15.34</u>	269–271	47
3d	CH ₃	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₃	<u>73.81</u>	<u>6.74</u>	<u>10.68</u>	196–198	45
				73.69	6.68	10.31		
3e	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ N ₃	<u>68.23</u>	<u>6.11</u>	<u>9.76</u>	216–217	52
				68.18	6.18	9.54		
3f	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂₅ H ₂₉ N ₃	<u>80.97</u>	<u>7.75</u>	<u>11.62</u>	145–146	49
				80.82	7.87	11.31		
3g	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂	<u>75.27</u>	<u>7.83</u>	<u>10.06</u>	155–156	42
				75.14	7.71	9.74		
3h	CH ₃	3-C ₅ H ₄ N	C ₂₃ H ₂₇ N ₅	<u>74.05</u>	<u>7.15</u>	<u>19.04</u>	174–175	32
				73.96	7.29	18.75		
4c	CH ₃	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄	<u>65.11</u>	<u>5.87</u>	<u>15.34</u>	195–197	30
4e	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ N ₃	<u>68.29</u>	<u>6.21</u>	<u>9.79</u>	186–187	3.5
				68.18	6.18	9.54		

**Спектральные характеристики 5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидропипридо-
[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролов 3а—h, 4с,е**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (CDCl ₃)					ИК спектр, ν, см ⁻¹ (CHCl ₃)
	N ² ,N ⁸ -CH ₂ R*	N ⁵ -CH ₂ R* ²	3-Н, 4-Н 6-Н, 7-Н (8H, м)	1-Н, 9-Н (2H, с)	H _{аром}	
3а	2.43	3.28	2.53—2.77	3.28	—	1128, 1139, 1251, 1405, 1464, 1543, 2792, 2847, 2944, 2967
3b	3.66	4.84	2.39—2.82	3.38	7.17—7.42 (15H)	700, 1120, 1183, 1546, 1600, 1657, 1708, 1741, 1803, 863, 1943, 2843, 2907, 3034, 3067, 3088
3с	2.06	3.43	2.40—2.98	3.32	6.56 (4H), 8.61(4H) (J _{AB} = 8.7 Гц)	1266, 1354, 1528, 1602, 1717, 1800, 1935, 2808, 2861, 2964, 3043, 3090
3d	2.05	3.39	2.42—2.99	3.23	6.74—7.02 (8H)	1170, 1266, 1470, 510, 1548, 1613, 1783, 1900, 1949, 2017, 2804, 2860, 2960, 3043, 3080
3е	2.05	3.39	2.42—2.99	3.25	6.63 (4H), 7.35 (4H) (J _{AB} = 8.4 Гц)	659, 1260, 1400, 1493, 1550, 1600, 1730, 1790, 1910, 2804, 2857, 2963, 3020
3f	2.05	3.39	2.43—3.02	3.26	6.80—6.93 (4H), 7.12—7.26 (6H)	1264, 1404, 1550, 1588, 1604, 1729, 1765, 1816, 1890, 1903, 1953, 2804, 2857, 2963, 3073, 3092
3g^{*3}	2.04	3.38	2.47—2.96	3.26	6.76 (8H, с)	1044, 1244, 1443, 1511, 1587, 1612, 1880, 2007, 2057, 2785, 2840, 2904, 2940, 3000
3h	2.05	3.41	2.43—3.00	3.25	7.10—7.34 (4H, м), 8.01 (2H, уш. с), 8.46—8.55 (2H, м)	1036, 1192, 1500, 1583, 1597, 1886, 1918, 1940, 1974, 2807, 2860, 2970, 3050, 3073, 3100
4с	2.15	3.43	2.40—2.98	4.20	6.53 (4H), 8.00 (4H) (J _{AB} = 8.7 Гц)	1266, 1354, 1528, 1602, 1717, 1800, 1935, 2808, 2861, 2964, 3043, 3090
4е	2.11	3.39	2.45—2.90	4.05	6.52; 6.91 (J _{AB} = 8.6 Гц)	659, 1260, 1400, 1493, 1550, 1600, 1730, 1790, 1910, 2804, 2857, 2963, 3020

* 2а, 3а, с—h, 4с,е R = H (6H); 2b, 3b, 4i R = C₆H₅ (4H).*² 2а, 3а, с—h, 4с,е R = H (3H); 2b, 3b, 4i R = C₆H₅ (2H).*³ 3.79 (6H, с, OCH₃).

