

Т. Н. Борисова, Нсабимана Бонифас, Л. Г. Воскресенский,
А. И. Чернышев, А. В. Варламов, А. П. Крапивко

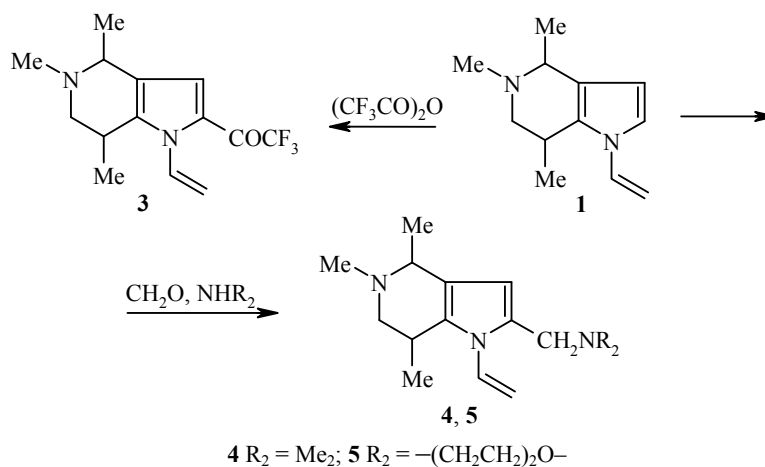
СИНТЕЗ 2-R-1-ВИНИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-
4,5,7-ТРИМЕТИЛПИРРОЛО[3,2-с]ПИРИДИНОВ

На основе 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридина и его 2-формилзамещенного производного осуществлен синтез замещенных по атому C₍₂₎ 1-винилтетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов.

Ключевые слова: тетрагидропирролопиридин, аминотилирование, конденсация, элиминирование.

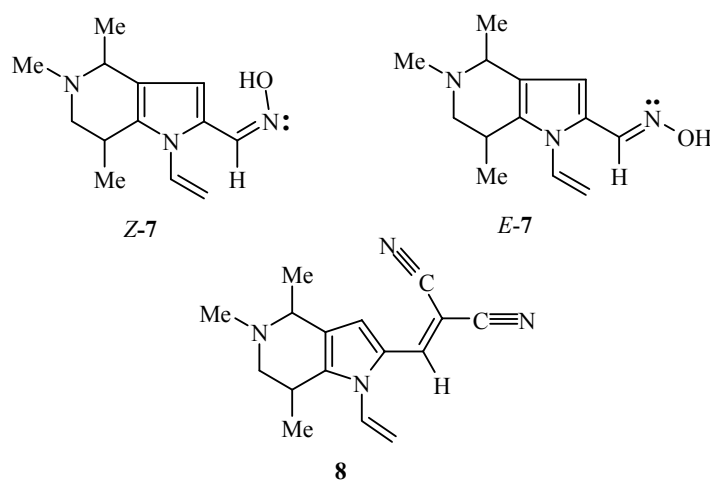
N-Винилпирролы достаточно хорошо изучены [1]. Однако их структурные аналоги 1-винилтетрагидропирроло[3,2-с]пиридина практически не исследованы. Показано лишь, что формилирование и нитрование 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридина (**1**) протекает в α-положение пиррольного кольца с образованием 2-формил- и 2-нитропроизводных [2, 3]. Между тем замещенные по пиррольному кольцу тетрагидропирроло[3,2-с]пиридина интересны в качестве антиагрегационных соединений [4], синтонов для получения полимеров и более сложных структур, содержащих фрагмент тетрагидропирролопиридина. В настоящем сообщении представлены результаты работ по синтезу замещенных по положению 2 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридинов на основе N-винилтетрагидропирролопиридина **1** [3] и его 2-формилзамещенного производного **2** [2].

Трифторацетилирование соединения **1** в хлористом метиле в присутствии пиридина и его аминотилирование по Манниху протекают по α-положению пиррольного кольца, давая с высоким выходом 2-трифторацетил-, 2-N,N-диметиламинометил- и 2-N-морфолилметилзамещенные производные **3–5**.



