

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

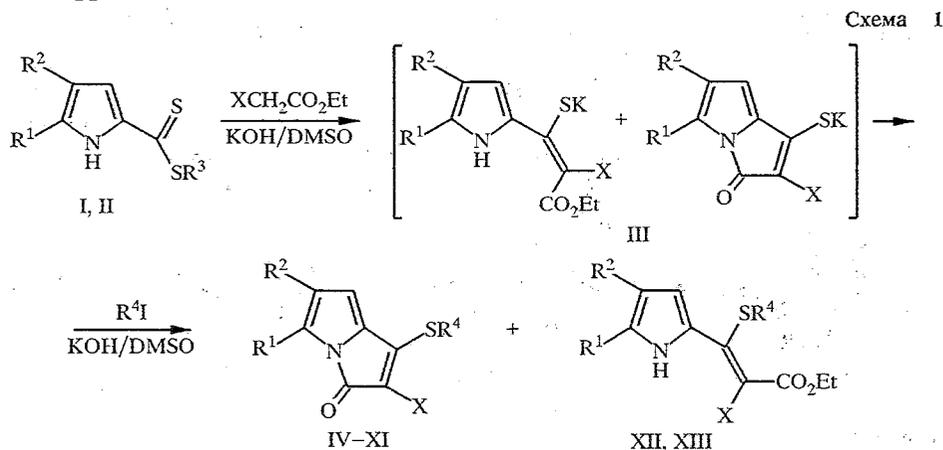
3Н-ПИРРОЛИЗИН-3-ОНЫ

Конденсацией пиррол-2-дитиокарбоксилатов с СН-кислотами, содержащими сложнэфирные 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-цианоэтенил)пирролы относительно устойчивы в системе КОН—ДМСО и практически не подвергаются ожидаемому внутримолекулярному аннелированию, приводящему к 3-имино-3Н-пирролизинам.

В отличие от 2-цианоэтенилпирролов 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].

Изучение этой реакции, установление границ ее применимости и селективности, с нашей точки зрения, является целесообразным, поскольку она открывает возможности синтеза новых функционально замещенных 3Н-пирролизин-3-онов.



IR¹, R² = (CH₂)₄, R³ = Et; II R¹ = Ph, R² = H, R³ = Et; IV R¹, R² = (CH₂)₄, R⁴ = Et, X = CN;
 V R¹, R² = (CH₂)₄, R⁴ = Et, X = COMe; VI R¹, R² = (CH₂)₄, R⁴ = Et, X = CO₂Et; VII R¹, R² = (CH₂)₄,
 R⁴ = Bu, X = CO₂Et; VIII R¹, R² = (CH₂)₄, R⁴ = CH₂CH=CH₂, X = CO₂Et; IX R¹ = Ph, R² = H,
 R⁴ = Et, X = CN; X R¹ = Ph, R² = H, R⁴ = Et, X = COMe; XI R¹ = Ph, R² = H, R⁴ = Et,
 X = CO₂Et; XII R¹, R² = (CH₂)₄, R⁴ = Et, X = CN; XIII R¹ = Ph, R² = H, R⁴ = Et, X = CN

Реакцию проводили при нагревании (100...110 °С, 1,5 ч) пиррол-2-дитиокарбоксилатов I, II с анионами СН-кислот, полученных из метилоактивных сложных эфиров при обработке системой КОН—ДМСО (комнатная температура, 0,5 ч). Алкилирование промежуточных тиолятов алкилгалогенидами протекает при комнатной температуре.

Все три последовательные реакции — генерирование аниона СН-кислоты, взаимодействие последнего с пиррол-2-дитиокарбоксилатом I, II и

алкилирование промежуточных тиолятов III осуществляется как одnoreакторный процесс.

Ранее мы сообщали [1—3], что при конденсации этилового эфира 4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-дитиокарбонной кислоты (I) с цианоацетатом и последующим этилированием EtI наряду с соответствующим 3Н-пирролизин-3-оном IV был выделен 2-(1-этилтио-2-карбэтокси-2-цианозетенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндол (XII). Также установлено, что при конденсации пиррола II в этих же условиях в качестве единственного продукта реакции (выход 62%) образуется 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 единственными продуктами реакции являются соответствующие 3Н-пирролизин-3-оны V, VI и X, XI. При изучении этой реакции мы обнаружили, что ацетоуксусный эфир очень легко гидролизуется в системе KOH—DMCO, поэтому для достижения устойчивого выхода 3Н-пирролизин-3-онов с ацетильной группой V и X необходимо использовать обезвоженные DMCO и KOH 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 также 3Н-пирролизин-3-он с этилтиогруппой VI, что можно объяснить 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 анионы R^3S^- (схема 3).

