

П. А. Гуревич, М. Ю. Беликов, И. В. Липовская,
С. В. Федосеев, О. В. Ершов, О. Е. Насакин

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ 4-ОКСОАЛКАН-1,1,2,2-ТЕТРАКАРБОНИТРИЛОВ НА ГЛУБИНУ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ 3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ 3H-ПИРРОЛЫ

Ключевые слова: 3H-пирролы, 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, β-цианогруппы, γ-цианогруппы.

Исследовано влияние строения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила на направление их взаимодействия с вторичными аминами, в результате чего разработаны новые методы синтеза различных 3,3-дизамещенных производных 3H-пиррола.

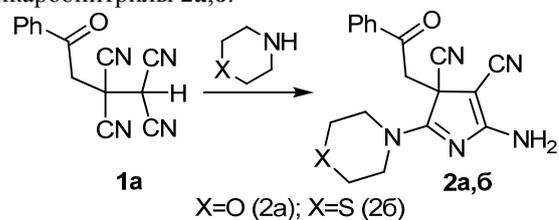
Keywords: 3H-pyrroles, 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles, β-cyano groups, γ-cyano groups.

The influence of the structure of 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitrile the direction their interaction with secondary amines, as the result developed new methods for the synthesis of various 3,3-substituted 3H-pyrroles.

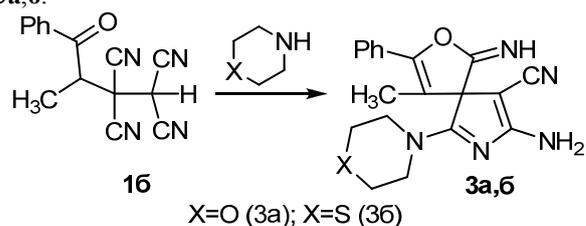
Химия гетероциклических соединений является бурно развивающейся областью исследования органической химии и смежных дисциплин, что связано с широким использованием гетероциклов в различных областях. Даже на современном этапе развития в химии гетероциклов имеются малоизученные вопросы. Одним из таких вопросов является исследование способов синтеза и химических свойств 3H-пирролов – изомеров намного более распространенных 1H-пирролов. Соединения ряда 3H-пиррола примечательны тем, что в их структуре имеется циклический азиdienовый фрагмент, из чего следует, что они являются азотистыми аналогами всесторонне изученного высокореакционноспособного циклопентадиена. Несмотря на простоту строения 3H-пирролов, данные соединения обладают потенциально богатой химией, а для некоторых представителей показана антимикробная и противоопухолевая активность [1,2]. Как нами было выяснено ранее, перспективными исходными соединениями для синтеза 3,3-дизамещенных 3H-пирролов являются 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы в реакциях с N-нуклеофилами [3,4]. Отметим, что в настоящее время нами активно изучаются превращения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов под действием N- и других нуклеофилов [5]. Результатом данных процессов может быть образование производных пиридина [6-9], пиррола [10], солей органических анионов [11,12], бициклических структур [13]. Возможность синтеза разнообразных производных из полиэлектрофильных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и нуклеофилов обусловлена осуществлением направленного задеyствия тех или иных функциональных групп путем изменения условий процессов.

Нами проведено исследование влияния строения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на ход взаимодействия с аминами с целью синтеза новых полифункциональных 3H-пирролов. Обнаружено, что на глубину превращения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов под действием вторичных аминов оказывают влияние заместители в α-положении к карбонильной группе и тетрацианоэтильному фрагменту. Так показано,

что тетрацианоэтилированный ацетофенон **1a**, содержащий метиленовое звено при СО-группе, под действием вторичных аминов в этилацетате при пониженной температуре превращается в 5-амино-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-3H-пиррол-3,4-дикарбонитрилы **2a,б**.



При использовании в реакциях с вторичными аминами тетрацианоэтилированного пропиофенона **1б**, содержащего при карбонильной группе СНСН₃-фрагмент, в аналогичных для синтеза веществ **2a,б** условиях осуществляется более глубокое превращение с задеyствием карбонильной группы и образованием 8-амино-1-имино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нона-3,6,8-триен-9-карбонитрилов **3a,б**.



Структура и состав соединений **2a,б** и **3a,б** доказана методами ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

В ИК спектрах соединений имеются полосы при 3125-3347 см⁻¹, отнесенные к колебаниям amino- и иминогрупп, интенсивные полосы сопряженных цианогрупп при 2167-2182 см⁻¹, а также полосы несопряженных CN-групп при 2230-2232 см⁻¹ (для **2a,б**). В ЯМР ¹Н спектрах соединений **2a,б** и **3a,б** присутствуют сигналы протонов NH₂-групп при 7.15-7.27 м.д., протонов фенильных заместителей при 7.42-8.01 м.д. Примечательно, что в соединениях **2a,б** имеются диастереотопные атомы водорода метиленовых звеньев при СО-группе, проявляющиеся в виде характерных двух дублетов с

КССВ = 17.8 Гц. Сигналы протонов иминогрупп для **3a,б** проявляются в области 8.95-9.23 м.д. Отметим, что в отличие от ЯМР ^1H спектров соединения **2a,б**, для спиранов **3a,б** сигналы протонов дублируются, что связано с наличием смеси *E*- и *Z*-изомеров по *N*-незамещенной иминогруппе. В масс-спектрах соединений присутствуют пики молекулярных ионов с интенсивностью 20-43% (для **2a,б**), 74-93% (для **2a,б**) и соответствующие серии распадов.

