

Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, А. В. Варламов

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ОКСИМОВ
3,5-ДИМЕТИЛ(1,3,5-ТРИМЕТИЛ)-2,6-ДИФЕНИЛПИПЕРИДИН-4-ОНОВ
И N-БЕНЗИЛПИРРОЛИДИН-3-ОНОВ С АЦЕТИЛЕНОМ
В СУПЕРОСНОВОЙ СРЕДЕ

Установлено, что при гетероциклизации оксима 3,5-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она с ацетиленом в суперосновной среде в промежуточном анионе со структурой 3Н-пиррола происходит миграция группы 3а-СН₃ на анионный атом азота, приводящая к образованию 4,5,6,7-тетрагидро-5,7-диметил-4,6-дифенилпирроло[3,2-с]пиридина. Образование N-аниона обуславливает ароматизацию тетрагидропиридинового кольца. Тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидины образуются в реакции Трофимова в результате расщепления промежуточного 3Н-пиррола по реакции ретро-Манниха.

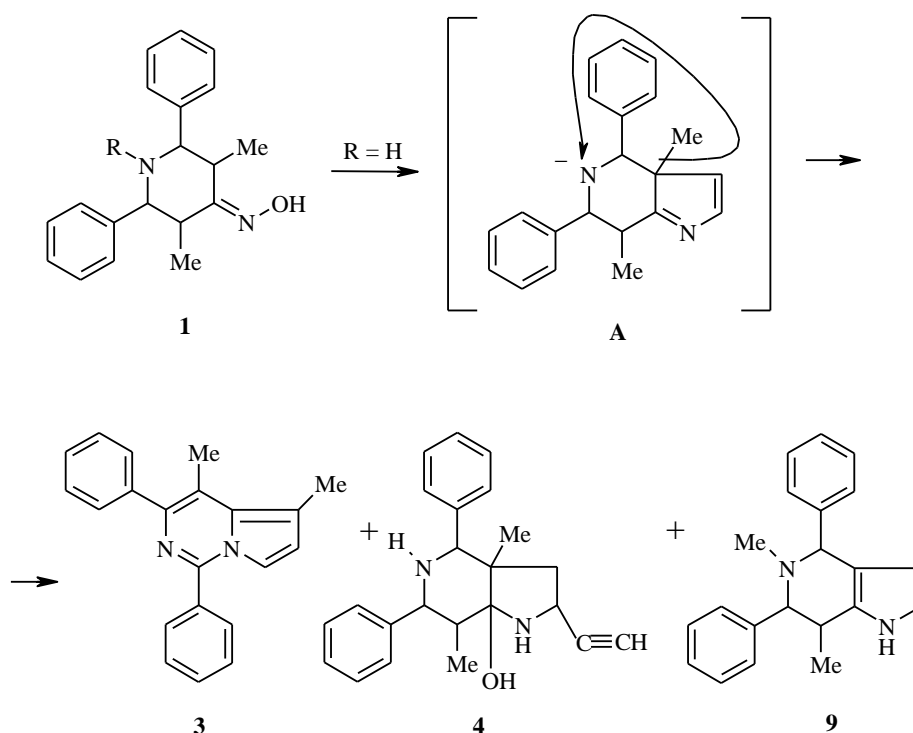
Ключевые слова: оксим, пиррол, пирролидин, тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин, гетероциклизация.

Гетероциклизация оксимов пиперидин-4-онов с ацетиленом в суперосновной среде (реакция Трофимова) позволила разработать препаративные методы получения 4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-с]пиридина [1] и 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидина [2] и начать систематическое изучение реакционной способности этих гетероциклических структур, содержащих два фармакофорных цикла [3–6]. Между тем многие аспекты реакции Трофимова в ряду азотсодержащих циклических кетонов остаются невыясненными. В частности, не изучено влияние на протекание реакции Трофимова величины цикла гетероциклического кетона, взаимного расположения атома азота и оксимной группировки. Неясным остается и химизм образования в условиях реакции Трофимова тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидинов.