Схема 2

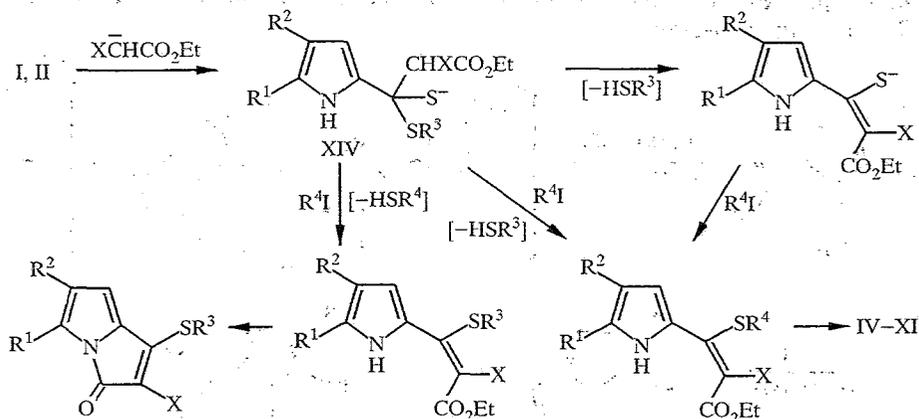
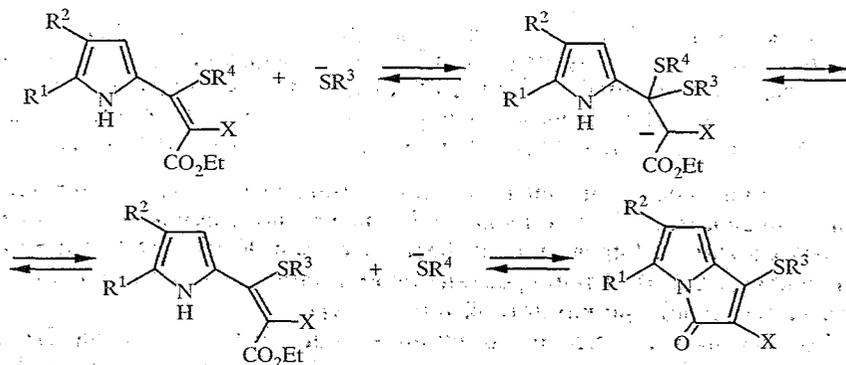


Схема 3



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].

