

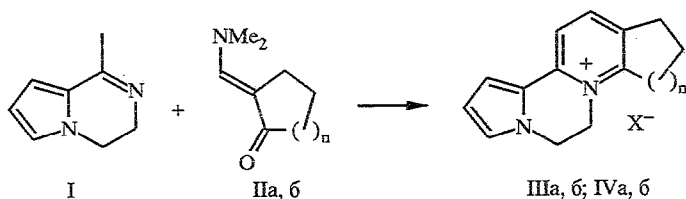
О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, В. П. Пересада,
А. М. Лихошерстов, А. А. Ахрем

[3 + 3]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ
АМИНОМЕТИЛЕНЦИКЛОАЛКАНОНОВ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ
АЗОМЕТИНАМИ — НОВЫЙ ПОДХОД
К КОНДЕНСИРОВАННЫМ АЗОТСОДЕРЖАЩИМ
ГЕТЕРОЦИКЛАМ

Разработан новый метод синтеза конденсированных азиниевых солей с атомом азота в сочленении циклов, основанный на реакции [3 + 3]-циклоконденсации аминометиленициклоалканонов с циклическими азометинами.

Реакции Шиффовых оснований с карбонильными и β -дикарбонильными соединениями или их енольными производными широко известны [1, 2] и успешно используются в построении молекулярных остовов как карбоциклических [3], так и гетероциклических соединений [4, 5]. В такие реакции вовлекаются все более сложные соединения с заданным регио- и стереофункциональным дизайном, представляющие специально подготовленные молекулярные фрагменты — «синтоны», сочленяемые на завершающих этапах синтетических схем [6, 7]. Несмотря на более чем столетнюю историю развития этого направления органического синтеза (Ганч — 1882, Дебнер — 1886, и др.), его синтетический потенциал далеко еще не исчерпан, что подтверждается достижениями последних лет [8—10].

Проводимые нами исследования по синтезу бензо[*a*]хинолизиновых и других родственных азиниевых производных на основе реакций циклических Шиффовых оснований с β -дикарбонильными соединениями и их енольными производными показали, что циклические азометины взаимодействуют с β -аминоенонами в присутствии кислот с образованием азиниевых производных. Так, например, при взаимодействии 1-метил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (I) с 2-диметиламинометиленициклоалканонами (IIa,б) в уксусной кислоте или спиртовом HCl при нагревании нами получены ацетаты и хлориды циклопента[5, 6]пиперидо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиперазина (IIIa,б) и пирроло[2',1' : 3,4]пиперазино[1,2-*a*]хинолиния (IVa,б) соответственно. Азиниевые производные III, IV образуются с выходами до 95%, причем требуемый анион можно вводить как в процессе реакции (методы А, Б), так и обменивать его в ходе выделения соли (метод В).



IIa, IIIa,б n=1; IIб, IVa, б n=2; IIIa, IVa X=OAc; IIIб, IVб X=Cl

Эта реакция, представляющая по существу [3 + 3]-циклоконденсацию циклических азометинов и аминоенонов, открывает принципиально новые возможности в синтезе конденсированных азотсодержащих гетероциклов и обеспечивает относительно простой и препаративно значимый синтез

азиниевых производных на базе легко доступных аминокислот [11] и циклических азометинов [12]. С другой стороны, полученный результат существенно расширяет границы применимости реакции аннелирования азометинов электрофильными олефинами и позволяет планировать синтез многих других азиниевых производных на базе этой реакции.

Полученные азиниевые соли представляют несомненный интерес как интермедиаты труднодоступных в рамках существующих синтетических методов азиновых производных и как модельные структуры при изучении взаимосвязи между строением и биологической функцией в ряду проявляющих иммуномодулирующее и анксиолитическое действие 5,8-дизастероидов [13] и других азиниевых производных, широко представленных в арсенале современных терапевтических и технических средств [14, 15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций осуществлялся с помощью ТСХ на стандартных пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ—метанол—вода, 8 : 1,5 : 0,5, проявление в УФ свете или парами йода с последующим выжиганием при 250...350 °С. Температуры плавления определены на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Spesord M-400 в растворах этанола. Масс-спектры измерены на масс-спектрометре Varian MAT-311, энергия ионизирующего излучения 70 эВ.

Ацетат 1Н-2,3,5,6-тетрагидроциклопента[5, 6]пиридо[1,2-а]пирроло[2,1-с]пиазина (IIIa). А. Смесь 1,34 г (10 ммоль) азометина I и 1,53 г (11 ммоль) аминокислоты IIa нагревают 1 ч при ~100 °С в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Затем реакционную смесь упаривают досуха, остаток растворяют в 5 мл воды и экстрагируют хлороформом. Экстракты отбрасывают, а водную фазу насыщают ацетатом натрия и снова экстрагируют хлороформом. Собранные экстракты сушат сульфатом натрия, фильтруют, упаривают, остаток кристаллизуют из смеси хлороформ—гексан. Получают 2,3 г (85,2%) ацетата IIIa в виде бледно-желтых кристаллов. $T_{пл} > 200$ °С (разл.), $[M-AcO]^+$ 211. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3450...2400, 1725, 1625, 1587, 1556, 1500...1480, 1440, 1380...1360, 1321, 1291, 1241, 1219, 1198, 1171, 1157, 1094, 1078, 860, 828. УФ спектр [λ_{max} , нм (ϵ): 200(8700), 210(6950), 388(15800)]. Найдено, %: С 70,93; Н 6,64; N 10,25. $C_{16}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: С 71,09; Н 6,71; N 10,36.

