

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко

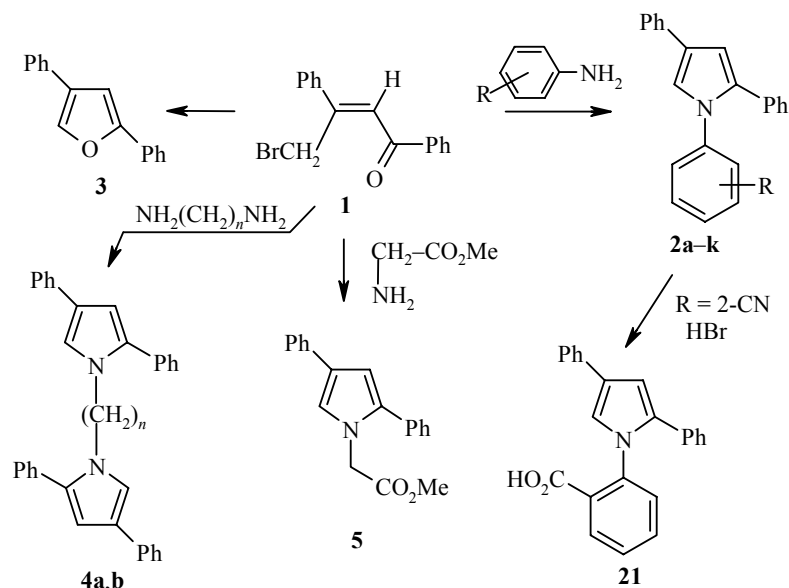
СИНТЕЗ
N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛОВ VIA γ -БРОМДИПНОН

Взаимодействием 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (γ -бромдипнона) с замещенными анилинами в присутствии AcONa получена серия 1-арил-2,4-дифенилпирролов, а при реакции с ди- и триметилендиаминами – соответствующие 1,2- и 1,3-ди(N-пиррил)алканы.

Ключевые слова: γ -бромдипнон, 1,2,4-триарилпирролы.

Поиск новых путей синтеза производных ряда пиррола приобрел в последние годы большое значение в связи с обнаружением среди них соединений с высоким уровнем биологической активности, которые применяются как антибиотики, противоопухолевые препараты, а также высокоэффективные лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему [1]. Особый интерес представляют N-замещенные диарилпирролы, содержащие *o*-заместитель в N-арильном фрагменте – как потенциальные синтетические эквиваленты более сложных пирролсодержащих гетероциклических систем [2].

В настоящем исследовании мы обратились к изучению свойств 4-бром-1,3-дифенил 2-бутен-1-она (γ -бромдипнона) (**1**) – синтетического эквивалента 1,4-дизэлектрофильных реагентов. Использование ариламинов в реакции с 1,4-дизэлектрофилами – удобный путь к труднодоступным N-арилпирролам [3–5]. Ранее [6, 7] при использовании γ -бромдипнона **1** в реакции с первичными алифатическими аминами был получен ряд N-замещенных 2,4-дифенилпирролов, являющихся продуктами сопряженного нуклеофильного замещения и конденсации по положениям 1 и 4 системы дипнона. Исследование взаимодействия γ -бромдипнона с ароматическими аминами ранее проведено лишь на одном примере – реакция с анилином [7]. При изучении взаимодействия γ -бромдипнона с аминами гетероциклического ряда нами было найдено [8], что реакция с α -аминоазинами и α -аминоазилами приводит к продуктам нуклеофильного замещения по положению 4 и присоединения по Михаэлю по положению 3 системы дипнона – конденсированным имидазолам. Поэтому интересно было изучить взаимодействие γ -бромдипнона с другими моно- и динуклеофилами ароматического и алифатического ряда. Для нас особый интерес представляет реакция соединения **1** с *o*-замещенными анилинами. Получение пирролов при использовании *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенолов (-гидрофенолов) и γ -галогензамещенных α,β -ненасыщенных карбонильных и ненасыщенных 1,4-дикарбонильных соединений представляет определенную проблему, так как названные амины приводят к пирролам с низким выходом (~10%) [4, 9].



