

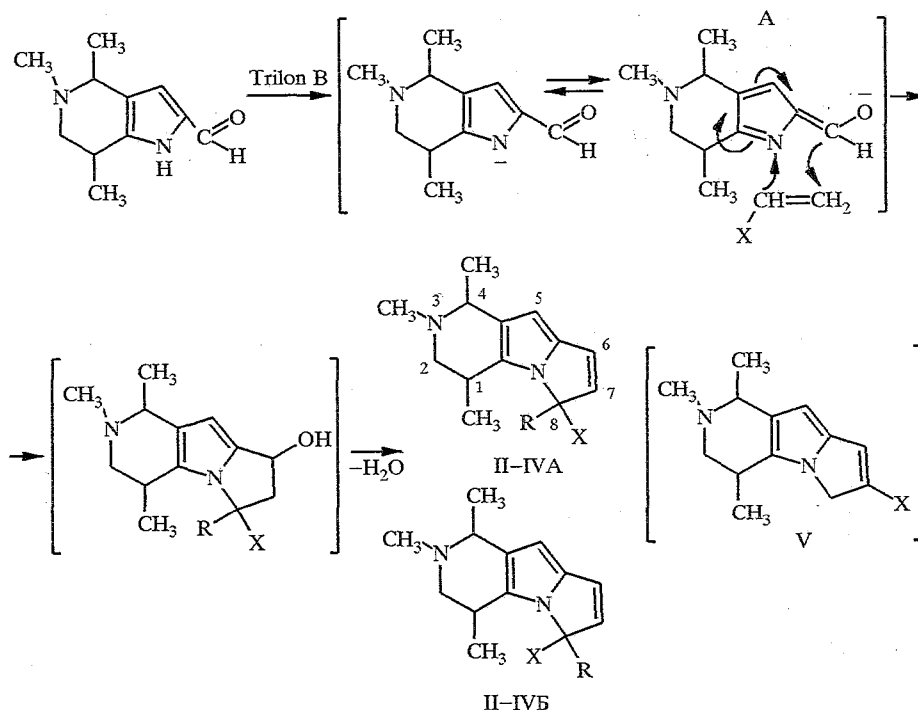
А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, С. Б. Барге,  
Л. Г. Воскресенский, А. И. Чернышев, Е. М. Семенова

**НЕОБЫЧНОЕ [3+2]ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ  
ПРОИЗВОДНЫХ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ  
К 7-ФОРМИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-4,5,7-ТРИМЕТИЛПИРРОЛО-  
[3,2-с]ПИРИДИНУ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ**

В результате [3+2]циклоприсоединения 2-формилзамещенного тетрагидро-  
пирроло[3,2-с]пиридина и акролеина, акрилонитрила и метилакрилата в присут-  
ствии трилона Б образуются 8-замещенные тетрагидропиридо[4,3-е]пирролизины.

Замещенные и гидрированные производные пирролизинов встречаются в виде алкалоидов и обладают высокой и разнообразной биологической активностью [1, 2]. (Например, митомицин С используется при лечении рака груди [3]). Один из методов построения 3Н-пирролизинового кольца базируется на  $\beta$ -R-этировании 2-формилзамещенных пирролов в условиях реакции Михаэля и последующей циклизации образовавшихся N- $\beta$ -R-этилзамещенных производных [4]. Этот метод мы планировали применить для построения новой гетероциклической системы тетрагидропиридо[4,3-е]пирролизина, используя синтезированный ранее 2-формил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридин [5].

Реакцию проводили при нагревании в бензоле в присутствии трилона Б акцепторами аниона служили акролеин, метилакрилат и акрилонитрил, взятые в двукратном мольном избытке. Во всех случаях обычные аддукты



II, III R = H; IV R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; II X = CHO; III X = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; IV X = CN

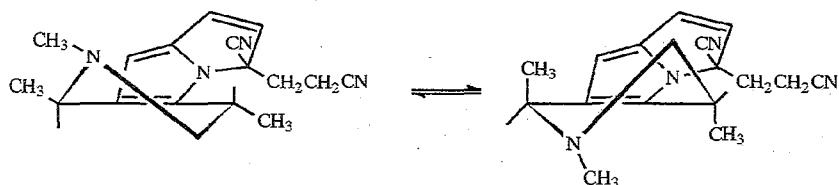
реакции Михаэля — N- $\beta$ -R-этильные производные — получены не были. Вместо них с выходом 12...20% выделены соединения, которым была приписана структура 8-замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-*e*]пирролизинов II—IV.