Строение соединений **3–11** подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров. В масс-спектрах всех соединений наблюдаются пики молекулярных ионов, как правило низкой интенсивности, соответствующих их брутто-формулам. Основное направление распада ионов $[\text{M}]^+$ связано с элиминированием метильной группы. Фрагментные ионы $[\text{M}-15]^+$ имеют максимальную интенсивность в масс-спектрах всех соединений. ИК спектры соединений **3–10** характеризуются наличием узкой интенсивной полосы валентных колебаний группы $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$ в области $1637\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ [1]. В ИК спектрах соединений **7** и **10** иминная связь $\text{C}=\text{N}$ обуславливает полосу валентных колебаний при 1625 и 1615 см^{-1} , соответственно, а ассоциированная связь NH в соединениях **9, 11** – широкую полосу, соответственно, с максимумом 3400 и 3150 см^{-1} . Кроме того, за счет функциональных групп появляются соответствующие характеристические полосы в ИК спектрах тетрагидропирролопиридинов: 1670 СОСF_3 (соединение **3**), 3348 и 3320 ОН (соединения **6** и **7**), $2220\text{--}2310\text{ см}^{-1}$ CN (соединения **8, 9, 11**). В спектрах ЯМР ^1H соединений **3–11** (таблица) имеются сигналы всех протонов молекул с соответствующими химическими сдвигами и КССВ. Протоны N-винильной группы наблюдаются в виде трех групп сигналов с химическими сдвигами $\delta 4.65\text{--}5.33$ (Н-*транс*), $4.89\text{--}5.61$ (Н-*цис*) и $6.78\text{--}7.33$ м. д. (Н-х) и вицинальными КССВ $^3J_{\text{транс}} = 15.6\text{--}16.2$ и $^3J_{\text{цис}} = 8.2\text{--}9.2$ Гц. Сигнал протона Н-3 в спектрах ЯМР ^1H соединений **4–10** наблюдается в виде синглета, а в спектрах соединений **3** и **11** в виде квартета и уширенного синглета за счет спин-спинового взаимодействия с атомами фтора и Н-N соответственно.

Оксим **7** образуется в виде смеси двух изомеров (соотношение 2:3), на что указывает наличие в его спектре ЯМР ^1H двух сигналов от каждого из протонов. Прежде всего следует отметить большую разницу в химических сдвигах протонов Н-3, которая составляет 0.85 м. д., тогда как эта разница для изомеров незамещенного по пиррольному азоту 2-гидроксииминометил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-*c*]пиридина составляла всего лишь 0.08 м. д. [2]. Эти данные позволяют полагать, что вследствие стерических взаимодействий N-винильной группы и азометинового фрагмента изомеры оксима **7** имеют *s-цис*-расположение пиррольного кольца и связи $\text{C}=\text{N}$.



Спектры ЯМР ¹H 2-замещенных тетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов 3–11

