

УДК 547.759:547.752:547.8

СКЕЛЕТНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ В КАТАЛИТИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ (1,3-ОКСАЗАЦИКЛОАЛК-3-ИЛМЕТИЛ)-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛОВ

© 2019 г. В. Р. Ахметова^{a, b, *}, Э. М. Бикбулатова^a, Р. В. Кунакова^b, К. Л. Амета^c, А. Г. Ибрагимов^a

^a Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075 Россия

*e-mail: vnirara@mail.ru

^b Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

^c Университет науки и техники им. Моди, Раджастхан, Индия

Поступило в Редакцию 9 апреля 2019 г.

После доработки 9 апреля 2019 г.

Принято к печати 12 апреля 2019 г.

Получена серия ди- и триадерных производных пиррола на основе каталитической реакции CH-sp^2 -аминометилирования пиррола бис(1,3-оксазациклоалк-3-ил)метанами в присутствии 5 мол% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Реакция проходит по положениям 2, 5 или 2 пиррола в зависимости от взятого количества аминометилирующих реагентов, получаемых из формальдегида и α, ω -аминоспиртов (2-аминоэтан-1-ола, 3-аминoproпан-1-ола, 4-аминобутан-1-ола). Реакция аминометилирования индола бис(1,3-оксазолидин-3-ил)-метаном проходит в положение 3. В случае карбазола в этих условиях протекает N-аминометилирование.

Ключевые слова: пиррол, индол, карбазол, аминосспирты, формальдегид, аминометилирование

DOI: 10.1134/S0044460X19090051

Ароматические соединения, включающие ди- гидро- и тетрагидро-1,3-оксазольные фрагменты, обладают нейромедиаторными свойствами [1–4]. Для формирования фенилзамещенных 1,3-оксазольных циклов, например в синтезе лекарственных препаратов пемолина или аминорекса, используют [3+2]-циклоконденсацию α -функционализированного бензилового спирта с гуанидином или [4+1]-циклоконденсацию с бромцианом [2–4]. Конденсированные пирроло[1,2-*c*]оксазол-1-оны и оксазоло[3,4-*a*]индол-1-оны были получены многостадийным способом [5]. Сведения о получении 1,3-оксазол-3-ил-, 1,3-оксазинан-3-ил- и 1,3-оксазепан-3-илзамещенных пирролов отсутствуют.

В продолжение исследований по синтезу новых фармакологически активных производных ряда азолов [6] нами проведен синтез ди- и триадерных соединений с пиррольными, тетрагидро-1,3-оксазольными циклами в молекулах, а также с их шести- и семичленными циклическими гомологами – 1,3-оксазинанами и 1,3-оксазепанами. Гибридные

молекулы с пиррольным фармакофором (индол, карболины, карбазол) перспективны как мульти- таргентные нейропротекторные вещества [7].

Нами предложен новый способ конструирования тетрагидро-1,3-изоксазолидин-3-илзамещенных пирролов, индолов и карбазолов на основе реакции аминометилирования в присутствии 5 мол% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора. Выбор катализатора обусловлен его эффективностью в реакциях CH-sp^2 -аминометилирования пиррола и индола, а также N-аминометилирования карбазола [8].

Аминометилирующий реагент – бис(1,3-оксазолидин-3-ил)метан **1** – получен конденсацией 2-аминоэтан-1-ола с параформом (схема 1) [9]. В смеси с бис(1,3-оксазолидин-3-ил)метаном **1** в результате межмолекулярной гетероциклизации двух молекул 2-аминоэтан-1-ола с 3 молями формальдегида образуется бицикло[4.4.1]-1,6-диаза-3,8-диоксаундекан **2** (30–35%) [10]. Реакционноспособный бис(1,3-оксазолидин-3-ил)метан **1** в условиях ре-

Схема 1.