Если бы выделенные соединения являлись продуктами конденсации первоначальных аддуктов реакции Михаэля, то они должны были иметь структуру V, что противоречит спектрам ПМР, где в слабopольной части спектра в области 6,11...7,55 м. д. наблюдается по три сигнала протонов при двойных связях.

Таким образом, можно предположить, что в случае соединения I реакция протекает через анион со структурой азафульвена, который в результате [3+2]циклоприсоединения производных акриловой кислоты превращается в гидроксизамещенный дигидропирролизин, дегидратация которого приводит к образованию соединений II—IV. В случае акрилонитрила реакция не останавливается на образовании 8-цианозамещенного пиридо[4,3-*e*]пирролизина, который подвергается дальнейшему  $\beta$ -цианэтилированию по положению C(8) с образованием геометрических изомеров IVA и IVB, что связано, по-видимому, с высоким электроноакцепторным эффектом группы CN. Соединения IVA и IVB выделены в индивидуальном виде. Продукты моноприсоединения (R = H, X = CN), по данным хромато-масс-спектрометрии, отсутствуют. В ИК спектрах соединений II—IV наблюдаются полосы поглощения, характерные для колебаний соответствующих функциональных групп, 1660  $\text{cm}^{-1}$  — C=O в соединении II, 1710  $\text{cm}^{-1}$  — COOMe в соединении III, 2210  $\text{cm}^{-1}$  — CN в соединениях IVA и IVB. Кетоенольная таутомерия обуславливает присутствие в ИК спектре 8-формилзамещенного соединения II полосы связанной группы OH при 3470  $\text{cm}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений II—IV (таблица) наблюдаются сигналы всех протонов, присутствующих в молекулах; сигналы протонов NH отсутствуют. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуются наличием в области 6,11...7,55 м. д. трех сигналов, соответствующих протонам 5-Н...7-Н пирролизиновых фрагментов молекул. В спектрах соединений II и III в области 3,8...4,0 м. д. наблюдается по два синглетных сигнала равной интенсивности, соответствующих протонам 8-Н суммарной интегральной интенсивности 1Н. Это указывает на образование соединений II и III в виде геометрических изомеров по расположению 8-R и 1-CH<sub>3</sub> в соотношении 1 : 1. Сигналы протонов 8-Н в 3Н-пирролизинах расположены в области 3...4 м. д., а протонов 6-Н и 7-Н — в области 6...7 м. д. [6]. Наличие большой по величине (11,3 Гц) вицинальной КССВ между протоном 1-Н и одним из 2-Н свидетельствует о псевдоаксиальной ориентации 1-Н, а следовательно, о псевдоэкваториальном расположении группы 1-CH<sub>3</sub>. Отсутствие дальнейшей КССВ  $^4J_{4\text{H},2\text{H}}$  указывает на экваториальную ориентацию группы 4-CH<sub>3</sub>.

Сопоставление спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изомеров IVA и IVB указывает на существенные различия химических сдвигов соответствующих протонов 1-Н, 2-Н, 4-Н, 1-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub> пиперидинового кольца и метиленовых протонов  $\beta$ -цианэтильного фрагмента. Заметно различаются и вицинальные КССВ между протонами 1-Н и 2-Н. В спектре соединения IVB отсутствует большая КССВ, характерная для аксиально-аксиального расположения



