

УДК 547.712.22+547.83+547.787+547.74+539.26

Гетероциклы с мостиковым атомом азота.

Сообщение 16.* Сборка *peri*-конденсированной системы из ангулярного трицикла при рециклизации оксазольного ядра в пиррольное

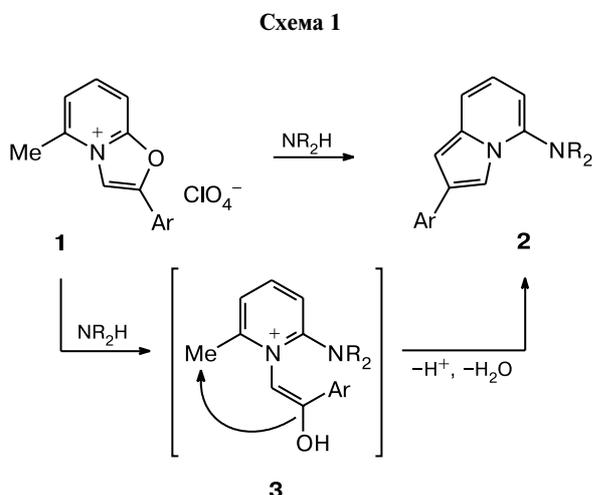
Е. В. Бабаев,* А. А. Цисевич, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Л. А. Асланов

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Российская Федерация, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 1.
Факс: (095) 932 8846. E-mail: babaev@org.chem.msu.su

Обнаружен необычный пример рециклизации трициклической системы 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния в систему 8,9-дигидро-7*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Реакция представляет собой топологическую модификацию известной конверсии солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния в индолизины. Структурной особенностью найденного превращения является изменение типа аннелирования в трицикле с ангулярного к *peri*-конденсированному сочленению трех колец.

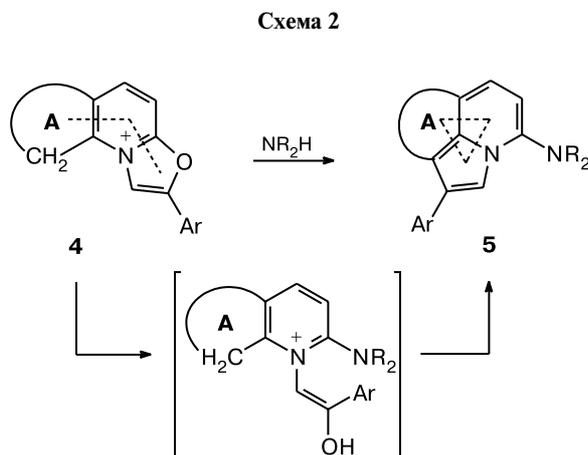
Ключевые слова: рециклизация, оксазол, пиррол, индолизин, аннелирование, *peri*-конденсированные циклы, рентгеноструктурный анализ.

Ранее^{2,3} нами было обнаружено новое семейство рециклизаций оксазольного ядра в пиррольное, реализующихся в конденсированных солях оксазоло[3,2-*a*]пиридиния **1** и приводящих к 5-замещенным индолизинам **2**, практически недоступным какими-либо другими путями (схема 1).



Наиболее вероятный механизм конверсии включает⁴ образование пиридиниевого интермедиата **3**, в котором циклоконденсация нового пиррольного кольца происходит с участием α -метильной группы соли **3**.

Интересной топологической модификацией этого превращения могла бы явиться конверсия таких трициклических систем **4**, в которых вместо метильной группы (как в солях **1** и **3**) имелось бы метилено-