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)										
	H-3	H-4	H-6	H-7, м	CH ₃ -4, д	CH ₃ -5, с	CH ₃ -7, д	CH _x =CH _y H _z			2-R
								H-цис	H-транс	H _x , д. д	
3	7.00, к (J = 0.9)	3.31, к (J = 6.4)	2.25, д. д (J = 11.9, J = 8.5); 3.10, д. д (J = 11.9, J = 5.8)	3.30	1.34 (J = 6.4)	2.44	1.21 (J = 6.4)	5.31, д (J = 8.5)	5.27, д (J = 15.9)	7.33 (J = 15.9, J = 8.5)	–
4	5.81, с	3.15–3.32, к (J = 6.4)	2.18, д. д (J = 11.3, J = 7.9); 3.03, д. д (J = 11.3, J = 5.5)	3.15–3.32	1.26 (J = 6.4)	2.41	1.18 (J = 6.4)	4.89, д (J = 8.9)	5.22, д (J = 15.9)	6.96 (J = 15.9, J = 8.9)	2.19 (N(CH ₃) ₂); 3.10 (J = 13.4, NCH _A H _B); 3.44 (J = 13.4, NCH _A H _B)
5	5.82, с	3.00–3.30, к (J = 6.4)	2.20, д. д (J = 11.6, J = 7.6); 3.03, д. д (J = 11.6, J = 5.8)	3.00–3.30	1.25 (J = 6.4)	2.41	1.19 (J = 6.7)	4.90, д (J = 9.2)	5.31, д (J = 16.2)	6.98 (J = 16.2, J = 9.2)	2.30–2.55 ((CH ₂) ₂ N); 3.22 (J = 13.4, NCH _A H _B); 3.47 (J = 13.4, NCH _A H _B); 3.66 (CH ₂) ₂ O
6	5.95, с	3.27, к. д (J = 6.4, J = 1.5)	2.20, д. д (J = 11.6, J = 7.6); 3.02, д. д (J = 11.6, J = 5.5)	3.15	1.26 (J = 6.4)	2.40	1.20 (J = 6.4)	4.98, д (J = 8.9)	5.33, д (J = 15.9)	6.90 (J = 15.9, J = 8.9)	4.50 (J = 12.8, OCH _A H _B); 4.59 (J = 12.8, OCH _A H _B)
E-7	7.15, с	3.00–3.45, к (J = 6.7),	2.20–2.30, м, 3.00–3.45, м	3.00–3.45	1.32 (J = 6.7)	2.43	1.19 (J = 6.4)	5.32, д (J = 8.2)	5.23, д (J = 15.6)	6.85 (J = 15.6, J = 8.2)	7.44 (CH=N)

Z-7	6.30, c	3.00–3.40, κ (<i>J</i> = 6.4)	2.2–2.3, м; 3.0–3.45, м	3.00–3.45	1.30 (<i>J</i> = 6.4)	2.43	1.19 (<i>J</i> = 6.4)	5.11, д (<i>J</i> = 8.5)	5.14, д (<i>J</i> = 15.6)	7.09 (<i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 8.5)	8.03 (CH=N)
8	7.49, c	3.40, κ (<i>J</i> = 6.4)	2.29, д. д (<i>J</i> = 9.5, <i>J</i> = 8.9), 3.0–3.2, м	3.00–3.20	1.31 (<i>J</i> = 6.4)	2.43	1.24 (<i>J</i> = 6.4)	5.61, д. д (<i>J</i> = 8.2, <i>J</i> = 0.9)	5.29, д. д (<i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 0.9)	6.78 (<i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 8.2)	7.50 (CH=C)
9	6.46, c	3.15–3.30, κ (<i>J</i> = 6.1)	2.30, м 3.15–3.30, м	3.43	1.29 (<i>J</i> = 6.1)	2.43	1.29 (<i>J</i> = 6.1)	4.94, д (<i>J</i> = 8.9)	4.65, д (<i>J</i> = 15.6)	6.95 (<i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 8.9)	1.42 т, 4.44 (кв, EtO), 5.50 (NH ₂)
10	6.60, c	3.30, κ (<i>J</i> = 6.7)	2.25, д. д (<i>J</i> = 11.6, <i>J</i> = 7.9), 3.05, д. д (<i>J</i> = 11.6, <i>J</i> = 5.8)	3.20–3.30	1.31 (<i>J</i> = 6.7)	2.42	1.22 (<i>J</i> = 6.4)	5.17, д (<i>J</i> = 8.5)	5.19, д (<i>J</i> = 15.9)	7.33 (<i>J</i> = 15.9, <i>J</i> = 8.5)	8.49 (CH=N)
11	6.66, уш. с	3.19, κ (<i>J</i> = 6.4)	2.27, д. д (<i>J</i> = 11.6, <i>J</i> = 10.1), 3.03, д. д (<i>J</i> = 11.6, <i>J</i> = 5.5)	3.19	1.36 (<i>J</i> = 6.4)	2.44	1.25 (<i>J</i> = 6.7)	–	–	–	7.32 (CH=C), 9.43 (уш. с, NH)