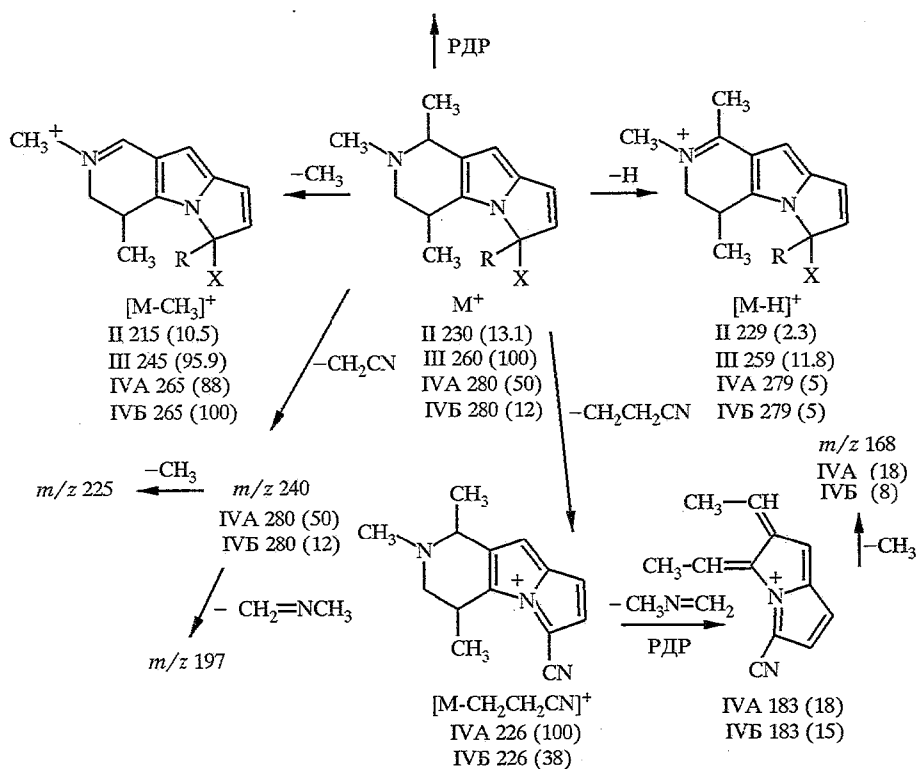
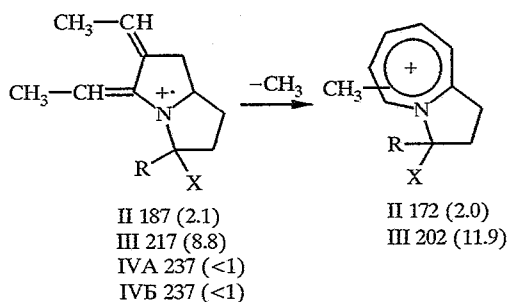
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений II, III, IVA, IVB в  $\text{CDCl}_3$ 