2 a R = 4-OMe, **b** R = 4-Me, **c** R = H, **d** R = 4-Br, **e** R = 4-CO₂Me, **f** R = 2-NH₂,
g R = 2-OH, **h** R = 2-Me, **i** R = 2-CO₂Me, **j** R = 2-CN, **k** R = 3-CO₂H; **4 a** n = 2, **b** n = 3

Нами были испытаны разные условия взаимодействия γ -бромдипнона **1** с ариламинами: в растворе (бензол, ацетон) при различных температурных режимах, в присутствии основания (AcONa) и без, а также сплавлением реагентов. Во всех случаях, за исключением реакции в ацетоне (получены N-алкилариламмониевые соли), образуются ожидаемые 1-арил-2,4-дифенил-1H-пирролы **2a–k**. Наилучший результат получен при сплавлении γ -бромдипнона **1** с ароматическими аминами в присутствии AcONa. Реакция протекает быстро (15 мин) и при этом не требуется использовать большой избыток амина, как это было предложено в работе [7]. Анилины, содержащие электроакцепторные группы, приводят к продуктам циклизации с меньшими выходами (табл. 1), а с электронодонорными группами – с большими, что достаточно хорошо коррелирует с рядом гамметовских σ -констант *para*- и *meta*-заместителей [10]. Реакция с *o*-замещенными анилинами также приводит к N-(арил)-2,4-дифенил-1H-пирролам **2f–j** с высокими выходами. Относительное снижение выхода 1-(2-аминофенил)- (**2f**) и 1-(2-гидроксифенил)пирролов (**2g**), очевидно, объясняется образованием побочных продуктов реакции по обоим нуклеофильным центрам молекул анилинов, согласно данным приведенным в работах [4, 9].

Реакция γ -бромдипнона **1** с *o*-замещенными анилинами имеет еще одну особенность, обусловленную пространственными затруднениями возле реакционного центра анилина. Известно [11], что при нагревании в присутствии оснований γ -бромдипнон **1** легко превращается в 2,4-дифенилфуран (**3**). Поэтому при взаимодействии с низкоосновными анилинами в присутствии AcONa (2-аминобензонитрилом, метилантранилатом) образуется также небольшое количество побочного продукта – соединения **3** (10–20%, согласно данным спектров ЯМР ¹H некристаллизованных

продуктов сплавления). А в случае антраниловой кислоты и 2-аминобензолсульфонамида фуран **3** становится основным продуктом реакции. 2-Пирролилбензойная кислота **2l** получена при гидролизе соответствующего нитрила **2j** в присутствии бромистоводородной кислоты, что подтверждается спектральными данными: в ИК области – отсутствием полосы колебаний связи CN и наличием полос 3435 (ОН) и 1650 cm^{-1} (C=O), в спектре ЯМР ^1H – уширенным однопротонным сигналом при 10.85 м. д. (ОН).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические свойства N-замещенных 2,4-дифенил-1H-пирролов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C (растворитель)	Выход, %
		C	H	N		
2a	C ₂₃ H ₁₉ NO	<u>84.80</u>	<u>5.96</u>	<u>4.31</u>	162 (MeCN)	65
		84.89	5.89	4.30		
2b	C ₂₃ H ₁₉ N	<u>89.38</u>	<u>6.25</u>	<u>4.51</u>	121 (MeCN)	64
		89.28	6.19	4.53		
2c*	C ₂₂ H ₁₇ N	<u>89.57</u>	<u>5.90</u>	<u>4.63</u>	155 (MeCN)	60
		89.46	5.80	4.74		
2d**	C ₂₂ H ₁₆ BrN	<u>70.57</u>	<u>4.30</u>	<u>3.78</u>	135 (MeCN)	55
		70.60	4.31	3.74		
2e	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂	<u>81.50</u>	<u>5.49</u>	<u>3.98</u>	158 (MeCN)	52
		81.56	5.42	3.96		
2f	C ₂₂ H ₁₈ N ₂	<u>86.00</u>	<u>5.87</u>	<u>9.00</u>	167 (MeCN)	61
		85.13	5.85	9.03		
2g	C ₂₂ H ₁₇ NO	<u>84.89</u>	<u>5.49</u>	<u>4.53</u>	97 (<i>i</i> -PrOH)	41
		84.86	5.50	4.50		
2h	C ₂₃ H ₁₉ N	<u>89.30</u>	<u>6.21</u>	<u>4.54</u>	110 (MeCN)	70
		89.28	6.19	4.53		
2i	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂	<u>81.66</u>	<u>5.52</u>	<u>3.86</u>	101 (<i>i</i> -PrOH)	60
		81.56	5.42	3.96		
2j	C ₂₃ H ₁₆ N ₂	<u>86.20</u>	<u>4.99</u>	<u>8.77</u>	178 (MeCN)	57
		86.22	5.03	8.74		
2k	C ₂₃ H ₁₇ NO ₂	<u>81.45</u>	<u>5.00</u>	<u>4.14</u>	137 (MeCO ₂ H)	45
		81.40	5.05	4.13		
2l	C ₂₃ H ₁₇ NO ₂	<u>81.49</u>	<u>5.10</u>	<u>4.15</u>	202 (MeCO ₂ H)	31
		81.40	5.05	4.13		
4a	C ₃₄ H ₂₈ N ₂	<u>87.97</u>	<u>6.02</u>	<u>6.07</u>	155 (<i>i</i> -PrOH)	69
		87.96	6.07	6.03		
4b	C ₃₅ H ₃₀ N ₂	<u>87.90</u>	<u>6.30</u>	<u>5.88</u>	75 (<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ OH)	71
		87.83	6.32	5.85		
5	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	<u>78.39</u>	<u>5.80</u>	<u>4.84</u>	87 (<i>i</i> -PrOH)	42
		78.33	5.88	4.81		