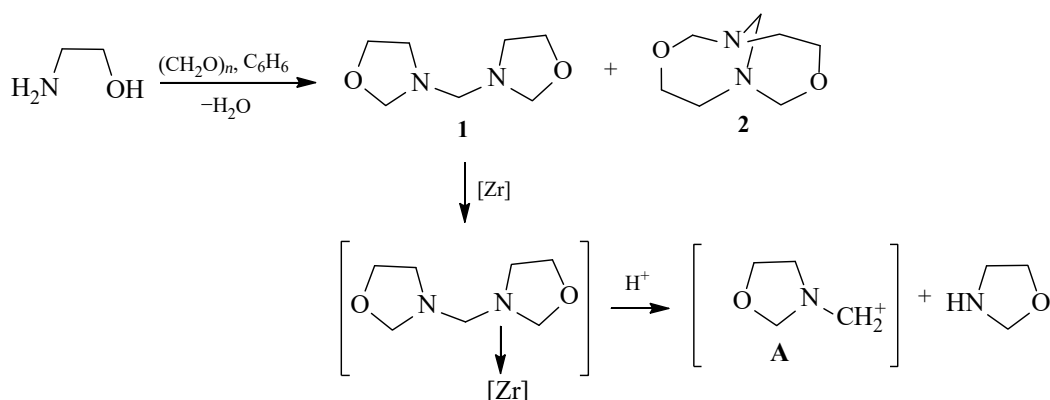
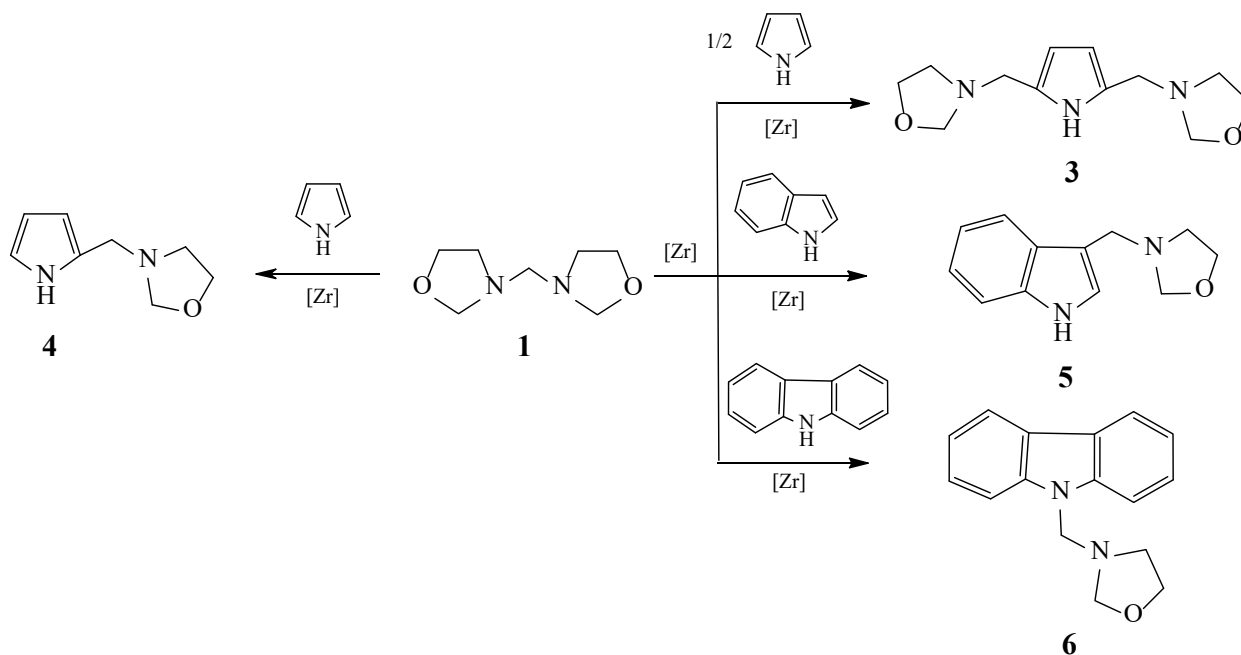


Схема 2.