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $\nu$ , Гц)											
	1- $\text{H}_a$	2- $\text{H}_a$	2- $\text{H}_e$	4- $\text{H}_a$	5- $\text{H}$	6- $\text{H}$	7- $\text{H}$	8- $\text{H}$	1- $\text{CH}_3$	3- $\text{CH}_3$	4- $\text{CH}_3$	8-R
II	1,77 д. д. к $J_{1a2a} = 11,3$ $J_{1a2e} = 3,7$ $J_{1a1-\text{Me}} = 6,7$	2,26 д. д. $J_{1a2a} = 11,3$ $J_{2a2e} = 12,5$	2,88 д. д. $J_{1a2e} = 3,7$ $J_{2a2e} = 12,5$	2,94 к $J_{4a4-\text{Me}} = 6,7$	6,33 с	6,26 д $J_{67} = 0,9$	7,55 д $J_{67} = 0,9$	3,96 с 3,94 с	1,27 д $J_{1a1-\text{Me}} = 6,7$	2,35 с	1,42 д $J_{4a4-\text{Me}} = 6,7$	9,71 с
III	1,73 д. д. к $J_{1a2a} = 11,3$ $J_{1a2e} = 3,7$ $J_{1a1-\text{Me}} = 3,7$	2,23 д. д. $J_{1a2a} = 11,3$ $J_{2a2e} = 12,5$	2,85 д. д. $J_{1a2e} = 3,7$ $J_{2a2e} = 12,5$	2,92 к $J_{4a4-\text{Me}} = 6,7$	6,29 с	6,24 д $J_{67} = 0,9$	7,57 д $J_{67} = 0,9$	3,91 с 3,94 с	1,26 д $J_{1a1-\text{Me}} = 6,7$	2,34 с	1,44 д $J_{4a4-\text{Me}} = 6,7$	3,8 с
IVA	1,91 д. д. к $J_{1a2a} = 11,9$ $J_{1a2e} = 4,0$ $J_{1a1-\text{Me}} = 7,0$	2,38 д. д. $J_{1a2a} = 1,9$ $J_{2a2e} = 12,8$	2,80 д. д. $J_{1a2e} = 4,0$ $J_{2a2e} = 12,8$	2,96 к $J_{4a4-\text{Me}} = 6,4$	6,40 с	6,21 д $J_{67} = 0,9$	7,30 д $J_{67} = 0,9$	—	1,12 д $J_{1a1-\text{Me}} = 7,0$	2,34 с	1,43 д $J_{4a4-\text{Me}} = 6,4$	$\text{CH}_a\text{H}_a\text{CH}_b\text{H}_c\text{CN}$ 1,53 (м, $\text{H}_a$ ) 2,09 (м, $\text{H}_b$ ) 2,38 (м, $\text{H}_c$ )
IVB	2,30 т. к $J_{12} = 5,2$ $J_{11-\text{Me}} = 7,0$	2,15 д. д. $J_{12} = 5,2$ $J_{22} = 12,8$	2,98 д. д. $J_{12} = 5,2$ $J_{22} = 12,8$	3,61 к $J_{44-\text{Me}} = 6,7$	6,37 с	6,11 д $J_{67} = 0,9$	7,17 д $J_{67} = 0,9$	—	0,53 д $J_{11} = 7,0$	2,33 с	1,27 т $J_{44-\text{Me}} = 6,7$	$\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_c\text{H}_d\text{CN}$ 1,32 (м, $\text{H}_a$ ) 1,82 (м, $\text{H}_b$ ) 2,13 (м, $\text{H}_c$ ) 2,90 (м, $\text{H}_d$ )

протонов 1-Н и одного из 2-Н. Константы взаимодействия протона 1-Н с обоими протонами 2-Н равны и составляют  $^3J_{12} = 5,2$  Гц. На основании приведенных фактов можно предположить, что в соединении IVБ объемная  $\beta$ -цианэтильная и 1-CH<sub>3</sub> группы имеют *цис*-расположение, что в результате стерических взаимодействий приводит к деформации тетрагидропиридинового кольца. Для соединения IVБ нельзя исключить и быструю динамическую инверсию пиперидинового цикла с участием конформера с псевдоаксиальным расположением метильных групп 1-CH<sub>3</sub> и 4-CH<sub>3</sub>.

Наличие такого процесса может объяснить значения вицинальных КССВ между протонами 1-Н и 2-Н в спектре соединения IVБ.

Структуры синтезированных соединений II—IV и исключение структуры V подтверждаются данными спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C на примере спектра соединения IVБ. В слабом поле спектра ЯМР <sup>13</sup>C этого изомера в области 95...150 м. д., характерной для углеродов в *sp*<sup>2</sup>-гибридизации, присутствуют три дублетных сигнала метиновых углеродов С(5), С(6), С(7) с КССВ  $^1J_{CH} = 170...195$  Гц и три синглета четвертичных углеродов С(9а), С(4а), С(5а). При 71,34 м. д. регистрируется синглетный сигнал углерода С(8). Характерным для спектра ЯМР <sup>13</sup>C изомера IVБ является необычно



низкое значение химического сдвига 11,57 м. д. триплетного сигнала с КССВ  $^1J_{\text{СН}} = 133,7$  Гц одного из метиленовых углеродов  $\beta$ -цианэтиленового фрагмента. Этот факт свидетельствует о стерических взаимодействиях метильной 1- $\text{CH}_3$  и 8- $\beta$ -цианэтильной групп.