При гетероциклизации 3,5-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (**1**) в присутствии КОН основной ожидаемый продукт гетероциклизации – 1,2,3,4-тетрагидро-4,5-диметил-1,3-дифенилпирроло[1,2-с]пиримидин (**2**) выделен не был [7]. В зависимости от условий проведения реакций получали либо 4,5-диметил-1,3-дифенилпирроло[1,2-с]пиримидин (**3**), продукт ароматизации соединения **2** (атм. давление, 90–95 °С), либо 3а,7-диметил-4,6-дифенил-2-этинил-7а-гидроксипергидропирроло[3,2-с]пиридин (**4**) в виде смеси четырех изомеров по взаимному расположению 3а-СН₃ и 2-этинильных групп и по сочетанию пиперидинового и пирролидинового циклов (автоклав, 80–90 °С).

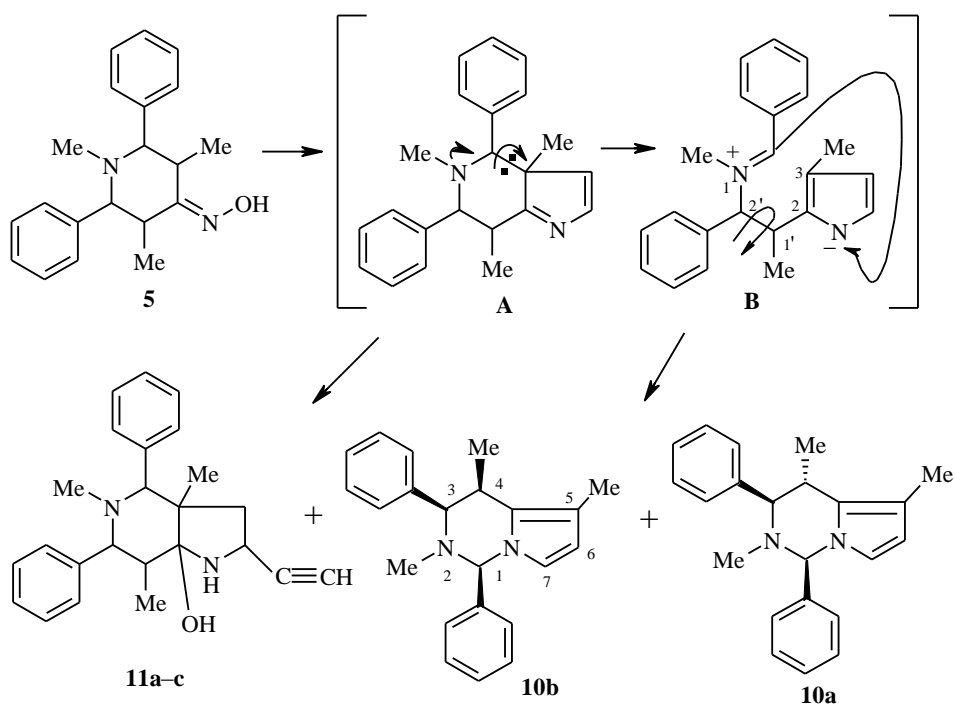
В настоящем сообщении обобщены результаты работ по изучению гетероциклизации с ацетиленом оксима **1** при 70 °С, оксима 1,3,5-триметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (**5**) и оксимов 1-бензил- (**6**), 1-бензил-2-метил- (**7**) и 1-бензил-4-метилпирролидин-3-онов (**8**). Необходимые для выполнения этой работы пирролидин-3-оны синтезированы внутримолекулярной конденсацией эфиров соответствующих 3-бензиламиногексан-1,6-дикарбоновых кислот в условиях реакции Дикмана [8].

Нами установлено, что при гетероциклизации оксима **1** в системе RbOH–DMCO ожидаемый тетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидин **2** при 70 °С ароматизируется до пирроло[1,2-*c*]пиримидина **3** [9], присутствие которого показано с помощью ТСХ. Кроме того, в этих условиях в промежуточном соединении со структурой 3Н-пиррола (**A**) происходит миграция метильной группы из положения 3а к анионному атому азота, в результате чего образуется 4,5,6,7-тетрагидро-5,7-диметил-4,6-дифенилпирроло[3,2-*c*]пиридин (**9**), идентичный полученному ранее при гетероциклизации оксима 1,3-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она [9]. При хроматографическом разделении реакционной массы были выделены также изомеры тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридина **4** – один в индивидуальном виде, а три других в виде смеси, анализ которой проведен с помощью хромато-масс-спектрометрии.