Исходные соединения **1a,б** содержат в своей структуре два типа цианогрупп, различающихся функциональным окружением и реакционной способностью: β -цианогруппы при четвертичном атоме углерода и γ -цианогруппы при СН-кислотном центре. Как видно из строения полученных соединений **2a,б** и **3a,б**, амин присоединяется по β -цианогруппам вместо альтернативного присоединения по γ -цианогруппам. Данный факт мы связываем с дезактивацией γ -CN-групп для нуклеофильных атак, что обусловлено промежуточным образованием солей тетрацианоалканонов по СН-кислотному центру на начальных стадиях взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с основными реагентами [4,11,14].

Таким образом показано, что путем варьирования строения тетрацианоэтилированных кетонов в реакциях с вторичными аминами могут быть синтезированы различные производные 3*H*-пиррола, строение которых различается функциональным обрамлением при С3-атоме 3*H*-пиррольного цикла.

Экспериментальная часть

Контроль протекания реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (проявление с помощью УФ облучения, парами иода, термическим разложением). ИК спектры снимали в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проводили на приборе Laboratorni Přistroje, Масс-спектры снимали на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ).

5-Амино-2-морфолин-4-ил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрил (2a) Получено по методике [4]. Физико-химические характеристики идентичны [4].

5-Амино-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-тиоморфолин-4-ил-3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрил (2б). К раствору 0.124 г (0.5 ммоль) 4-оксо-4-фенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1a** в 3 мл абсолютного этилацетата при интенсивном перемешивании и температуре -10 – -15°C добавляли 0.103 г (1 ммоль) тиоморфолина. При этом наблюдалось образование желтоватого раствора. Реакционную массу оставляли закрытой при -10 – -15°C. Выделившийся через 3-4 дня осадок отфильтровывали, промывали на фильтре охлажденным этилацетатом. Сушили на воздухе.

Выход 0.112 г (64%), т.пл. 219-220°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3188-3317 (NH_2), 2230, 2179 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1694 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 2.63-2.76 м (4H, CH_2SCH_2), 3.62-3.80 м (4H, CH_2NCH_2), 3.92 д (1H, CH_2 , *J* 17.8), 4.05 д (1H, CH_2 , *J* 17.8), 7.27 с (2H, NH_2), 7.54-7.57 м (2H, Ar), 7.67-7.70 м (1H, Ar), 7.99-8.01 м (2H, Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 [20%, M^+]. Найдено, %: С 61.60; Н 4.81; N 19.98. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.52; Н 4.88; N 19.93.

8-Амино-1-имино-4-метил-6-морфолин-4-ил-3-фенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нона-3,6,8-триен-9-карбонитрил (3a). К раствору 0.131 г (0.5 ммоль) 3-метил-4-оксо-4-фенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1б** в 3 мл абсолютного АсОEt при интенсивном перемешивании и температуре -10 – -15°C добавляли 0.087 г (1 ммоль) морфолина. Реакционную массу оставляли закрытой при -10 – -15°C. Выделившийся через 2-3 дня осадок отфильтровывали, промывали на фильтре охлажденным этилацетатом. Сушили на воздухе. Выход 0.117 г (67%), т.пл. 162-163°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133-3347 (NH , NH_2), 2167 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.77* с, 1.80 с (3H, CH_3); 3.10-3.80 м (8H_{морфолин}); 7.15 с, 7.26* с (2H, NH_2); 7.44-7.63 м (5H, Ar); 8.95 с, 9.16* с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 [93%, M^+]. Найдено, %: С 65.39; Н 5.38; N 19.96. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.32; Н 5.48; N 20.04.

8-Амино-1-имино-4-метил-6-тиоморфолин-4-ил-3-фенил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нона-3,6,8-триен-9-карбонитрил (3б). Получали аналогично соединению (**2б**). Выход 0.113 г (62%), т.пл. 180-181°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3125-3341 (NH , NH_2), 2169 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.75* с, 1.78 с (3H, CH_3); 2.55-2.85 м (4H, CH_2SCH_2); 3.45-4.15 м (4H, CH_2NCH_2); 7.16 с, 7.27* с (2H, NH_2); 7.42-7.62 м (5H, Ar); 9.00 с, 9.23* с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 [74%, M^+]. Найдено, %: С 62.53; Н 5.18; N 19.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.44; Н 5.24; N 19.16.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-03-31335 мол_а.