Структура соединений II—IV хорошо согласуется с их фрагментацией под действием электронного удара. В их масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие брутто-формулам. Основные каналы распада иона  $\text{M}^+$  аналогичны таковым для тетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов [7]. Фрагментация молекулярных ионов характеризуется элиминированием группы  $\text{CH}_3$  или водорода из положения 4 с образованием фрагментных ионов  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  и  $[\text{M}-\text{H}]^+$ , которые далее ароматизируются, отщепляя водород или метил. Для соединений II и III наблюдается характерный для тетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов ретродиеновый распад с элиминированием группы  $\text{CH}_3\text{N}=\text{CH}_2$ . Ретродиеновый распад изомеров IVA и IVB происходит на втором этапе фрагментации из ионов  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}]^+$ . Дальнейший распад ионов  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{N}=\text{CH}_2]^+$  и  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}-, \text{CH}_3\text{N}=\text{CH}_2]^+$  характеризуется элиминированием метила или водорода. Наличие функциональных групп в положении 8 соединений II и III обуславливает появление характеристичных каналов распада их ионов  $\text{M}^+$ . Для соединения II это выброс  $\text{CO}$  и  $\text{CHO}$  с образованием высокоинтенсивных фрагментных ионов с  $m/z$  202(100) и 201(80), а для соединения III — отщепление  $\text{CH}_3\text{O}$  и  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  с образованием ионов  $m/z$  229(9) и 201(50). Для распада иона  $\text{M}^+$  соединений IVA и IVB характерно также элиминирование фрагмента  $\text{CH}_2\text{CN}$  с образованием иона с  $m/z$  240. Этот фрагментный ион далее отщепляет группу  $\text{CH}_3$  или подвергается ретродиеновому распаду. В общем фрагментация соединений IVA и IVB характеризуется одинаковыми каналами распада, различия наблюдаются только в интенсивностях соответствующих ионов. Это однозначно подтверждает, что рассматриваемые соединения являются изомерами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры получены на приборах MX-1303 и Kratos MS-2SFR, снабженных прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали для 2% ( $^1\text{H}$ ) и 5% ( $^{13}\text{C}$ ) растворов синтезированных веществ в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометре Bruker WM-400 при частотах 400 ( $^1\text{H}$ ) и 100,58 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц при 20 °С. Для флеш-хроматографии использовали оксид алюминия марки LS 5/40 (Хемапол), для ТСХ — пластины с закрепленным слоем оксида алюминия марки Alufol. Проявление парами иода.

8-Формил-1,2,3,4-тетрагидро-1,3,4-триметилпирrido[4,3-*e*]пирролизин (II). В нагретый до 45 °С абсолютный бензол (20 мл) в течение 0,5 ч барботируют аргон, добавляют раствор 0,34 г (18 ммоль) формильного производного I в 5 мл абсолютного бензола и 5 капель трилона Б, а через 10 мин 0,21 г (37 ммоль) акролеина. Выдерживают при 45 °С 9 ч (контроль ТСХ). Бензол отгоняют в вакууме, приливают 10 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Сушат сульфатом магния. Остаток (0,48 г) после отгонки эфира кристаллизуют из смеси гептана с этилацетатом. Получают 0,08 г (20%) соединения II. Желтые кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  118...120 °С.  $R_f$  0,8 (этанол—этилацетат, 1 : 20). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 230 ( $\text{M}^+$ , 13,1), 229(2,3), 215(10,5), 187(2,1), 177(4,3), 172(2,7), 141(10,1), 123(3,6), 122(5,0), 119(7,4), 108(8,2), 86(68), 84(100), 78(28,8), 63(28,8), 43(65). Найдено, %: С 72,81; Н 8,01; N 12,26.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 73,04; Н 7,82; N 12,17.