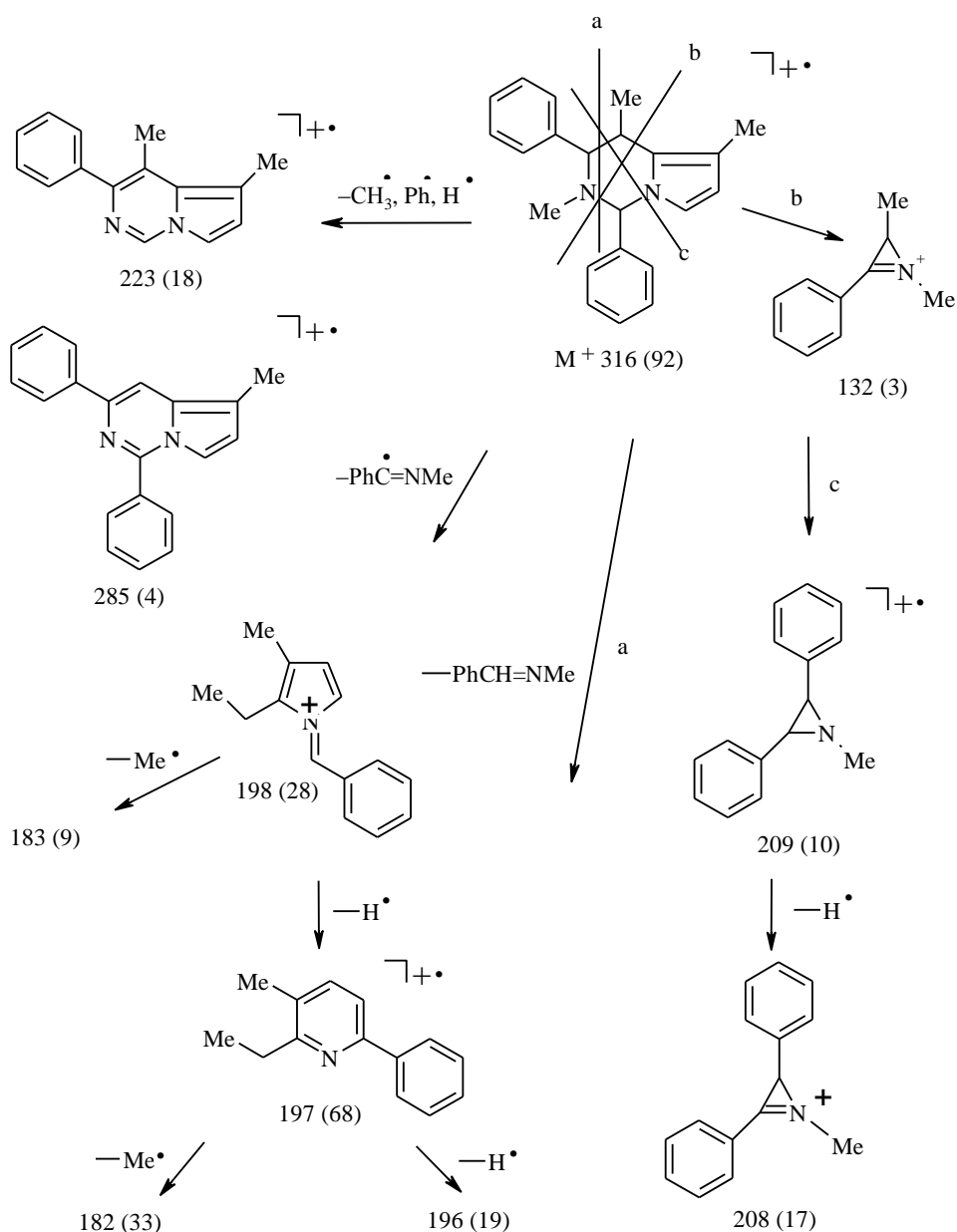
Логично было предположить, что ароматизация ожидаемого тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидина **2** в суперосновной среде также протекает через образование аниона с зарядом на азоте тетрагидропиримидинового фрагмента. Чтобы проверить это предположение, мы изучили гетероциклизацию оксима пентазамещенного пиперидин-4-она **5** в тех же условиях, что и оксима **1**.