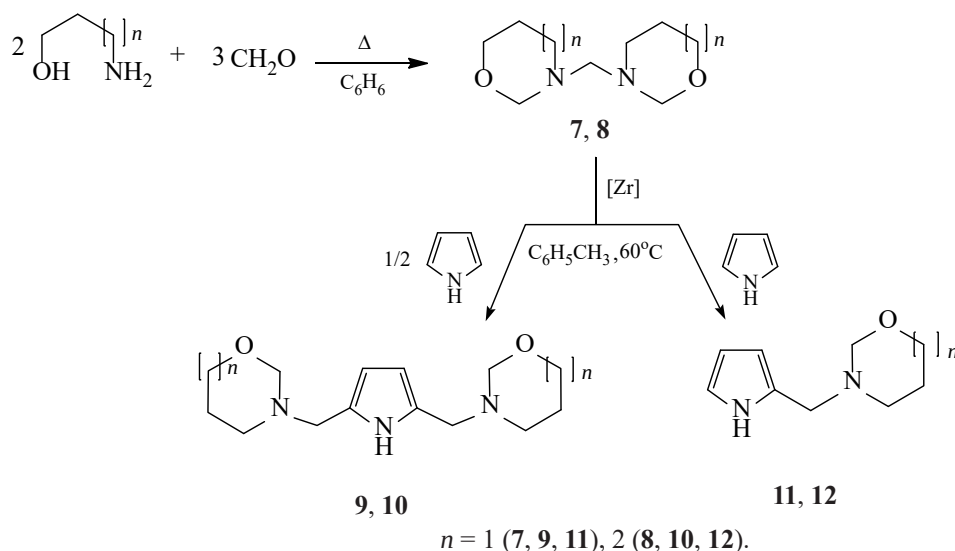
акции, по-видимому, элиминирует молекулу оксазолидина с образованием аминометилирующего интермедиата **A**.

Катализируемое $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ взаимодействие пиррола с бис(1,3-оксазолидин-3-ил)метаном **1** в соотношении 1:2 приводит к триядерному 2,5-бис(1,3-изоксазолидин-3-илметил)-1*H*-пирролу **3** с выходом 65%. Селективно проходит реакция при соотношении реагент **1**:пиррол = 1:1 с образованием диядерного производного – 2-(1,3-изоксазолидин-3-илметил)-1*H*-пиррола **4** – с выходом 74% (схема 2). На основе индола и карбазола в этих условиях получены 3-(1,3-изоксазолидин-

3-илметил)-1*H*-индол **5** (87%) и 9-(1,3-изоксазолидин-3-илметил)-9*H*-карбазол **6** (52%).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , а также методом масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов пиррольного цикла резонируют при 5.9 (**3**) и 5.9, 6.7, 7.3 м. д. (**4**). Метиленовые протоны между пиррольным и оксазолидиновым циклами наблюдаются при 3.7 м. д., а протоны группы NH – в области 7.20–9.35 м. д. Сигналы метиленовых протонов оксазолидинового фрагмента, находящиеся между атомами азота и кислорода, проявляются в виде уширенного синглета при 4.3 м. д.,

Схема 3.



тогда как протоны фрагмента CH_2CH_2 оксазолидинового кольца проявляются в виде триплетов с $J = 6.8$ Гц, у атома азота – в области 3.0 м. д., а у атома кислорода – при 3.8 м. д. В спектрах соединений **5** и **6** наряду с сигналами оксазолидинового кольца наблюдаются соответствующие сигналы атомов водорода ароматического кольца. В масс-спектре (MALDI TOF/TOF) соединений **5–7** имеются интенсивные пики молекулярных ионов $[M + H]^+$.

Предложенная методология была успешно реализована для синтеза разнообразных полигетероциклов – (1,3-оксазинан-3-ил- и 1,3-оксазепан-3-ил)метилзамещенных пирролов **9–12** с использованием соединений **7** и **8**, полученных гетероциклизацией 3-аминопропан-1-ола или 4-аминобутан-1-ола с формальдегидом. Катализ реакции CH-sp^2 -аминометилирования пиррола в присутствии 5 мол% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в зависимости от соотношения реагентов **7**(или **8**):пиррол = 2:1 или 1:1 приводит к соответствующим три- или динуклеарным производным пиррола.