Взаимное расположение арильных заместителей в соединениях **3c–h** устанавливалось на основании их спектров ЯМР ^1H , в которых сигналы протонов в положениях 1 и 9 соединений оказались сдвинутыми почти на 1 м. д. в сильное поле по сравнению с соединением **4** (табл. 2). Отмеченный сдвиг объясняется экранированием протонов в положениях 1 и 9 в *анти*-изомерах **3c–h** кольцевыми токами арильных заместителей в положениях 9 и 1 соответственно, что невозможно в *син*-изомерах по стерическим причинам.

Образование *син*-изомеров **4**, наблюдаемое только при взаимодействии N,N',N'' -триметил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррола **1a** с *n*-нитро- и, в меньшей степени, *n*-хлорбензальдегидом, возможно, связано с различиями в растворимости целевых продуктов. Менее растворимые гидрохлориды *анти*-изомеров **3c,e** в ходе реакции выпадают в осадок и не вовлекаются в дальнейшие превращения. Действительно, наши попытки проведения данной реакции в метаноле и этаноле, хорошо растворяющих гидрохлориды соединений **3d–h**, не приводили к образованию продуктов циклизации по Пикте–Шпенглеру. Кроме того, 6-часовое кипячение 0.1 н. раствора смеси гидрохлоридов **3c–4c** в метаноле с целью осуществления *син-анти*-изомеризации [17] привело лишь к разложению исходных соединений.

Принимая во внимание указанные наблюдения, можно предположить, что выход продукта в данной реакции существенно зависит от выбора растворителя, который должен хотя бы частично растворять реагенты при практически полной нерастворимости в нем продукта. N,N',N'' -Бензил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррол **1b** вступает в реакцию Пикте–Шпенглера в апротонной среде без кислотного катализатора [18, 19], приводя к смеси соответствующих 2,5,8-трибензил-1,9-дифенилдипиридо[4,3-*b*;4',3'-*d*]пирролов **3i–4i** с суммарным выходом 93% (см. эксперимент).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H растворов синтезированных веществ в CDCl_3 , с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на приборе Tesla BS-567A с рабочей частотой 100 МГц. ИК спектры растворов веществ в хлороформе записаны на спектрофотометре Specord 75 IR. Спектральные характеристики впервые синтезированных соединений приведены в табл. 2.

N,N',N'' -Триметил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррол (1a). К 125 мл (0.8 моль) интенсивно перемешиваемого при комнатной температуре 40% водного метиламина в течение 2 ч по каплям добавляют раствор 12 г (0.04 моль) 1,8-дибромоктан-3,6-диона **2** в 300 мл метанола. Затем реакционную смесь перемешивают 1 ч при той же температуре, добавляют 4 г NaOH, растворитель отгоняют в вакууме ($T < 60^\circ\text{C}/10$ мм рт. ст.), остаток разбавляют эфиром и сушат над гранулированным KOH. После отгонки растворителя получают 7.8 г сырого продукта, использованного далее без дополнительной очистки. Выход 93%. ИК спектр: 1120, 1500, 1514, 2812, 2960, 3007, 3113, 3332. Спектр ЯМР ^1H : 1.81 (2H, с, 2NH); 2.43 (6H, с, 2CH₃); 2.67–2.82 (8H, м, 2CH₂CH₂); 3.41 (3H, с, CH₃); 5.82 м. д. (2H, с, H_{пирр}). Найдено, %: C 67.87; H 10.91; N 21.79. C₁₁H₂₁N₃. Вычислено, %: C 67.64; H 10.84; N 21.52.