По данным хромато-масс-спектрометрии, в полученной реакционной смеси содержится 21 соединение, среди которых 1,3,5-триметил-2,6-дифенилпиперидин-4-он (28%), тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин **10** (16%), три изомера пергидропирроло[3,2-с]пиридина **11** (16%). Продукт ароматизации соединения **10** – пирролопиримидин **3** – в реакционной смеси отсутствовал.



Хроматографически из реакционной смеси были выделены смесь изомерных тетрагидропирролопиримидинов **10a** и **10b** и индивидуальный изомер **10b**, имеющий псевдоэкваториальное расположение заместителей в тетрагидропиримидиновом фрагменте. Это следует из величины КССВ $^3J_{3,4} = 10.1$ Гц. В спектре ЯМР ^1H соединения **10b** наблюдаются сигналы всех протонов, имеющих в молекуле, с соответствующими КССВ. Сигнал протона 1-Н представляет собой синглет с δ 5.01, сигнал протона 3-Н – дублет с δ 3.31, а сигнал протона 4-Н – мультиплет при δ 3.15 м. д. Анализ спектра ЯМР ^1H смеси изомеров **10a** и **10b** показывает, что у обоих изомеров химические сдвиги протонов пиррольного фрагмента и N-CH₃ совпадают. Сигналы протонов 1-, 3- и 4-Н в спектре изомера **10a** имеют ту же мультиплетность, что и в спектре соединения **10b**, но наблюдаются, соответственно, при 4.95, 3.84 и 3.05 м. д. Величина КССВ $^3J_{3,4} = 3.7$ Гц позволяет предположить, что в пирролопиримидине **10a** группа 4-CH₃ расположена псевдоаксиально.

Образование пирролопиримидина **10** в виде смеси изомеров и тот факт, что у 3,3-дизамещенных 3Н-пирролов в условиях гетероциклизации не происходит миграция радикала из положения 3 к атому азота, указывают, что пирролопиримидины образуются в условиях реакции Трофимова в результате протекания реакции ретро-Манниха. Этот процесс сопровождается ароматизацией пиррольного кольца в результате [1,3]-сигма-тропного сдвига. Внутримолекулярная циклизация образующегося при этом цвиттер-иона **B** приводит к тетрагидропирролопиримидину **10**. В процессе циклизации может происходить вращение вокруг связи C'(1)–C'(2), что и является причиной образования двух изомеров соединения **10**.



Строение соединений **10** и **11** подтверждено с помощью масс-спектрометрии. В масс-спектре тетрагидропирролопиримидина **10b** имеется высокоинтенсивный пик иона M^+ , соответствующий его брутто-формуле. Диссоциация молекулярного иона характеризуется двумя основными каналами распада.

Первый из них связан с ароматизацией тетрагидропиримидинового фрагмента молекулы и сопровождается элиминированием радикалов CH_3^\bullet , H^\bullet и Ph^\bullet в различной последовательности. В результате образуются фрагменты с m/z 223 и 285, имеющие строение катион-радикалов замещенных пирролопиримидинов. Второй канал распада обусловлен расщеплением тетрагидропиримидинового кольца по трем направлениям *a*, *b* и *c*. При распаде по направлению *a* из иона M^+ элиминируются фрагменты $[PhCH=NCH_3]^{+\bullet}$ [119 (16%)] и $[PhCH=NCH_3]^\bullet$ [118 (100)]. В результате образуются ионы с m/z 197 (68) и 198 (23), которые далее элиминируют CH_3^\bullet и H^\bullet . Распады по направлениям *b* и *c* приводят к образованию фрагментных ионов со структурой замещенных азиридина и азирина.