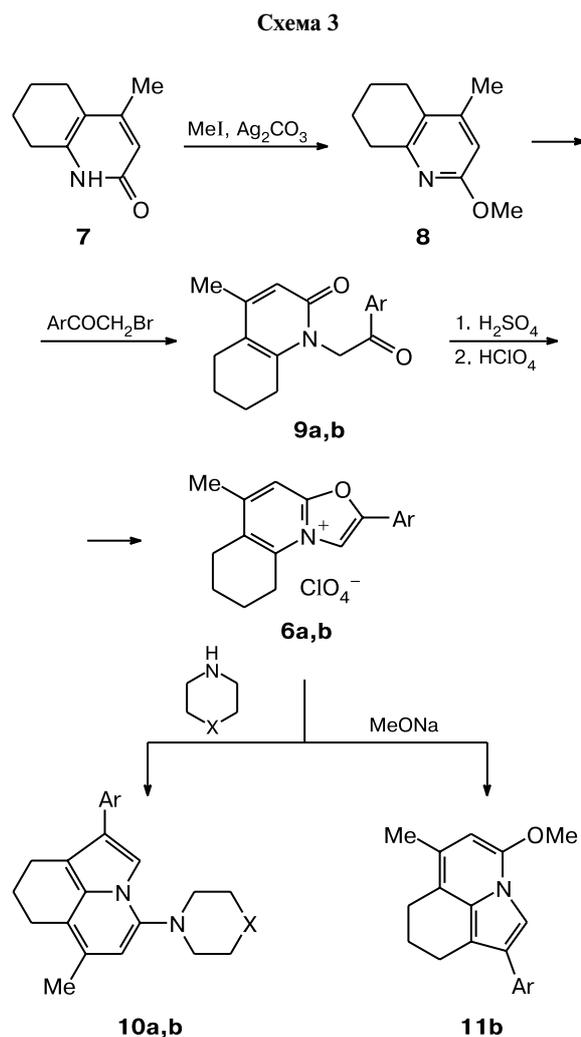


* Сообщение 15 см. лит.¹

вое звено (как в катионе **4**), входящее в дополнительный цикл А (схема 2). В этом случае кольцо А, изначально сочлененное лишь с пиридиновым циклом соли **4**, в результате реакции оказалось бы сочлененным еще с одним, вновь формируемым, пиррольным циклом системы **5**. Следовательно, общая структурная перестройка трициклов **4**→**5** отвечала бы крайне редкому примеру превращения ангулярной структуры (три кольца имеют два сочленения) в *peri*-конденсированную систему (три кольца сочленены парно).

Нам удалось экспериментально осуществить это необычное топологическое превращение. В качестве конкретной трициклической системы типа **4** мы выбрали соль 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-*a*]хинолина **6** (схема 3).

Синтез трицикла **6** был осуществлен в три стадии из доступного тетрагидрохинолона **7**. Для построения оксазольного цикла системы **6** требовалось осуществить селективное *N*-фенацилирование в пириновом фрагменте молекулы **7**. Применяв известную методологию Бредшера⁵, сводящуюся к использованию «защитной» метильной группы для предотвращения *O*-фенацилирования, мы получили



8–11: Ar = *p*-Cl—Ph (**a**), *p*-NO₂—Ph (**b**)
10: X = CH₂ (**a**), O (**b**)

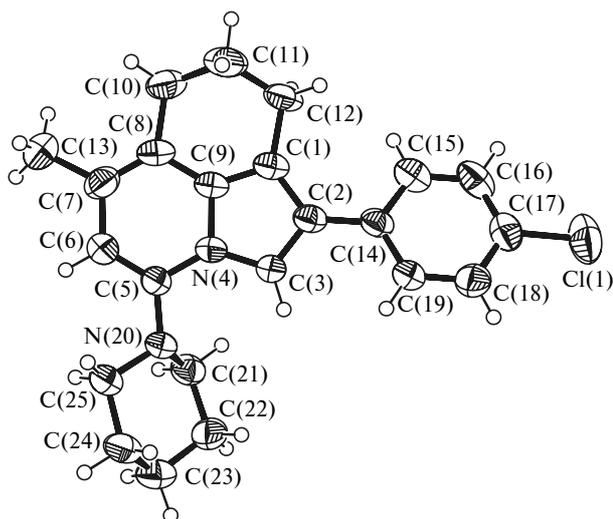


Рис. 1. Строение молекулы **10a** по данным РСА. Важнейшие значения длин связей в трицикле:

Связь	<i>d</i> /Å	Связь	<i>d</i> /Å
C(1)—C(2)	1.455 (3)	C(5)—N(20)	1.408 (3)
C(1)—C(9)	1.357 (3)	C(6)—C(7)	1.449 (3)
C(1)—C(12)	1.526 (3)	C(7)—C(8)	1.345 (3)
C(2)—C(3)	1.386 (3)	C(7)—C(13)	1.510 (3)
C(2)—C(14)	1.455 (3)	C(8)—C(9)	1.406 (3)
C(3)—N(4)	1.360 (2)	C(1)—C(10)	1.519 (3)
N(4)—C(9)	1.410 (3)	C(10)—C(11)	1.521 (3)
N(4)—C(5)	1.378 (3)	C(11)—C(12)	1.532 (3)
C(1)—C(6)	1.352 (3)		