N,N',N'' -Трибензил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррол (1b). К интенсивно перемешиваемому при комнатной температуре раствору 128 мл (1.2 моль) бензиламина в 200 мл метанола добавляют по каплям раствор 18 г (0.06 моль) 1,8-дибромоктан-3,6-диона в 400 мл метанола в течение 2 ч. Затем реакционную смесь перемешивают 30 мин при той же температуре, добавляют 5.5 г NaOH, растворитель и избыток бензиламина отгоняют на роторном испарителе ($T 70^\circ\text{C}/1$ мм рт. ст.), остаток растворяют в 400 мл смеси бензол–гексан (3:1) и промывают водой до нейтральной реакции (5×500мл), сушат над гранулированным KOH. После отгонки растворителя на роторном испарителе получают 24 г слабоокрашенного масла, использованного в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход 91%. Т. пл. 52–53 °C. ИК спектр: 1193, 1461, 1500, 1605, 1800, 1853, 1944, 2824, 3032, 3067, 3090, 3307. Спектр ЯМР ^1H : 1.44 (2H, с, 2NH); 2.53–2.88 (8H, м, 2CH₂CH₂); 3.68 (4H, с, 2CH₂); 5.01 (2H, с, CH₂); 5.90 (2H, с, H_{пирр}); 620

7.15—7.32 м. д. (15H, м, N_{аром}). Найдено, %: С 82.31; Н 7.89; N 10.31. С₂₉Н₃₃Н₃. Вычислено, %: С 82.23; Н 7.85; N 9.92.

2,5,8-Триалкил-5H-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролы (3a,b). К раствору (0.01 моль) N,N',N''-триалкил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррола **1a,b** в 40 мл пропанола-2 при перемешивании добавляют 1.6 мл 35% соляной кислоты (180 мол.%) и 1.5 мл 37% формалина (0.02 моль). Реакционную смесь медленно нагревают до кипения (~30 мин), кипятят 15 мин и дают охладиться до комнатной температуры. Выделившийся в виде мелкого кристаллического порошка гидрохлорид (**3a,b**) отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (2×10 мл) и эфиром (20 мл), сушат в вакууме. Гидрохлорид соединения **3a** перекристаллизовывают из смеси метанол—эфир.

Для получения свободного основания гидрохлорид **3a—g** растворяют в минимальном количестве метанола, добавляют двукратный мольный избыток NaOH, кипятят до полного растворения щелочи, отгоняют метанол на роторном испарителе, остаток суспендируют в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтруют и упаривают досуха. Полученные таким образом соединения **3a—g** не нуждаются в дополнительной очистке (табл. 1).

Для получения свободного основания гидрохлорид **3b,h** без предварительной перекристаллизации растворяют в минимальном количестве воды, добавляют двукратный мольный избыток NaOH и экстрагируют продукт метилхлоридом, объединенные органические вытяжки сушат над K₂CO₃. Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 1).

1,9-Диарил-2,5,8-триметил-5H-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пирролы (3c—h). К раствору 1.96 г (0.01 моль) N,N',N''-триметил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррола **1a** в 40 мл пропанола-2 добавляют 1.1 мл 35% соляной кислоты (120 мол.%), 0.02 моль ароматического альдегида и кипятят 3 ч при перемешивании до полного растворения исходного соединения **2a** (параллельно может начаться выпадение гидрохлорида продукта), после чего реакционную смесь оставляют на ночь. Выделившийся в виде мелкого кристаллического порошка гидрохлорид **3c—h** отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (2×10 мл) и эфиром (20 мл), сушат в вакууме. Гидрохлорид соединения **3g** перекристаллизовывают из смеси метанол—эфир.

Для получения свободного основания гидрохлориды **3c—f** растворяют в минимальном количестве воды, подщелачивают избытком NaOH, продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат 3 ч в вакуум-эксикаторе над гранулированным KOH при 1 мм рт. ст. и перекристаллизовывают из пропанола-2 (**3c,e**, **4c,e**) или нитрометана (**3d,f**) (табл. 1).