Таблица I

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

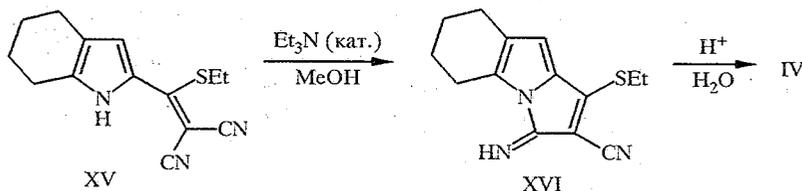
Соединение	$T_{пл.}^{\circ} C$	ИК спектры, cm^{-1} (KBr)	Спектры ПМР ($CDCl_3$, δ ; м. д.)	Выход, %
IV	163...164	1730 (CO), 2200 (CN)	6,25 (1H, с, Н-3), 3,43 (2H, кв, SCH ₂), 1,48 (3H, т, Me), 1,74, 2,40, 2,72 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	61
V	142...143	1700 (COMe), 1720 (CO)	6,22 (1H, с, Н-3), 3,07 (2H, кв, SCH ₂), 2,45 (3H, с, CH ₃ CO), 1,40 (3H, т, Me), 1,73, 2,45, 2,73 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	62
VI	105...106	1660 (CO ₂ Et ₃), 1720 (CO)	6,26 (1H, с, Н-3), 4,25 (2H, кв, CO ₂ Me), 3,17 (2H, кв, SCH ₂), 1,40 (3H, т, Me), 1,24 (3H, т, Me), 1,72, 2,40, 2,72 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	75
VII	160...161	1660 (CO ₂ Bu), 1720 (CO)	6,26 (1H, с, Н-3), 4,32 (2H, кв, OCH ₂), 3,17 (2H, кв, SCH ₂), 1,36 (3H, т, MeCH ₂ S), 0,98 (3H, т, Me), 1,77, 2,43, 2,72 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	59
VIII	139...140	1665 (CO ₂ Allyl), 1725 (CO)	6,26 (1H, с, Н-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, Me), 1,75, 2,39, 2,74 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	51
IX	132...133	2200 (CN), 1730 (CO)	7,38...7,82 (5H, м, Ph), 6,51 (1H, д, Н-4), 6,40 (1H, д, Н-3), 3,48 (2H, кв, SCH ₂), 1,50 (3H, т, Me)	62
X	178	1730 (CO), 1730 (CO)	7,39...7,74 (5H, м, Ph), 6,58 (1H, д, Н-4), 6,38 (1H, д, Н-3), 3,22 (2H, кв, SCH ₂), 2,46 (3H, с, MeCO), 1,46 (3H, т, CH ₃)	48
XI	128	1660 (CO ₂ Et), 1725 (CO)	7,35...7,83 (5H, м, Ph), 6,53 (1H, д, Н-4), 6,34 (1H, д, Н-3), 4,32 (2H, кв, OCH ₂), 3,25 (2H, кв, SCH ₂), 1,46 (3H, т, Me), 1,36 (5H, т, MeCH ₂)	68
XV	152...153	1630 (C=N), 2195 (CN), 3250 (NH)	6,15 (1H, с, Н-3), 3,31 (2H, кв, CH ₂), 1,40 (3H, т, Me), 1,75, 2,41, 2,64 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	70
XVII	171...172	1720 (CO), 2200 (CN)	6,22 (1H, с, Н-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	111...112	1720 (CO), 1720 (CO)	6,16 (1H, с, Н-3), 4,25 (2H, кв, OCH ₂), 1,34 (3H, т, Me), 1,74, 3,71 (10H, м, CH ₂ пиперидинового кольца), 1,74, 2,44, 2,82 (8H, м, CH ₂ циклогексанового кольца)	91
XIX	186...187	1712 (CO), 2190 (CN)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, Н-4), 6,40 (1H, д, Н-3), 4,10, 3,80 (4H, м, NCH ₂ пиперидинового кольца), 1,86 (6H, м, CH ₂ пиперидинового кольца)	92
XX	153...154	1705 (CO), 1710 (COCH ₃)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, Н-4), 6,38 (1H, д, Н-3), 3,75, 1,80 (10H, м, CH ₂ пиперидинового кольца), 2,45 (3H, с, CH ₃ CO)	94
XXI	152	1660 (CO ₂ Et), 1720 (CO)	7,35...7,80 (5H, м, Ph), 6,46 (1H, д, Н-4), 6,38 (1H, д, Н-3), 4,25 (2H, кв, OCH ₂), 3,78, 1,78 (10H, м, CH ₂ пиперидинового кольца), 1,32 (3H, т, Me)	94

3Н-Пирролизин-3-оны IV—XI представляют собой ярко окрашенные (вишневые, фиолетовые) кристаллы, выход и физико-химические характеристики которых приведены в табл. 1. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии (табл. 1).

Так, спектры ЯМР ^1H 2-(1-алкилтио-2-цианоэтинил)пирролов [I] и 3Н-пирролизин-3-онов IV—XI существенно различаются. 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, он в данном случае испытывает большее экранирование, что вызывает уменьшение его химического сдвига примерно на 1 м. д. Протоны циклогексанового кольца при атомах $\text{C}(5)$ и $\text{C}(8)$ в спектрах 2-цианоэтинилпирролов образуют неразрешенный мультиплет в области 2,60...2,65 м. д., в спектрах же соединений IV—XI эти метиленовые группы различимы.

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), пирролизинового кольца ($\text{C}(1)$ — 160,5 и $\text{C}(2)$ — 91,94...108,52 м. д.).