2-метоксипроизводное **8**, которое в реакциях с галогенкетонами подвергалось одновременному *N*-фенацилированию и деметилированию с образованием желаемых полупродуктов **9a,b**. Дальнейшая циклодегидратация с образованием трициклов **6a,b** была осуществлена последовательным действием серной и хлорной кислот. В спектрах ЯМР ¹H перхлоратов **6** исчезают сигналы двух метиленовых протонов и появляется слабополюный ароматический синглет оксазольного цикла при 9.4–9.6 м.д. Соединения **6a, 8** и **9a** синтезированы нами ранее, и их строение было подтверждено данными РСА⁶.

Полученные представители ангулярной трициклической системы **6** под действием вторичных аминов или метилата натрия гладко подвергались рециклизации с образованием amino- или метоксизамещенных 8,9-дигидро-7*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов **10, 11** с *peri*-конденсированным типом сочленения колец. В спектрах ЯМР ¹H гетероциклов **10, 11** исчезают сигналы одного из метиленовых звеньев (присутствовавших в солях **6**), а слабополюный синглет оксазольного кольца заменяется на синглет пиррольного цикла при 7.2–7.4 м.д. Однозначно строение полученного трицикла следует из данных рентгеноструктурного анализа, осуществленного нами для молекулы **10a** (рис. 1); детальное обсуждение структуры будет предметом отдельного сообщения.*

* Материал готовится к публикации.

Обнаруженное превращение открывает новую стратегию синтеза системы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Соединения этого класса, впервые полученные в 1980-х годах^{7,8}, привлекли внимание как агонисты допаминовых рецепторов⁹. Отметим, что амино- или алкоксипроизводные этой системы до сих пор не были известны. В наших последующих работах будут рассмотрены закономерности влияния природы заместителя в пиридиновом цикле и размера насыщенного фрагмента в системе **6** на особенности протекания найденной рециклизации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H (δ, м.д.) регистрировали на приборе «Bruker AC 400». Синтез и данные рентгеноструктурного анализа соединений **6a** и **9a** описаны ранее⁶. Соединение **7** получило по описанной ранее методике¹⁰.

4-Метил-2-метокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (8). Смесь 57 ммоль 4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолона-2 (**7**), 72 ммоль CH₃I и 28.5 ммоль свежеприготовленного хорошо высушенного Ag₂CO₃ в 90 мл бензола кипятили 50–60 ч с обратным холодильником в защищенной от попадания света колбе. Осадок отфильтровали, из маточного раствора отогнали бензол, остаток перегнали под вакуумом, собирая фракцию с т. кип. 147 °C (20 Торр). Выход 3.8 г (38%), т. пл. 40–41 °C (лит.⁶: т. пл. 35–40 °C).

4-Метил-1-(*n*-нитрофенацил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолон-2 (9b). Раствор 25 ммоль соединения **8** и 20 ммоль *n*-нитрофенацилбромида в 40 мл MeCN кипятили 40 ч с обратным холодильником. Осадок отфильтровали, перекристаллизовали из ацетонитрила. Выход 3.56 г (55%), т. пл. 194–196 °C. Найдено (%): N, 5.50. C₁₈H₁₈N₂O₄. Вычислено (%): N, 5.56. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆): 8.33 (м, 4 H, ArH); 6.14 (с, 1 H, H(3)); 5.52 (с, 2 H, NCH₂); 2.47 (м, 4 H, CH₂); 2.12 (с, 3 H, CH₃); 1.74 (м, 4 H, CH₂).

Перхлорат 5-метил-2-(*n*-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния (6b). В 30 мл конц. H₂SO₄ осторожно растворили 5 ммоль соединения **9b** и оставили на 16 ч при комнатной температуре. Смесь осторожно вылили в 300 мл воды, дали остыть, после чего прибавляли по каплям 15 мл 70%-ной HClO₄. Осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции среды, высушили. Выход 1.93 г (95%), т. пл. 283–285 °C. Найдено (%): N, 6.75. C₁₈H₁₇N₂O₃·ClO₄. Вычислено (%): N, 6.85. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆): 9.62 (с, 1 H, H(1)); 8.50, 8.28 (оба м, по 2 H, ArH); 8.23 (с, 1 H, H(4)); 3.13, 2.82 (оба м, по 2 H, CH₂); 2.60 (с, 3 H, CH₃); 1.90, 1.99 (оба м, по 2 H, CH₂).