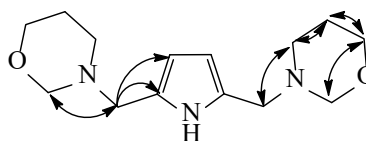
В масс-спектрах соединений **9–12** присутствуют соответствующие пики положительных ионов $[M + H]^+$. Для спектров ЯМР соединения **9** были сделаны отнесения сигналов с использованием методик гетероядерной спектроскопии ЯМР. На основании эксперимента HSQC найдены следующие корреляции: мультиплет метиленовых протонов при 1.66 м. д. дает кросс-пик с сигналом атома углерода при 22.03 м. д., триплет метиленовых

протонов при 2.83 м. д. – с сигналом атомов углерода при 49.2 м. д., триплет метиленовых протонов при 3.82 м. д. – с сигналом атомов углерода при 68.8 м. д.; уширенный синглет метиленовых протонов при 4.25 м. д. дает кросс-пик с сигналом атомов углерода при 84.4 м. д., синглет протонов ароматического кольца при 5.92 м. д. взаимодействует с сигналом атома углерода при 107.2 м. д.

В спектре ^1H – ^{13}C HMBC гетероядерные спин-спиновые взаимодействия демонстрируются выраженными кросс-пиками между сигналами ациклических метиленовых протонов у атома азота при 3.74 м. д. с атомами углерода ароматического кольца при 107.2 и 128.5 м. д., а также сигналами ациклических метиленовых протонов у атома азота при 3.74 м. д. с углеродами оксазинанового кольца при 49.2 и 84.4 м. д. (схема 4). Наблюдаются также кросс-пики между сигналами метиленовых протонов оксазинанового фрагмента.

Соединения **3–5** растворимы в воде и поэтому пригодны для использования в качестве биорегуляторов в водной среде. Для этих соединений изучена фунгицидная активность по методу диффу-

Схема 4.



Таким образом, получена серия (1,3-оксазациклоалк-3-илметил)производных пирролов на основе формальдегида, α, ω -аминоспиртов и пиррола путем катализируемой $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ реакции CH_3sp^2 -аминометилирования пиррола по положениям 2, 5 или 2 в зависимости от соотношения реагентов. Аналогичная реакция с индолом проходит в положение 3, а карбазол в этих условиях реагирует по атому N⁹.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Общая методика синтеза соединений 1, 7, 8. Смесь 0.45 г (15 ммоль) параформальдегида и 10 ммоль соответствующего аминоспирта (2-аминоэтан-1-ола, 3-аминопропан-1-ола, 4-аминобутан-1-ола) и 25 мл бензола кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 5 ч. После отгонки воды реакционную смесь охлаждали и упаривали. Целевые соединения выделяли с выходами 70–100%. Физико-химические характеристики соединения **1** соответствовали приведенным в работе [9].

3-(1,3-Оксазолидин-3-илметил)-1*H*-индол
(5). Смесь 0.12 г (1 ммоль) индола, 0.16 г (1 ммоль)

бис(оксазолидин-3-ил)метана, 3 мл толуола и 0.016 г (0.05 ммоль) $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ перемешивали 6 ч при 60°C. После охлаждения реакционную смесь пропускали через слой SiO_2 . Выход 87%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с (2H, CCH_2N), 3.47 с (2H, CH_2O), 3.46 с (2CH₂, NCH_2O), 3.80 с (2H, CH_2N), 7.12–7.53 с (5H_{Ar}), 10.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 49.03 (C⁶), 56.05 (C⁴), 63.03 (C⁵), 89.28 (C²), 112.20 (C¹⁴), 112.39 (C⁷), 119.63 (C¹¹), 120.34 (C¹²), 121.14 (C¹³), 126.19 (C⁸), 127.23 (C¹⁵), 136.75 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z : 203.1322 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 202.1106).