Для установления конфигурации изомеров оксима **7** мы использовали значения химического сдвига азометинового протона HC=N, который при *цис*-расположении неподеленной пары электронов атома азота испытывает слабopольный сдвиг [7], а также значения химического сдвига протона Н-3, который также должен испытывать влияние этой пары при *s-цис*-конфигурации оксима. На основании этого изомеру с более слабopольным сигналом азометинового протона HC=N и более сильнопольным сигналом протона Н-3 была приписана *Z*-конфигурация, а изомеру с сильнопольным сигналом HC=N и слабopольным сигналом Н-3 – *E*-конфигурация. Соотношение *Z*- и *E*-изомеров составляло 2:3. Аналогичное слабopольное смещение на 0.83 м. д. сигнала Н-3 в спектре ЯМР ¹H 1-винил-2-β-дициановинилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридина **8**, по сравнению с его незамещенным по пиррольному атому азота аналогом **11**, позволяет сделать вывод о *s-цис*-конфигурации пиррольного и дициановинильного фрагментов в соединении **8**.

Таким образом, нами осуществлен синтез новых по типу заместителей 1-винилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов и на основании спектров ЯМР ¹H сделано предположение о стерическом взаимодействии 1-N-винильной группы с заместителями в положении 2, что и определяет конформационное расположение заместителей и пиррольного кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре IR-75 в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для жидкостей). Масс-спектры регистрировали на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов, ионизирующее напряжение 70 эВ. Спектры ЯМР ¹H ~3% растворов синтезированных веществ в CDCl₃ регистрировали при 30 °C на приборе Bruker WP-200 (200 МГц). Химические сдвиги измеряли относительно внутреннего стандарта ТМС. Для ТСХ использовали пластины Alufol и Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – Al₂O₃ II ст. акт. по Брокману.

1-Винил-2-трифторацетил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-*c*]пиридин (3). К раствору 0.15 г (0.79 ммоль) N-винилпирролопиридина **1** и 0.07 г (0.9 ммоль) пиридина в 5 мл CH₂Cl₂ при 5 °C добавляют по каплям 0.66 г (3.2 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 2 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь нагревают до 30 °C и выдерживают до завершения реакции (контроль ТСХ). Охлаждают, подщелачивают 10% раствором соды до pH 8, экстрагируют эфиром, экстракт сушат над MgSO₄. Остаток после отгонки эфира очищают на колонке (1.2 × 17 см), элюент этилацетат–гексан, 2 : 1. Получают 0.1 г (48%) соединения **3**. Желтое масло, *R_f* 0.34 (Silufol, спирт). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1642 (N–CH=CH₂), 1670 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 286 [M]⁺ (0.5), 271 (100), 255 (15), 243 (8), 228 (23), 174 (7), 132 (5), 131 (9), 42 (7). Найдено, %: C 58.53; H 6.01; N 9.45. М⁺ 286. C₁₄H₁₇F₃N₂O. Вычислено, %: C 58.74; H 5.94; N 9.79. М 286.

1-Винил-2-N,N-диметиламинометил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-*c*]пиридин (4). Смешивают 0.4 г (2.1 ммоль) соединения **1**, 0.28 г (6.3 ммоль) диметиламина (33% водный раствор), 0.19 г (6.3 ммоль) формальдегида (40% водный раствор), 0.25 г (4.2 ммоль) уксусной кислоты и 10 мл метанола при –7 °C. Нагревают до 20 °C и выдерживают до окончания реакции (контроль ТСХ). Остаток после отгонки метанола подщелачивают 10% раствором NaOH до pH 8, экстрагируют эфиром, экстракт сушат MgSO₄. Остаток после отгонки эфира очищают на колонке (1.2 × 15 см), элюент этилацетат–гексан, 5 : 1. Получают 0.39 г (75%) соединения **4**. Желтое масло, *R_f* 0.32

(Alufol, этилацетат–гептан, 1 : 4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (N–CH=CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 [M]⁺ (3.5), 232 (100). Найдено, %: С 72.31; Н 10.00; N 16.85. М⁺ 247. С₁₅Н₂₅Н₃. Вычислено, %: С 72.87; Н 10.12; N 17.00. М 247.