* Т. пл. **2c** 153 °C [4].

** Найдено, %: Br 21.38; вычислено, %: Br 21.35.

Спектральные характеристики соединений 2а-л, 4а,в и 5

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*
1	2	3
2а	1600, 1490, 1230 (C–O), 748, 685	7.55 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.30 (3H, м, $\alpha\text{-H}$, H-3',5'), 7.24–7.12 (8H, м, H-4', H-2''–H-6'', H-2,6), 6.90 (2H, д, $^3J=8.0$, H-3,5), 6.69 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 3.79 (3H, с, OCH ₃)
2б	1602, 1496, 1228, 750, 694	7.57 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.34 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.32 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.24–7.12 (10H, м, H-4', H-2''–H-6'', H-2–H-6), 6.72 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 2.36 (3H, с, CH ₃)
2с**	1590, 1490, 1395, 1230, 760, 690	7.67 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.57 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.45–7.10 (13H, м, Ar-H), 6.85 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$)
2д	1600, 1480, 1215, 820, 750, 685	7.59 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.42 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.33 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.28–7.14 (8H, м, H-4', H-2''–H-6'', H-2,6), 7.51 (2H, д, $^3J=8.0$, H-3,5), 6.75 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$)
2е	1728 (C=O), 1600, 1485, 1260 (C–O), 1225, 750, 690	7.74 (1H, д, $^3J=7.2$, H-3), 7.63 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5), 7.58 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.48 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4), 7.46 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.40 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6), 7.35 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.24–7.12 (4H, м, H-4', H-3''–H-5''), 7.05 (2H, д, $^3J=7.0$, H-2'',6''), 6.84 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 3.51 (3H, с, OCH ₃)
2ф	3380 (NH ₂), 3460 (NH ₂), 1600, 1500, 1220, 745, 685	7.56 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.30 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.22–7.10 (7H, м, H-4', H-2''–H-6'', $\alpha\text{-H}$), 7.06 (1H, т, д, $^3J=7.2$, $^4J=0.8$, H-4), 6.92 (1H, д, д, $^3J=7.6$, $^4J=0.8$, H-6), 6.79 (1H, д, $^3J=7.2$, H-3), 6.77 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 6.53 (1H, т, $^3J=7.6$, H-5), 4.66 (2H, с, NH ₂)
2г	3465 (OH), 1603, 1454, 1402, 760, 697	9.73 (1H, с, OH), 7.57 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.32 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.22 (1H, д, $J=2.0$, $\alpha\text{-H}$), 7.19–7.12 (7H, м, H-4', H-2''–H-6'', H-4), 7.03 (1H, д, $^3J=8.8$, H-6), 6.96 (1H, д, $^3J=8.2$, H-3), 6.77 (1H, т, $^3J=8.6$, H-5), 6.72 (1H, д, $J=2.0$, $\beta\text{-H}$)
2h	1602, 1497, 1228, 754, 694	7.59 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.35–7.25 (6H, м, Ar-H), 7.22 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.18–7.10 (6H, м, Ar-H), 6.80 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 1.96 (3H, с, CH ₃)
2и	1700 (C=O), 1600, 1270 (C–O), 745, 680	7.96 (2H, д, $^3J=8.0$, H-3,5), 7.59 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.52 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.33 (4H, м, H-2,6,3',5'), 7.27–7.13 (6H, м, H-4', H-2''–H-6''), 6.77 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 3.86 (3H, с, CH ₃)
2j	2240 (CN), 1600, 1495, 1230, 755, 694	7.85 (1H, д, $^3J=7.2$, H-3), 7.73 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5), 7.61 (2H, д, $^3J=7.2$, H-2',6'), 7.57 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4), 7.47 (2H, м, $\alpha\text{-H}$, H-6), 7.35 (2H, т, $^3J=8.0$, H-3',5'), 7.23–7.17 (4H, м, H-4', H-3''–H-5''), 7.09 (2H, д, $^3J=7.0$, H-2'',6''), 6.86 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$)
2к	3433 (OH), 1670 (C=O), 1602, 1486, 1096, 759, 697	7.93 (2H, м, H-2,4), 7.61 (2H, д, $^3J=7.6$, H-2',6'), 7.61 (1H, д, $J=1.6$, $\alpha\text{-H}$), 7.38–7.31 (3H, м, H-6,3',5'), 7.28–7.15 (7H, м, H-4', H-2''–H-6'', H-5), 6.76 (1H, д, $J=1.6$, $\beta\text{-H}$), 5.0 (уш., OH + H ₂ O)