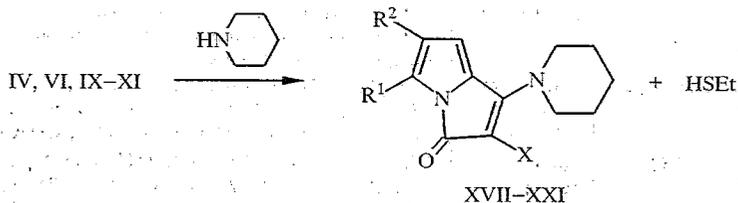
В ИК спектрах 3Н-пирролизин-3-онов исчезают полосы поглощения в области 3255...3440 (NH пиррольного кольца) и 1673 (ν_{CO} сложноэфирной группы) и появляется полоса поглощения при 1720 cm^{-1} , отвечающая колебаниям карбонильной группы. В соединениях VI и XI присутствуют полосы поглощения сложноэфирной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



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 таковым для соединения IV, полученного конденсацией пиррола I с цианоацетатом.

Ранее мы упоминали [6], что 3-имино-3Н-пирролизинны способны к обмену алкилтиогруппы на аминогруппу при кипячении в метаноле в течение 4 ч. Как выяснилось, в 3Н-пирролизин-3-онах такой обмен протекает значительно легче: 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.



XVII R¹, R² = (CH₂)₄, X = CN; XVIII R¹, R² = (CH₂)₄, X = CO₂Et; XIX R¹ = Ph, R² = H, X = CN;
XX R¹ = Ph, R² = H, X = COMe; XXI R¹ = Ph, R² = H, X = CO₂Et

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры пирролизинов сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Jeol FX 90 Q (100 МГц), растворитель CDCl_3 , 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 (табл. 2).

1-Алкил-3Н-пирролизин-3-оны IV—XI. (Типовая методика). Перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч 15 ммоль КОН, 15 ммоль метиленоактивного эфира (ацетоуксусный эфир используется 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 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[c]-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 2 ч, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 0,36 г (71%) пирролизина, $T_{\text{пл}}$ 152...153° С.

1-Этилтио-2-циано-4,5,6,7-тетрагидроциклогекса[c]-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%, $T_{\text{пл}}$ 162...163 °С).

Таблица 2

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			
		C	H	N	S
IV	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}$	<u>64,8</u>	<u>5,5</u>	<u>10,3</u>	<u>12,4</u>
		64,8	5,5	10,3	12,4
V	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NSO}_2$	<u>64,5</u>	<u>5,9</u>	<u>5,5</u>	<u>11,9</u>
		64,5	6,2	5,1	11,6
VI	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NSO}_3$	<u>62,6</u>	<u>6,3</u>	<u>4,6</u>	<u>10,9</u>
		62,9	6,2	4,6	10,5
VII	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NSO}_3$	<u>64,2</u>	<u>6,8</u>	<u>4,2</u>	<u>9,8</u>
		64,9	6,9	4,2	9,6
VIII	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NSO}_3$	<u>64,0</u>	<u>5,9</u>	<u>4,0</u>	<u>10,2</u>
		64,4	6,0	4,4	10,1
IX	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}$	<u>68,3</u>	<u>4,5</u>	<u>10,1</u>	<u>11,2</u>
		68,6	4,3	10,0	11,4
X	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NSO}_2$	<u>69,1</u>	<u>5,0</u>	<u>4,8</u>	<u>10,5</u>
		68,7	5,1	4,7	10,8
XI	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NSO}_3$	<u>65,7</u>	<u>5,0</u>	<u>4,3</u>	<u>9,6</u>
		66,1	5,2	4,3	9,8
XV	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	<u>65,5</u>	<u>5,8</u>	<u>16,1</u>	<u>12,2</u>
		65,4	4,6	16,3	12,4
XVII	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$	<u>73,0</u>	<u>6,9</u>	<u>14,2</u>	—
		72,6	6,8	14,9	—
XVIII	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>70,3</u>	<u>7,1</u>	<u>8,6</u>	—
		69,8	7,3	8,4	—
XIX	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	<u>75,2</u>	<u>5,6</u>	<u>13,9</u>	—
		74,8	5,6	14,1	—
XX	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>72,0</u>	<u>6,3</u>	<u>8,0</u>	—
		71,5	6,4	8,2	—
XXI	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>75,0</u>	<u>6,3</u>	<u>8,8</u>	—
		74,4	6,3	9,0	—

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. I).

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. Proceedings of the Sixteenth International 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. 418.

Иркутский институт органической химии
СО РАН, Иркутск 664033

Поступило в редакцию 5.05.95