2,5,8-Трибензил-5H-1,9-дифенил-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*;3',4'-*d*]пиррол (смесь изомеров 3i, 4i). Раствор 4.47 г (0.01 моль) N,N',N''-трибензил-2,5-бис(2-аминоэтил)пиррола **1b** и 2.1 мл (0.02 моль) бензальдегида в 50 мл бензола кипятят с водоотделителем 48 ч. Остаток, полученный после отгонки бензола на роторном испарителе, перекристаллизовывают из нитрометана. Выход 93%. Т. пл. 160—165 °С. ИК спектр: 700, 1192, 1263, 1453, 1493, 1539, 1600, 1733, 1800, 1860, 1939, 2796, 2834, 2928, 3026, 3062, 3081. Спектр ЯМР ¹H: 2.32—2.95 (8H, м, 2CH₂CH₂); 3.14, 3.58, (1.86H, АВ, J_{АВ} = 13.4 Гц, 2CH₂); 3.45 (2.19H, с, 2CH₂); 3.73 (0.91H, с, 2CH); 4.40 (1.12H, с, 2CH); 5.01 (2H, с, CH₂); 6.75 (5.54H, с, N_{аром}); 6.86—7.48 м. д. (19.32H, м, N_{аром}). Найдено, %: С 86.33; Н 6.95; N 7.24. С₄₃Н₄₁Н₃. Вычислено, %: С 86.10; Н 6.89; N 7.01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Pictet, T. Spengler, *Ber.*, **44**, 2030 (1911).
2. W. M. Whaley, T. R. Govindachar, in *Organic Reactions*, Ed. Adams R., John Wiley and Sons, New York, 1951, **6**, 151.
3. В. И. Дуленко, И. В. Комиссаров, А. Т. Долженко, Ю. А. Николюкин, *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Наукова думка, Киев, 1992, 4.
4. E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.*, **95**, 1797 (1995).
5. W. Herz, S. Tocker, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 6353 (1955).
6. Т. Н. Борисова, А. В. Варламов, Н. Д. Сергеева, А. Т. Солдатенков, О. В. Зволинский, А. А. Астахов, Н. С. Простаков, *ХТС*, № 7, 973 (1987).
7. А. Н. Яхонтов, *Успехи химии*, **49**, 840 (1980).
8. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Ф. А. Трофимов, *ХТС*, № 3, 291 (1973).
9. L. Kaczmarek, A. Beckalski, P. Nantka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **54**, 1585 (1980).
10. Nguyen Chi Hung, E. Bisagni, *Tetrahedron*, **42**, 2303 (1986).
11. Nguyen Chi Hung, E. Bisagni, O. Pepin, A. Pierre, P. De Cointet, *J. Med. Chem.*, **30**, 1642 (1987).

12. V. Pierson, A. Pierre, P. De Cointet, Nguyen Chi Hung, E. Bisagni, P. Gros, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 1395 (1989).
13. Д. А. Василевский, С. В. Свиридов, О. Г. Кулинкович, *ЖОрХ*, **27**, вып. 10, 2132 (1991).
14. О. Г. Кулинкович, В. В. Багуцкий, *ЖОрХ*, **33**, вып. 6, 898 (1997).
15. R. A. Jones, G. P. Bean, *The Chemistry of Pyrroles*, Acad. Press, London, 1969, 77.
16. J. M. Patterson, S. Soedigo, *J. Org. Chem.*, **33**, 4033 (1968).
17. L.-H. Zhang, J. Cook, *Heterocycles*, **27**, 1357 (1988).
18. D. Soerens, J. Sandrin, F. Ungemach, P. Mokry, G. S. Wu, E. Yamanaka, L. Hutchins, M. D. Pierro, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **44**, 535 (1979).
19. M. Jawdosiuk, J. Cook, *J. Org. Chem.*, **49**, 2699 (1984).

*Институт физико-органической химии
Академии наук Беларуси, Минск 220072
e-mail: bagutsky@mailcity.com*

Поступило в редакцию 18.12.98

^a*Белорусский государственный университет,
Минск 220080
e-mail: kulinkovich@chem.bsu.unibel.by*