2-(N-Морфолиметил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин (5). По описанной выше методике из 0.19 г (1 ммоль) соединения **1**, 0.17 г (2.1 ммоль) морфолина, 0.06 г (2.1 ммоль) формальдегида (40% водный раствор), 0.25 г (4.2 ммоль) уксусной кислоты в 8 мл метанола получают 0.24 г (80%) соединения **5**. Желтое масло, R_f 0.35 (Alufol, этилацетат–гептан, 1 : 4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (N–CH=CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [M]⁺ (2.5), 274 (100), 203 (10), 187 (14), 161 (17), 160 (31), 146 (16), 144 (12), 94 (17), 86 (10), 77 (15), 56 (21), 42 (23), 41 (13). Найдено, %: С 70.10; Н 9.20; N 14.25. М⁺ 289. С₁₇Н₂₇Н₃О. Вычислено, %: С 70.59; Н 9.34; N 14.53. М 289.

1-Винил-2-гидроксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин (6). К раствору 0.3 г (1.37 ммоль) соединения **2** в 15 мл этанола прибавляют 0.21 г (5.7 ммоль) NaBH₄. Через 5 ч (контроль ТСХ) спирт отгоняют в вакууме, прибавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром (4 × 20 мл), экстракт сушат MgSO₄. После отгонки эфира получают 0.27 г (90%) соединения **6**. Бесцветное масло, R_f 0.53 (Alufol, этилацетат–гептан, 1 : 4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (N–CH=CH₂), 3348 (ОН). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 [M]⁺ (6), 205 (100). Найдено, %: С 70.57; Н 8.80; N 13.10. М⁺ 220. С₁₃Н₂₀Н₂О. Вычислено, %: С 70.91; Н 9.10; N 12.73. М 220.

1-Винил-2-гидроксииминометил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин (7). Раствор 0.3 г (1.37 ммоль) соединения **2**, 0.19 г (2.75 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 0.54 г (4.2 ммоль) ацетата натрия в 15 мл этанола кипятят 3 ч (контроль ТСХ). К остатку после отгонки спирта прибавляют 20 мл воды, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат MgSO₄. Хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гептаном. Получают 0.29 г (91%) соединения **7**. Белые кристаллы, т. пл. 140–142 °С, R_f 0.34 (Alufol, этилацетат–гептан, 2 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (C=N), 1637 (N–CH=CH₂), 3250 (ОН). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 [M]⁺ (5), 218 (100). Найдено, %: С 67.21; Н 7.92; N 17.83. М⁺ 233. С₁₃Н₁₉Н₃О. Вычислено, %: С 66.95; Н 8.15; N 18.02. М 233.

1-Винил-2-(2',2'-дициановинил)-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин (8). Кипятят 0.5 ч раствор 0.3 г (1.37 ммоль) соединения **2** и 0.09 г (1.37 ммоль) динитрила малоновой кислоты в 15 мл этанола (контроль ТСХ). Остаток после отгонки этанола кристаллизуют из смеси гептана с этилацетатом. Получают 0.33 г (90%) соединения **8**. Желтые кристаллы, т. пл. 96–98 °С, R_f 0.52 (Alufol, этилацетат–гептан, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (N–CH=CH₂), 2232 (CN). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 [M]⁺ (3), 251 (100). Найдено, %: С 72.31; Н 7.01; N 21.12. М⁺ 266. С₁₆Н₁₈Н₄. Вычислено, %: С 72.18; Н 6.77; N 21.05. М 266.