Фрагментация под действием электронного удара N-метилзамещенных пергидропирролопиридинов **11a–c** (табл. 1) аналогична фрагментации N–H пергидропирролопиридинов **4** [3]. Вследствие их лабильности в условиях электронного удара в их масс-спектрах отсутствуют пики молекулярных ионов, а в области высоких масс присутствуют пики фрагментных

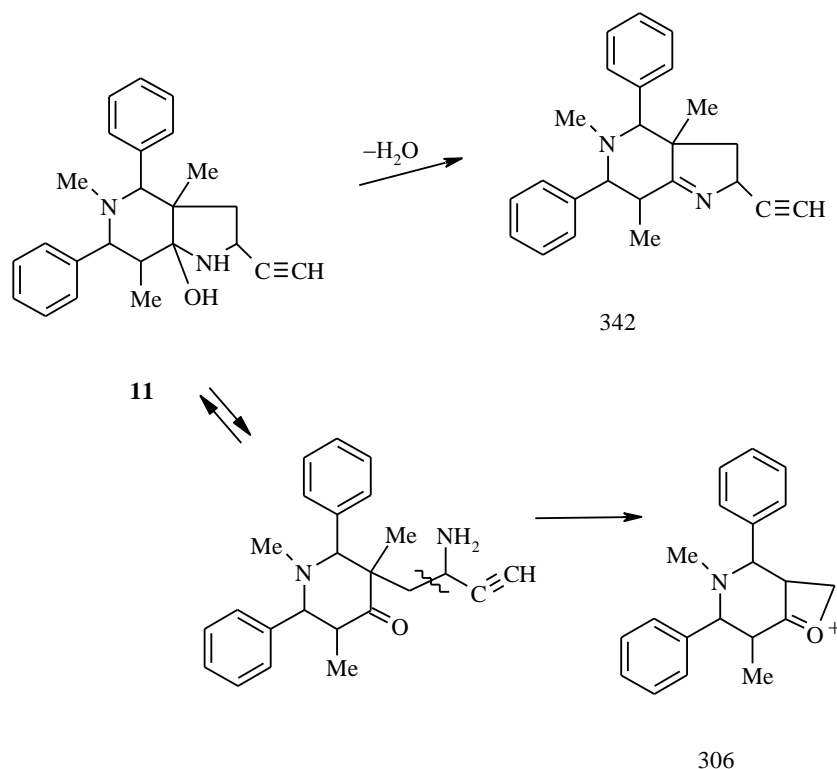


Таблица 1

Интенсивность пиков основных фрагментных ионов в масс-спектрах пергидропирролопиридинов 11

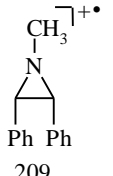
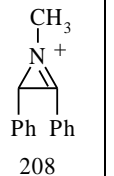
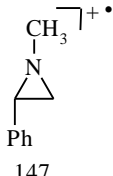
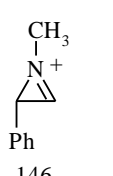
Соединение	Интенсивность ионов, %														
	$[M-H_2O]^+$ 342	$[M-NH_2C_3H_7]^+$ 306	$[M-NH_2C_3H_7-CH_3]^+$ 291	214	 209	 208	 147	 146	$PhCH=N^+HCH_3$ 120	$PhCH=NCH_3^+$ 119	$PhCH=N^+CH_3$ 118	117	$PhCH_2^+$ 91	Ph^+ 77	68
11a	12.2	-	3.3	15.4	1.5	5.1	0.8	1.0	100	5.0	38.3	16.9	28.0	16.6	3.4
11b	5.9	-	1.0	9.6	2.1	3.4	0.9	1.7	100	4.0	30.8	14.1	28.8	4.8	3.3
11c	8.6	2.8	4.3	11.4	2.8	7.1	2.8	4.3	100	11.4	37.5	17.1	31.4	17.1	8.6