9-(1,3-Оксазолидин-3-илметил)-9H-карбазол (6) получали аналогично из 0.12 г (1 ммоль) карбазола, 0.16 г (1 ммоль) бис(оксазолидин-3-ил)метана и 0.016 г (0.05 ммоль) $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Выход 69%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.10 т (2H, CCH_2N , $J = 6.8$ Гц), 3.70 т (2H, CCH_2O , $J = 6.8$ Гц), 5.42 с (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2\text{N}$), 4.32 уш. с (4H, NCH_2O); 7.19 с, 7.18 с и 8.64 с (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.03 (CH_2), 48.8 (CH_2N), 63.6 (ArCH_2N), 65.9 (CH_2O), 85.0 (NCH_2O); 109.2, 119.3, 120.5, 122.3, 125.7, 143.4 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 252.1718 [M]⁺ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 252.1263).

2,5-Бис(1,3-оксазинан-3-илметил)-1H-пиррол (9) получали в условиях синтеза соединения **3** из пиррола и реагента **7** в соотношении 1:2. Выход 79%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.66 м (4H, CH_2), 2.83 т (4H, CH_2N , $J = 5.5$ Гц), 3.74 с (4H, ArCH_2N), 3.82 т (4H, CH_2O , $J = 5.1$ Гц), 4.25 с (4H, NCH_2O), 5.92 д (2H, CH_2 , $J = 2.3$ Гц), 8.7 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.03 (CH_2), 48.8 (CH_2N), 49.2 (ArCH_2N), 67.9 (CH_2O), 84.4 (NCH_2O); 107.2, 128.5 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 266.17 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 265.1790).

2-(1,3-Оксазинан-3-илметил)-1H-пиррол (11) получали в условиях синтеза соединений **5** и **6** из пиррола и реагента **7** в соотношении 1:1. Выход 80%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.61 м (2H, CH_2), 2.99 т (2H, CH_2N , $J = 5.5$ Гц), 3.74 с (2H, ArCH_2N), 3.85 т (2H, CH_2O , $J = 5.1$ Гц), 6.24 с (H_{Ar}), 6.76 с (H_{Ar}), 7.37 с (H_{Ar}), 9.4 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{Ar} , м. д.: 22.47 (CH_2), 47.8 (CH_2N), 68.0 (ArCH_2N), 73.8 (CH_2O), 83.0 (NCH_2O); 107.7,

117.7, 128.37 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 167.11 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 166.1106).

2,5-Бис(1,3-оксазепан-3-илметил)-1H-пиррол (10) получали в условиях синтеза соединения **3** из пиррола и реагента **8** в соотношении 1:2. Выход 63%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.55–1.60 м (4H, CH_2), 2.31 т (4H, CH_2N , $J = 5.5$ Гц), 3.73 с (4H, ArCH_2N), 3.82 т (4H, CH_2O , $J = 5.1$ Гц), 4.25 с (4H, NCH_2O), 5.98 д (2H, CH_2 , $J = 2.3$ Гц), 9.7 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.3, 25.7 (CH_2), 48.8 (CH_2N), 49.2 (ArCH_2N), 67.9 (CH_2O), 84.4 (NCH_2O); 107.2, 128.5 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 294.4050 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 293.2103).

2-(1,3-Оксазепан-3-илметил)-1H-пиррол (12) получали в условиях синтеза соединений **5** и **6** из пиррола и реагента **8** в соотношении 1:1. Выход 70%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.54–1.61 м (2H, CH_2), 2.47 т (2H, CH_2N , $J = 5.5$ Гц), 3.75 с (2H, ArCH_2N), 3.87 т (2H, CH_2N , $J = 5.1$ Гц), 5.97 с (H_{Ar}), 6.54 с (H_{Ar}), 7.35 с (H_{Ar}), 9.1 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.3, 25.4 (CH_2), 49.3 (CH_2N), 53.6 (ArCH_2N), 70.8 (CH_2O), 82.7 (NCH_2O); 107.5, 117.8, 128.4 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 181.2781 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 180.1263).

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Агидель» Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН за структурные исследования соединений, а также Н.Ф. Галимзяновой за изучение фунгицидной активности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-43-020292p_a) и Академии наук Республики Башкортостан в рамках проектной части госзадания (№ АААА-А19-119022290010-9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Читил М., Фанг К.К., Хефферман М., Уинф П., Хопкинс С. Пат. РФ 2384574 (2008). РФ; Б. И. 2010. № 8.