1-Винил-2-(2'-этоксидициано-3',5'-дициано-6'-аминопиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин (9). Кипятят 1 ч раствор 0.16 г (0.6 ммоль) соединения **8**, 0.4 г (0.6 ммоль) динитрила малоновой кислоты и 0.01 г (0.25 ммоль) NaOH в 10 мл этанола (контроль ТСХ). Остаток после отгонки этанола кристаллизуют из этилацетата. Получают 0.04 г (15%) соединения **9**. Желтые кристаллы, т. пл. 125–126 °С, R_f 0.52 (Alufol, этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (N–CH=CH₂), 2200 (CN), 3210 (NH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 [M]⁺ (1), 361 (100), 333 (15), 42 (12). Найдено, %: С 66.85; Н 6.08; N 22.01. М⁺ 376. С₂₁Н₂₄Н₆О. Вычислено, %: С 67.02; Н 6.38; N 22.34. М 376.

N,N'-Бис(1-винил-4,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-2-илметил)гидразин (10). Кипятят 0.5 ч раствор 0.2 г (0.75 ммоль) соединения **8** и 0.056 г (1.1 ммоль) гидразингидрата в 14 мл метанола (контроль ТСХ). Метанол отгоняют, прибавляют 20 мл воды и экстрагируют эфиром (4 × 30 мл). Экстракт сушат MgSO₄. Остаток после отгонки эфира кристаллизуют из смеси гептана с этилацетатом. Получают 0.12 г (75%) соединения **10**, желтые кристаллы, т. пл. 190–192 °С, R_f 0.45 (Alufol, этилацетат–гептан, 1 : 2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=N), 1637 (N–CH=CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 432 [M]⁺ (42), 417 (100), 241 (15), 216 (12), 201 (45), 200 (62), 186 (48), 173 (96), 159 (21), 158 (20), 157 (21), 144 (15), 132 (8), 131 (9), 130 (10), 42 (19). Найдено, %: С 71.92; Н 8.80; N 19.10. М⁺ 432. С₂₆Н₃₆Н₆. Вычислено, %: С 72.22; Н 8.33; N 19.44. М 432.

2-(2',2'-Дициановинил)-4,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (11). Раствор 0.15 г (0.56 ммоль) соединения **8** и 25 капель конц. HCl в 3 мл этанола выдерживают при 20 °С до окончания реакции (контроль ТСХ). Подщелачивают раствором соды до pH 8–9, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат MgSO₄. Остаток после отгонки хлороформа очищают на колонке (1.5 × 18 см). Элюент этилацетат–гептан, 1 : 2. Получают 0.03 г (21%) соединения **11**, белые кристаллы, т. пл. 122–123 °С, *R_f* 0.33 (Alufol, этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2310 (CN), 3250 (NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240 [M]⁺ (10), 225 (100), 223 (12), 209 (12), 197 (48), 182 (35), 112 (10), 42 (25), 41 (32), 40 (52). Найдено, %: С 70.32; Н 6.53; N 23.70. М⁺ 240. С₁₄Н₁₆Н₄. Вычислено, %: С 70.00; Н 6.67; N 23.33. М 240.

Исследования выполнены при поддержке РФФИ (грант № 02-03-32941).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *N-Винилпирролы*, Наука, Новосибирск, 1984.
2. А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, А. Э. Алиев, И. А. Стажарова, А. А. Сеницына, Е. А. Сахнова, *XTC*, 681 (1993).
3. Т. Н. Борисова, И. А. Стажарова, А. Э. Алиев, Н. С. Простаков, А. В. Варламов, *XTC*, 1375 (1991).
4. C. Altomare, L. Summo, S. Cellamare, A. V. Varlamov, L. G. Voskresenskii, T. N. Borisova, A. Carotti, *Bioorg. Chem. Lett.*, 581 (2000).
5. L. Fuentes, J. L. Soto, *An. Quim.*, 73, 1349 (1977).
6. Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, А. И. Михалева, Л. Н. Собенина, А. Н. Васильев, *XTC*, 1631 (1982).
7. А. Э. Алиев, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1988.

*Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru*

Поступило в редакцию 25.09.2002