Таблица 2

Физико-химические константы, данные ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии оксимов замещенных 1-бензилпирролидин-3-онов 5–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	$[M]^+$, m/z	ИК спектр (KBr), cm^{-1}	Спектр ЯМР ($CDCl_3$), δ , м. д.	Выход, %
		C	H	N					
5	$C_{11}H_{14}N_2O$	<u>69.09</u> 69.47	<u>7.52</u> 7.37	<u>15.00</u> 14.74	153–154	190	990 (N–O), 1680 (C=N) 3200–3400 (OH)	2.50–2.70 (4-H); 2.72–2.83 (5-H); 3.20 (2-H); 3.67 (CH_2Ph)	92
6	$C_{12}H_{16}N_2O$	<u>70.42</u> 70.59	<u>7.63</u> 7.84	<u>13.65</u> 13.73	78–79	204	940 (N–O), 1680 (C=N) 2850–3100 (OH)	1.34 (CH_3); 2.10–2.62 (4-H); 2.92–3.12 (5-H); 3.0 (2-H); 3.25 и 4.09 (CH_2Ph)	90
7	$C_{11}H_{16}N_2O$	<u>70.08</u> 70.59	<u>7.48</u> 7.84	<u>13.58</u> 13.73	150–151	204	935 (N–O), 1670 (C=N) 3200–3500 (OH)	1.23 (CH_3); 2.50–2.74 (2-H, 4-H, 5-H); 3.71 (CH_2Ph)	20

ионов $[M-H_2O]^+$, которые имеют более высокую интенсивность, чем аналогичные пики в масс-спектрах соединения **3** [3]. Фрагментный ион 306 (2.8), наблюдаемый в масс-спектре соединения **11b**, связан с существованием циклоцепной таутомерии и элиминированием в результате β -разрыва в кетонной форме частицы $NH_2C_3H_2$.

На основании работы [3] можно полагать, что в соединении **11b** имеет место аксиально-экваториальное сочленение пиперидинового и пирролидинового циклов, а у соединений **11a** и **11c** – экваториально-экваториальное сочленение.

Гетероциклизацию оксимов пирролидин-3-онов **6–8** с ацетиленом проводили при 95 °С в системе ДМСО–КОН при 100% мольных последнего. На примере оксима **7** с помощью ТСХ было установлено, что гетероциклизация начинается при температуре 90 °С. Реакция оксимов **6–8** с ацетиленом сопровождается сильным осмолением и образованием многокомпонентной реакционной смеси, из которой с помощью колоночной хроматографии удалось выделить (10–23%) и идентифицировать лишь не вступившие в реакцию оксимы. С помощью хромато-масс-спектрометрии не удалось показать и образование ожидаемых пирролопирролидинов. По-видимому, в процессе гетероциклизации происходят расщепление пирролидинового цикла, реакции конденсации по группе 2- CH_2 , а также реакции по N-бензильному радикалу. Расщепление циклических кетонов, содержащих гетероатом в β -положение к оксимной функции, описаны в [10]. Следует отметить, что Б. А. Трофимову с сотрудниками не удалось осуществить гетероциклизацию оксима циклопентанона [11].

Таким образом, установлено, что образование тетрагидро[1,2-*c*]-пиримидинов в условиях реакции Трофимова происходит по реакции ретро-Манниха. Показано, что образование N-аниона обуславливает ароматизацию тетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидинов, а реакция Трофимова не может быть использована для превращения оксимов β -пирролидинов в пирролопирролидины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Хромато-масс-спектры получены на приборе HPMS5988. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker WM-400 и Bruker WP-200 (400 и 200 МГц) при 20 °С в $CDCl_3$. Для колоночной хроматографии использовали оксид алюминия II ст. акт. по Брокману фирмы Fluka, для ТСХ – пластины Silufol. Проявляли парами иода.

4,5,6,7-Тетрагидро-5,7-диметил-4,6-дифенилпирроло[3,2-*c*]пиридин (9), 3а,7-диметил-4,6-дифенил-2-этинил-7а-гидроксиергидропирроло[3,2-*c*]пиридины (4). Через раствор 4.5 г (15 ммоль) оксима **1** и 0.77 г (7.5 ммоль) RbOH в 50 мл ДМСО при 70 °С барботируют ацетилен. Через 2 ч прибавляют еще 0.31 г (3 ммоль) RbOH и ведут реакцию 4 ч (контроль ТСХ). Охлаждают, выливают в 150 мл ледяной воды и экстрагируют эфиром (5 × 100 мл), экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток (3.1 г) после отгонки растворителя хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (1.9 × 52 см). Вначале гексаном элюируют 8 мг смеси пирролопиримидина **3** с 3,5-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-оном (R_f 0.63, этилацетат–гексан, 1:4). На ТСХ проявляется характерным зеленым пятном, идентичным с пятном эталона [3]. Затем вымывают 0.11 г (3.6%) 3,5-диметил-2,6-