Хлорид 1Н-2,3,5,6-тетрагидроциклопента[5, 6]пиридо[1,2-а]пирроло[2,1-с]пиазина (IIIб). Б. Смесь азометина и аминокислоты IIa, аналогичную описанной в методе А, кипятят 1 ч в 10 мл метанола, насыщенного HCl добавлением 0,11 мл ацетилхлорида. Затем реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в воде и экстрагируют хлороформом. Экстракты отбрасывают, а водную фазу насыщают хлоридом натрия и снова экстрагируют хлороформом. Из собранных экстрактов в результате обычной обработки получают 2,0 г (81%) хлорида IIIб в виде ярко-желтых кристаллов. $T_{пл} > 200$ °С (разл., этанол—эфир), $[M-Cl]^+$ 211. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3500...2600, 1630, 1590, 1558, 1505...1477, 1380...1360, 1289, 1198, 1160, 1095, 860, 829, 759. УФ спектр [λ_{max} , нм (ϵ): 201(9400), 210(8400), 291(6900), 387(16300)]. Найдено, %: С 68,08; Н 6,01; Cl 14,41; N 11,27. $C_{14}H_{15}ClN_2$. Вычислено, %: С 68,15; Н 6,13; Cl 14,37; N 11,35.

Хлорид IIIб получен также обменом аниона. В водную фазу реакционной смеси, полученной по методу А после первой экстракции хлороформом, обрабатывают 0,5 мл конц. HCl и насыщают хлоридом натрия. Последующая обработка согласно описаниям методов А и Б дает 2,1 г (85%) хлорида IIIб, идентичного синтезированному по методу Б.

Ацетат 1,2,3,4,6,7-гексагидропирроло[2',1' : 3,4]пиазино[1,2-а]хинолина (IVa). Смесь 1,34 г (10 ммоль) азометина I и 1,76 г (11,5 ммоль) аминокислоты IIб обрабатывают аналогично методу А. Получают 2,3 г (81%) ацетата IVa в виде бледно-желтых кристаллов. $T_{пл} 225...230$ °С (разл., хлороформ—гексан), $[M-AcO]^+$ 225. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3550...2800, 1728, 1630, 1585, 1500, 1420, 1380, 1300, 1275, 1230, 1178, 1080, 853. УФ спектр [λ_{max} , нм (ϵ): 200(9900), 290(6400), 387(15000)]. Найдено, %: С 71,80; Н 7,10; N 9,77. $C_{17}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 71,81; Н 7,09; N 9,85.

Хлорид 1,2,3,4,6,7-гексагидропирроло[2',1' : 3,4]пиазино[1,2-а]хинолина (IVб). Описанную в предыдущем эксперименте смесь азометина и аминокислоты IIб обрабатывают согласно мето-

ду Б. Получают 2,4 г (92%) хлорида IVб в виде желто-зеленых кристаллов. $T_{пл}$ 238...242 °С (разл., метанол—эфир), $[M-CI]^+$ 225. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3550...3200, 1628, 1583, 1497, 1419, 1383, 1299, 1178, 1080, 774, 747. УФ спектр [λ_{max} , nm (ϵ): 202(10900), 286(6400), 385(15470)]. Найдено, %: С 68,93; Н 6,47; Cl 13,66; N 10,52. $C_{15}H_{17}ClN_2$. Вычислено, %: С 69,09; Н 6,57; Cl 13,60; N 10,74.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. by A. R. Katritzky. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 2. — 689 p.
2. Ellis G. P. Synthesis of fused heterocycles. — Chichester: John Wiley and Sons, 1987. — 660 p.
3. Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuszkowicz J., Terrell R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — Vol. 85. — P. 207.
4. Martinez R., Cortes E. C., Salazar O. E., Linzaga J. E. // J. Heterocycl. Chem. — 1994. — Vol. 31. — P. 1061.
5. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Зенюк А. А., Корчик А. В., Лис Л. Г., Хрунач В. А., Ухова Л. И., Ахрем А. А. // ДАН. — 1991. — Т. 317. — С. 1397.
6. Akhrem A. A., Titov Yu. A. Total steroid synthesis. — N. Y.; London: Plenum Press, 1970. — 362 p.
7. Мандельштам Т. В. Стратегия и тактика органического синтеза. — Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1989. — 210 с.
8. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л. // ДАН. — 1995. — Т. 345. — С. 776.
9. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л. // Изв. АН. Сер. хим. — 1995. — № 10. — С. 2059.
10. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Ахрем А. А. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 235.
11. Nishio T., Kashima S., Omote Y. // J. Synth. Org. Chem. Jpn. — 1976. — Vol. 34. — P. 526.
12. Уэли В. М., Говиндачари Т. Р. // Органические реакции. — М.: ИЛ, 1953. — Сб. 6. — С. 98.
13. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Пересада В. П., Лихошерстов А. М., Ахрем А. А. // Ж. общ. химии. — 1993. — Т. 64. — С. 701.
14. Pat. 0733663 [9533663] Japan / Tawaki S., Ishiwatari K., Myauchi T. // C. A. — 1995. — Vol. 122. — 256400.
15. Pat. 0780053 [9580053] Japan / Kato T., Ito Y. // C. A. — 1995. — Vol. 123. — 5503.

Институт биоорганической химии АН Беларуси,
Минск 220141

Поступило в редакцию 15.12.96

Институт фармакологии МЗ РФ,
Москва 117607