1	2	3
2l	3435 (ОН), 1650 (C=O), 1600, 1475, 760, 703	10.85 (1H, уш. с, ОН), 8.38 (2H, м, Н-3,5), 7.92 (1H, д, $J = 1.6$, α -H), 7.62 (2H, д, ${}^3J = 7.2$, Н-2',6'), 7.54–7.42 (3H, м, Н-4,3',5'), 7.41–7.13 (5H, м, Н-4', Н-2''–Н-6''), 6.95 (1H, д, ${}^3J = 7.2$, Н-6), 6.75 (1H, д, $J = 1.6$, β -H)
4a	3027, 2937, 1600, 1358, 1194, 763, 747, 696	7.43 (4H, д, ${}^3J = 8.2$, Н-2',6'), 7.31–7.24 (10H, м, Н-3'–Н-5', Н-3'',5''), 7.10 (2H, т, ${}^3J = 8.0$, Н-4''), 7.06 (4H, д, ${}^3J = 8.0$, Н-2'',6''), 7.00 (2H, д, $J = 1.6$, α -H), 6.35 (2H, д, $J = 1.6$, β -H), 4.18 (4H, с, CH ₂)
4b	3026, 2938, 1600, 1360, 1190, 763, 745, 690	7.47 (4H, д, ${}^3J = 7.6$, Н-2',6'), 7.36–7.25 (14H, м, Ar-H), 7.13 (2H, д, $J = 1.6$, α -H), 7.10 (2H, т, ${}^3J = 8.0$, Н-4''), 6.41 (2H, д, $J = 1.6$, β -H), 3.91 (4H, т, ${}^3J = 7.0$, CH ₂), 2.04 (2H, кв, ${}^3J = 7.0$, CH ₂)
5	1735 (C=O), 1600, 1200 (C–O), 750, 685	7.50 (2H, д, ${}^3J = 7.2$, Н-2',6'), 7.42–7.27 (7H, м, Ar-H), 7.24 (1H, д, $J = 1.6$, α -H), 7.11 (1H, т, ${}^3J = 7.6$, Н-4''), 6.47 (1H, д, $J = 1.6$, β -H), 4.79 (2H, с, CH ₂), 3.69 (3H, с, OCH ₃)

* Нумерация атомов Н: 1-Аг – 2–6, 2-Аг – 2'–6', 3 – β , 4-Аг – 2''–6'', 5 – α .