дифенилпиперидин-4-она, белые кристаллы, т. пл. 128–130 °С (из гексана). Проба смешения с эталоном плавится без температурной депрессии. Смесью гексан–этилацетат, 30:1, вымывают 75 мг (2.5%) пирролопиридина **9**, желтоватые кристаллы с т. пл. 126–128 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.64 (этилацетат–гептан, 1:3). [Лит. данные [1]: т. пл. 128–131 °С (гексан), R_f 0.63]. Найдено, %: С 83.63; Н 6.61; N 9.40. $[M]^+$ 302. $C_{21}H_{22}N_2$. Вычислено, %: С 83.43; Н 7.31; N 9.33. $[M]^+$ 302.

Более полярной смесью этилацетат–гексан, 1:10, элюируют 75 мг (2.5%) индивидуального изомера **4**, желтоватые кристаллы с т. пл. 170–171 °С (из смеси гексан–этилацетат), R_f 0.58 (Silufol, этилацетат–гептан, 1:3). [Лит. данные [3] для изомера с аксиально-экваториальным сочленением циклов: т. пл. 172–173 °С (из гексана), R_f 0.58 (Silufol, этилацетат–гексан, 1:3)]. Найдено, %: N 8.34. $[M-H_2O]^+$ 328. $C_{23}H_{26}N_2O$. Вычислено, %: N 8.13. $[M-H_2O]^+$ 328. Затем элюируют 75 мг (2.5%) смеси трех изомеров **4**, белые кристаллы с т. пл. 136–145 °С, R_f 0.53, 0.2 и 0.17 (Silufol, этилацетат–гептан, 1:3). Их хроматографическая подвижность идентична эталонным образцам [3]. Найдено, %: N 8.24. $[M-H_2O]^+$ 328. $C_{23}H_{26}N_2O$. Вычислено, %: N 8.13. $[M-H_2O]^+$ 328. В конце смесью этилацетат–гексан, 1:4, вымывают 80 мг диметилгидроксисульфимида, бесцветные кристаллы с т. пл. 105–106 °С (из смеси этилацетат–гексан). Найдено, %: N 15.53. $[M]^+$ 93. C_2H_7NOS . Вычислено, %: N 15.05. $[M]^+$ 93.

4,5,6,7-Тетрагидро-5,7-диметил-4,6-дифенилпирроло[1,2-с]пиримидины (10), 4,6-дифенил-3а,5,7-триметил-2-этинил-7а-гидроксипергидропирроло[3,2-с]пиридины (11). Через раствор 5 г (16 ммоль) оксима **5** и 0.83 г (8 ммоль) RbOH в 50 мл ДМСО при 70 °С барботируют ацетилен. Через 2 ч прибавляют еще 0.4 г (4 ммоль) RbOH и ведут реакцию до конца (контроль ТСХ). Охлаждают, выливают в 150 мл ледяной воды, экстрагируют эфиром (5 × 100 мл), экстракт сушат $MgSO_4$. После отгонки эфира получают 5.14 г темной смолообразной массы. Хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (1.9 × 50 см) 2.7 г этого остатка. Вначале гексаном элюируют 20 мг (1.32%) смеси соединений **10а** и **10б**. Спектр ЯМР соединения **10а** ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, д, $^3J_{CH_3} = 6.7$, 4- CH_3); 1.75 (3H, с, N- CH_3); 2.12 (3H, с, 5- CH_3); 3.05 (1H, м, 4-H); 3.84 (1H, д, $^3J_{34} = 3.7$, 3-H); 4.95 (1H, с, 1-H); 5.78 (1H, д, $^3J_{67} = 2.8$, 6-H); 5.86 (1H, д, $^3J_{67} = 2.8$, 7-H); 7.30–7.45 (10H, м, 2- C_2H_5). Затем элюируют 35 мг (2.3%) пирролопиримидина **10б**, белые кристаллы, т. пл. 111–112 °С (гексан), R_f 0.7 (Silufol, этилацетат–гептан, 1:2). Спектр ЯМР **10б** ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, д, $^3J_{CH_3} = 6.7$, 4- CH_3); 1.75 (3H, с, N- CH_3); 2.12 (3H, с, 5- CH_3); 3.15 (1H, д, $^3J_{3,4} = 10.1$, 3-H); 3.31 (1H, м, 4-H); 5.01 (1H, с, 1-H); 5.78 (1H, д, $^3J_{67} = 2.8$, 6-H); 5.86 (1H, д, $^3J_{67} = 2.8$, 7-H); 7.30–7.45 (10 H, м, 2- C_2H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 316 ($[M]^+$, 92), 315 (57), 302 (6), 301 (24), 288 (32), 287 (10), 286 (6), 285 (4), 240 (13), 239 (72), 224 (12), 223 (18), 210 (5), 209 (10), 208 (17), 198 (28), 197 (68), 196 (19), 194 (8), 183 (9), 182 (33), 180 (9), 167 (13), 129 (14), 128 (19), 120 (44), 119 (16), 188 (100), 116 (14), 115 (37), 91 (75), 89 (15), 82 (15), 77 (57), 65 (16), 51 (14), 42 (17). Найдено, %: N 8.98. $C_{22}H_{24}N_2$. Вычислено, %: N 8.85. В конце хроматографирования выделяют 40 мг 1,3,5-триметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она, белые кристаллы с т. пл. 105–106 °С (из гептана). Проба смешения с эталонным образцом плавится без депрессии температуры плавления.