Рециклизация солей 6 под действием вторичных аминов (общая методика). К раствору 0.5 ммоль перхлората **6** в 10 мл ацетонитрила добавляли 1 мл (~20-кратный избыток) вторичного амина. Смесь кипятили с обратным холодильником. При этом возникала малиновая окраска раствора, которая быстро сменялась на зеленовато-желтую. Полученный раствор выливали в воду, осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

6-Метил-4-пиперидино-1-(*n*-хлорфенил)-8,9-дигидро-7H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин (10a). Получен из перхлората **6a**

и пиперидина. Продолжительность реакции 2 мин, выход 98%, т. пл. 138–139 °C (желтые кристаллы призматической формы). Данные PCA приведены на рисунке 1. Найдено (%): N, 7.61. Вычислено (%): N, 7.68. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆): 7.51, 7.33 (оба м, по 2 H, ArH); 7.18 (с, 1 H, H(3)); 5.76 (с, 1 H, H(6)); 3.00 (м, 4 H, CH₂); 2.95, 2.74 (оба м, по 2 H, CH₂); 2.15 (с, 3 H, CH₃); 2.00 (м, 2 H, CH₂); 1.80, 1.67 (оба м, по 4 H, CH₂).

6-Метил-4-морфолин-1-(*n*-нитрофенил)-8,9-дигидро-7H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин (10b). Получен из перхлората **6b** и морфолина. Продолжительность реакции 4 ч, выход 40%, т. пл. 218–220 °C. Найдено (%): N, 11.05. C₂₂H₂₃N₃O₃. Вычислено (%): N, 11.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 8.25, 7.73 (оба м, по 2 H, ArH); 7.40 (с, 1 H, H(3)); 5.88 (с, 1 H, H(6)); 3.95, 3.10 (оба м, по 4 H, CH₂); 3.03, 2.80 (оба м, по 2 H, CH₂); 2.19 (с, 3 H, CH₃); 2.06 (м, 2 H, CH₂).

6-Метил-4-метокси-1-(*n*-нитрофенил)-8,9-дигидро-7H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин (11b). К раствору MeONa в метаноле (из 7.4 ммоль натрия и 10 мл абс. MeOH) добавили 0.5 ммоль перхлората **6b** и оставили на 16 ч. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из ацетонитрила. Выход 0.10 г (62%), т. пл. 183–185 °C. Найдено (%): N, 8.50. C₁₉H₁₈N₂O₃. Вычислено (%): N, 8.69. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 8.23, 7.72 (оба м, по 2 H, ArH); 7.48 (с, 1 H, H(3)); 5.56 (с, 1 H, H(6)); 4.02 (с, 3 H, OCH₃); 3.02, 2.77 (оба м, по 2 H, CH₂); 2.19 (с, 3 H, CH₃); 2.05 (м, 2 H, CH₂).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 04-03-32823-а).

Список литературы

1. Е. В. Бабаев, Г. А. Тихомиров, *Химия гетероцикл. соединений*, 2005, 135 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 2005, No. 1 (Engl. Transl.)].
2. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, 7, 998 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, 33, 875 (Engl. Transl.)].
3. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, and K. Jug, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 1, 193.
4. E. V. Babaev, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, 37, 519.
5. C. K. Bradsher and M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, 1967, 4, 66.
6. Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2004, 49, 476 [*Crystallogr. Repts*, 2004, 49, 430 (Engl. Transl.)].
7. M. Cardellini, G. M. Cingolani, F. Claudi, G. Cristalli, U. Gulini, and S. Martelli, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 688.
8. M. Noguchi, N. Tanigawa, and S. Kajigaeshi, *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, 22, 1049.
9. F. Claudi, G. Cristalli, S. Martelli, V. Perlini, M. Massi, and F. Venturi, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1061.
10. T. Kato, M. Sato, M. Noda, and T. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28, 2244.

Поступила в редакцию 18 октября 2004;
после доработки — 10 декабря 2004