2. Willy M.E., Manda B., Shatin D., Drinkard C.R., Graham D.J. // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 2002. Vol. 41. N 7. P. 785. doi 10.1097/00004583-200207000-00009
3. Gaine S.P., Rubin L.J., Kmetzo J.J., Palevsky H.I., Traill T.A. // *CHEST*. 2000. Vol. 118. N 5. P. 1496. doi 10.1378/chest.118.5.1496
4. Kankaanpää A., Ellermaa S., Meririnne E., Hirsjärvi P., Seppälä T. // *J. Pharm. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300. N 2. P. 450. doi 10.1124/jpet.300.2.450
5. Katritzky A.R., Singh S.K., Bobrov S. // *J. Org. Chem.* 2004. Vol. 69. N 26. P. 9313. doi 10.1021/jo0485334
6. Maksimov V., Zaynullin R., Akhmadiev N., Segura-Ceniceros E. P., Martinez Hernandez J.L., Bikbulatova E., Akhmetova V., Kunakova R., Ramos R., Ilyina A. // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. P. 1384. doi 10.1007/s00044-016-1574-2
7. Соколов В.Б., Махаева Г.Ф., Аксиненко А.Ю., Григорьев В.В., Шевцова Е.Ф., Бачурин С.О. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2017. № 10. С. 1821; Sokolov V.B., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Yu., Grigoriev V.V., Shevtsova E.F., Bachurin S.O. // *Russ. Chem. Bull.* 2017. Vol. 66. N 10. P. 1821. doi 10.1021/jo0485334
8. Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Ахмадиев Н.С., Яныбин В.М., Бойко Т.Ф., Кунакова Р.В., Ибрагимов А.Г. // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 5. С. 699; Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Akhmadiev N.S., Yanybin V.M., Boiko T.F., Kunakova R.V., Ibragimov A.G. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. N 5. P. 701. doi 10.1134/S1070428018050056
9. Salas-Coronado R., Gálvez-Ruiz J. C., Guadarrama-Pérez C., Flores-Parr A. // *Heterocycles*. 2003. Vol. 60. N 5. P. 1111. doi 10.3987/COM-03-9713
10. Хабибуллина Г.Р., Яныбин В.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. // *ХГС.* 2014. № 5. С. 788; Khabibullina G.P., Yanybin V.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 726. doi 10.1007/s10593-014-1527-y
11. Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Ахмадиев Н.С., Галимзянова Н.Ф., Кунакова Р.В., Ибрагимов А.Г. // *ХГС.* 2018. Т. 54. № 5. С. 520; Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Akhmadiev N.S., Galimzyanova N.F., Kunakova R.V., Ibragimov A.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 5. P. 520. doi 10.1007/s10593-018-2299-6

Skeletal Diversity in Catalytic Synthesis of (1,3-Oxazacycloalk-3-ylmethyl)-Substituted Pyrroles

V. R. Akhmetova^{a, b, *}, E. M. Bikbulatova^a, R.V. Kunakova^b, K. L. Ameta^c, and A. G. Ibragimov^a

^a Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Sciences, pr. Oktyabrya 141, Ufa, 450075 Russia

*e-mail: vnirara@mail.ru

^b Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, Russia

^c Department of Chemistry, School of Sciences, Mody University of Science and Technology, Rajasthan, India

Received April 9, 2019; revised April 9, 2019; accepted April 12, 2019

A series of di- and trinuclear pyrrole derivatives was prepared by the 5 mol % $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed CH-*sp*²-aminomethylation reaction of pyrrole with bis(1,3-oxazacycloalk-3-yl)methanes. The reaction proceeds at the positions 2, 5 or 2 of pyrrole depending on the amount of aminomethylating reagents obtained from formaldehyde and α,ω -amino alcohols (2-aminoethan-1-ol, 3-aminopropan-1-ol, 4-aminobutan-1-ol). The aminomethylation reaction of indole with bis(1,3-oxazolidin-3-yl)methane proceeds at the position 3. In the case of carbazole, *N*-aminomethylation proceeds under these conditions.

Keywords: pyrrole, indole, carbazole, amino alcohols, formaldehyde, aminomethylation