8-Метоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-1,3,4-триметилпирrido[4,3-*e*]пирролизин (III). По аналогичной методике из 0,4 г (21 ммоль) соединения I и 0,38 г (44 ммоль) метилметакрилата при 70 °С (4 ч) в присутствии 5 капель трилона Б получают 0,07 г (13%) соединения III. Белые кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  135...139 °С (гексан с этилацетатом, с разл.).  $R_f$  0,8 (этилацетат—гексан, 1 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 260 ( $\text{M}^+$ , 100), 259(41,8), 245(95,9), 229(11,8), 217(8,8), 202(11,9), 130(18,2), 122(29,4), 108(29,4), 107(17,6). Найдено, %: С 69,04; Н 7,65; N 11,06.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69,23; Н 7,63; N 10,76.

8-Циано-8- $\beta$ -цианоэтил-1,2,3,4-тетрагидро-1,3,4-триметилпиридо-[4,3-*e*]пирролизин (IV). Аналогично из 0,4 г (21 ммоль) соединения I и 0,3 г (51 ммоль) акрилонитрила при 80 °С в присутствии трилона Б получают 0,48 г реакционной массы, которую разделяют флеш-хроматографией на оксиде алюминия ( $H = 3,5$  см,  $d = 4,5$  см). Смесью этилацетата с гексаном (1 : 5) элюируют 0,04 г (6%) соединения IVБ. Белые кристаллы,  $T_{пл}$  159...160 °С (из смеси гексана с этилацетатом).  $R_f$  0,6 (этилацетат—гексан, 1 : 4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 280 ( $M^+$ , 11), 279(3), 279(3), 265(100), 240(5), 226(38), 225(5), 224(13), 197(5), 196(8), 195(8), 183(15), 182(13), 169(7), 168(8), 167(7), 42(11). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>) (мультиплетность,  $^1J_{CH}$ , Гц): 148,2 (с, C(5a)), 139,9 (с, C(1a)), 96,67 (с, C(4a)), 121,47 (д, 192, C(7)), 117,56 (д, 174, C(5)), 100,96 (д, 180, C(6)), 118,35, 116,65 (с, с, 2C  $\equiv$  N), 71,34 (с, C(8)), 57,88 (д, 141, C(4)), 55,47 (т, 134, C(2)), 41,79 (к, 134, CH<sub>3</sub>N(3)), 38,49 (д, 132, C(1)), 15,23, 14,20 (к. к., 128, 126, CH<sub>3</sub>C(4), CH<sub>3</sub>C(1)), 11,57, 35,82 м. д. (т, 134, 135, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN). Найдено, %: С 72,66; Н 7,53; N 21,0. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 72,86; Н 7,14; N 20,0.

Затем смесью этилацетата с гексаном (3 : 1) вымывают 0,03 г (5%) соединения IVА. Белые кристаллы,  $T_{пл}$  149...150 °С.  $R_f$  0,2 (этилацетат—гексан, 1 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 280 ( $M^+$ , 50), 279(5), 265(88), 240(20), 226(100), 225(8), 210(15), 197(9), 196(13), 183(18), 182(11), 176(18), 169(15), 168(11), 167(13), 166(20), 42(15). Найдено, %: С 72,44; Н 7,49; N 20,77. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 72,86; Н 7,14; N 20,0.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК РФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-15).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huxtable R. // Trends Pharmacol. Sci. — 1980. — N 1. — P. 299.
2. Pedersen E. // Phytochemistry. — 1975. — N 14. — P. 2089.
3. Holl G., Sugden J. K., Waghela M. B. // Synthesis. — 1987. — N 1. — P. 10.
4. Carelli V., Cardellini M., Morlacchi F. // Ann. chim. — 1963. — Vol. 53. — P. 309.
5. Борисова Т. Н., Варламов А. В., Сергеева Н. Д., Солдатенков А. Т., Зволинский О. В., Астахов А. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 973.
6. Okamura W. H., Katz T. I. // Tetrahedron. — 1967. — Vol. 23. — P. 2941.
7. Стащенко Е. Е., Захаров П. И., Борисова Т. Н., Варламов А. В., Субботин Б. С., Простаков Н. С. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 212.

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117923  
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 16.01.98