Реакционную массу анализируют на хромато-масс-спектрометре. Установлено образование трех изомеров пергидропирролопиридина **11**, масс-спектры которых характеризуются наличием пика иона $[M-H_2O]^+$ с m/z 342.

Оксимы 1-бензил-, 1-бензил-2-метил- и 1-бензил-4-метилпирролидин-3-онов (5–7). Раствор 0.1 моль 1-бензил-, 1-бензил-2-метил- и 1-бензил-4-метилпирролидин-3-онов, полученных циклизацией по Дикману соответственно из (β-этоксикарбонилэтил)метоксикарбонилметилбензиламина, (α-этоксикарбонилэтил)-β-этоксикарбонилэтилбензиламина и (β-этоксикарбонилпропил)метоксикарбонилметилбензиламина [8], 0.2 моль гидрохлорида гидроксиламина и 0.3 моль едкого кали в 200 мл этанола кипятят 5–6 ч (контроль по ТСХ). Остаток после отгонки спирта экстрагируют хлороформом (4 × 100 мл), экстракт сушат $MgSO_4$. Твердую массу, полученную после отгонки хлороформа, кристаллизуют из гептана. Получают оксимы **5–7**, физико-химические и спектральные характеристики которых приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Н. Борисова, А. В. Варламов, Н. Д. Сергеева, А. Т. Солдатенков, О. В. Зволинский, А. А. Астахов, Н. С. Простаков, *ХГС*, 973 (1987).
2. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Н. Д. Сергеева, *ХГС*, 1286 (1987).
3. А. Э. Алиев, Т. Н. Борисова, И. А. Стажарова, А. А. Сеницына, А. И. Микая, Н. С. Простаков, А. В. Варламов, *ХГС*, 903 (1992).
4. А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, А. Э. Алиев, И. А. Стажарова, Е. А. Сахнова, *ХГС*, 681 (1993).
5. Т. Н. Борисова, А. Э. Алиев, Е. А. Сахнова, А. А. Сеницына, А. В. Варламов, *ХГС*, 137 (1993).
6. А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, С. Б. Барге, Л. Г. Воскресенский, А. И. Чернышев, Е. М. Семенова, *ХГС*, 1670 (1998).
7. А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, *ХГС*, 849 (1991).
8. E. A. Pril, F. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 1234 (1933).
9. Т. Н. Борисова, Л. Г. Воскресенский, А. В. Варламов, *ХГС*, 136 (1995).
10. В. А. Trofimov, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. R. A. Jones, Wiley, New York, 1992, **48**, Pt 2, 131.
11. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *N-Винилтирролы*, Наука, Новосибирск, 1984, 271.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: rpfu@orc.ru

Поступило в редакцию 02.03.2001