** Спектральные данные **2c** соответствуют приведенным в [7].

Структура полученных N-арилпирролов установлена на основании данных спектральных исследований. Особенностью спектров ЯМР ¹H 2,4-дифенилпирролов **2a–l** (табл. 2) является наличие сигналов протонов пиррольного цикла в характерной области [12] 6.7–6.8 (β -H) и 7.2–7.8 м. д. (α -H) в виде однопротонных дублетов с КССВ ${}^mJ = 1.6$ Гц. Положение сигналов пиррольного кольца и ароматических протонов 2,4-дифенильных заместителей зависит от природы и положения заместителей в N-арильном фрагменте и также хорошо коррелирует с рядом гамметовских σ -констант *пара*- и *мета*-заместителей [10]. В ИК спектрах также наблюдается характерная для пирролов картина [12] – полосы валентных колебаний пиррольного кольца в области 680–750 и 1400–1600 см⁻¹. Наличие пиррольного цикла в структуре продуктов реакции подтверждено и химическим путем – положительная проба Эрлиха на примере соединений **2b, h**.

Интересно было также получить и функционализированные N-алкил-2,4-дифенилпирролы. С этой целью в реакции с γ -бромдипноном **1** были использованы этилендиамин и 1,3-диаминопропан. Взаимодействие протекает быстро без нагревания по обеим аминогруппам с образованием 1-[2-(2,4-дифенил-1H-пиррол-1-ил)этил]- и 1-[2-(2,4-дифенил-1H-пиррол-1-ил)пропил]-2,4-дифенил-1H-пирролов **4a, b**. Попытки получить продукты циклизации по одной аминогруппе при использовании избытка амина, или условий [7] (бензол, без AcONa), оказались безуспешными.

Взаимодействие γ -бромдипнона с глицином в присутствии AcONa дает фуран **3**, а с метиловым эфиром глицина образуется смесь фурана **3** и метил-2-(2,4-дифенил-1H-пиррол-1-ил)ацетата (**5**), который очищали многократной кристаллизацией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры таблеток соединений с КВг зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. 1,3-Дифенил-4-бром-2-бутен-1-он (**1**) получен по методике [13].

1-Арил-2,4-дифенилпирролы 2а–к. Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона, 0.27 г ацетата натрия и 3.32 ммоль анилина сплавляют на масляной бане при 120–130 °С в течение 15 мин. После охлаждения к сплаву добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают. Если после обработки водой образуется масло, то водный раствор сливают и добавляют 5 мл 2-пропанола. Образовавшийся после растирания осадок отфильтровывают, промывают спиртом и перекристаллизовывают.

2-(2,4-Дифенилпиррол-1-ил)бензойная кислота (2l). К раствору 0.96 г (3 ммоль) нитрила **2j** в 5 мл уксусной кислоты прибавляют 3 мл бромистоводородной кислоты и кипятят 2 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой и спиртом. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты и получают 0.32 г (31%) 2-пирролилбензойной кислоты.

1-[2-(2,4-Дифенилпиррол-1-ил)этил]-2,4-дифенилпиррол (4a) и 1-[2-(2,4-дифенилпиррол-1-ил)пропил]-2,4-дифенилпиррол (4b). К смеси 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона, 0.27 г ацетата натрия при перемешивании прибавляют 1.66 ммоль этилендиамин или 1,3-диаминопропана. Смесь разогревается. Оставляют на 1 ч, добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают.

Метил 2-(2,4-дифенилпиррол-1-ил)ацетат (5). Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона, 0.54 г ацетата натрия и 0.42 г (3.32) ммоль анилина сплавляют на масляной бане при 120–130 °С в течение 15 мин. После охлаждения к сплаву добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и дважды перекристаллизовывают из 2-пропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. О. Ковтуненко, *Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему*, ВТФ Перун, Київ, 1997.
2. G. W. H. Cheeseman, B. Tuck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **9**, 852 (1966).
3. J. M. Patterson, *Synthesis*, 281 (1976).
4. R. G. Bass, D. D. Crichton, H. K. Meetz, A. F. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 2073 (1975).
5. C. G. Dave, R. D. Shah, *Heterocycles*, **48**, 529 (1998).
6. R. Rodebaugh, N. Cromwell, *Tetrahedron Lett.*, 2859 (1967).
7. A. Padwa, R. Gruber, D. Pashayan, *J. Org. Chem.*, **23**, 454 (1968).
8. V. Kovtunenکو, L. Potikha, A. Turov, *Synth. Commun.*, **34**, 3609 (2004).
9. F. K. Kirchner, E. J. Alexander, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1721 (1959).
10. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 167.
11. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 336 (1976).
12. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва, 1966, т. 9 и 10.
13. H. H. Wassermann, N. E. Aubrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 96 (1953).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: vkovtunenکو@hotmail.com

Поступило в редакцию 29.12.2004