Литература

1. Padmavathi, V. Synthesis and Biological Activity of a New Class of Sulfone-Linked Pyrrolylpyrazoles and Pyrrolylisoxazoles from Methyl-3-aryl-2-(*E*-arylethanesulfonyl)acrylate / V. Padmavathi, L.T Radha, K. Mahesh, A.A. Padmaja // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57. – № 11. – P. 1200–1205.
2. Muratake, H. Synthesis of Duocarmycin SA by Way of Methyl 4-(Methoxycarbonyloxy)-3*H*-pyrrolo[3, 2-*f*]quinoline-2-carboxylate as a Tricyclic Heteroaromatic Intermediate / H. Muratake, M. Tonogawa, M. Natsume // Chem. Pharm. Bull. – 1998. – Vol. 46. – № 3. – P. 400–412.
3. Belikov, M.Yu. Reaction between 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarboxitriles and morpholine: regioselective synthesis of 5-amino-2-(morpholin-4-yl)-3-(2-oxoalkyl)-3*H*-pyrrolo-3,4-dicarbonitriles / M.Yu. Belikov, O.V. Ershov, A.V.

- Eremkin, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko, E.V. Nurieva // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – № 52. – P. 6407–6410.
4. Беликов, М.Ю. Синтез 5-амино-3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрилов на основе тетрацианоэтилированных жирноароматических кетонов / М.Ю. Беликов, О.В. Ершов, И.В. Липовская, А.В. Еремкин, О.Е. Насакин // *ЖОрХ*. – 2011. – Т. 47. – №9. – С. 1401-1402.
 5. Беликов, М.Ю. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аммиаком и аминами / М.Ю. Беликов // Автореф. дис. канд. хим. наук. – Казань. – 2011. – 23 с.
 6. Nasakin, O.E. The Synthesis of 3-Amidino-2-aminopyridine-4-Carboxylates / O.E. Nasakin, V.P. Sheverdov, I.V. Moiseeva, A.N. Lyshchikov, O.V. Ershov, V.N. Nesterov // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – Vol. 38. – № 25. – P. 4455-4456.
 7. Беликов, М.Ю., Получение 3,4-дициано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-олятов диэтиламмония / М.Ю. Беликов, О.В. Ершов, А.В. Еремкин, Я.С. Каюков, О.Е. Насакин // *ЖОрХ*. – 2010. – Т. 46. № 4.– С. 621-622.
 8. Липин, К.В. Трёхкомпонентный синтез и биологическая активность 2-хлоропиридин-3,4-дикарбонитрилов / К.В. Липин, В.Н. Максимова, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, Л.Ф. Саттарова, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, П.А. Гуревич // *Вестник Казанского технол. ун-та*. – 2010. - № 8. - С. 37-40.
 9. Гуревич, П.А. Синтез и биологическая активность 2-галоген-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3,4-дикарбонитрилов / П.А. Гуревич, В.Н. Максимова, К.В. Липин, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, Л.Ф. Саттарова, Н.Г. Могильный, Б.П. Струнин // *Вестник Казанского технол. ун-та*. – 2012. - № 1. - С. 90-93.
 10. Беликов, М.Ю. Синтез пирроло[3,4-*c*]пирролов и хинолин-3,4-дикарбонитрилов на основе 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / М.Ю. Беликов, О.В. Ершов, И.В. Липовская, О.Е. Насакин, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, Л.Ф. Саттарова, П.А. Гуревич // *Вестник Казанского технол. ун-та*. – 2010. – № 9. – С. 112-115.
 11. Беликов, М.Ю., Получение нового органического аниона взаимодействием 4-арил(гетерил)-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аммиаком / М.Ю. Беликов, О.В. Ершов, А.В. Еремкин, Я.С. Каюков, О.Е. Насакин // *ЖОрХ*. – 2010. – Т. 46. № 4. – С. 604-605.
 12. Беликов, М.Ю. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аминами / М.Ю. Беликов, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, Л.Ф. Саттарова, П.А. Гуревич // *Вестник Казанского технол. ун-та*. – 2010. - № 8. - С. 28-31.
 13. Nasakin, O.E. Single-stage synthesis of 3-amino-1,2-dicyano-4,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-7-ones from $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -tetracyanoalkanes / O.E. Nasakin, V.P. Sheverdov, O.V. Ershov, I.V. Moiseeva, A.N. Lyshchikov, V.N. Khrustalev, M.Yu. Antipin // *Mendeleev Communications*. – 1997. – Vol. 7. – № 3. – P. 112-113.
 14. Ducker, J.M. The reaction of ethentetracarbonitrile with acyclic β -dicarbonyl compounds and related studies / J.M. Ducker, M.J. Gunter // *Australian Journal Chemistry*. – 1973. – Vol. 26. – № 7. – P. 1551-1569.

© П. А. Гуревич – д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, petr_gurevich@mail.ru; М. Ю. Беликов – канд. хим. наук, ст. препод. каф. органической и фармацевтической химии ЧГУ им. И.Н.Ульянова, belikovmil@mail.ru; И. В. Липовская – студ. ЧГУ им. И.Н.Ульянова; С. В. Федосеев – асп. каф. органической и фармацевтической химии ЧГУ им. И.Н.Ульянова; О. В. Ершов – канд. хим. наук, докторант той же кафедры; О. Е. Насакин – д-р хим. наук, проф. той же кафедры.