

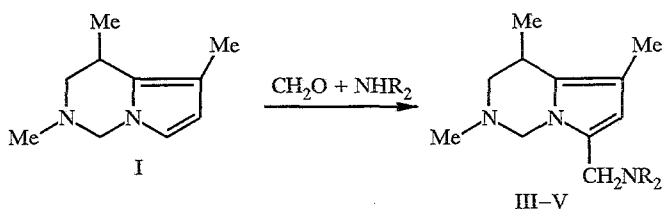
А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Е. А. Сорокина,  
А. И. Чернышев, А. Н. Левов

7-ДИАЛКИЛАМИНОМЕТИЛ- И 7-ФЕНИЛИМИНОМЕТИЛ-  
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-2,4,5-ТРИМЕТИЛПИРРОЛО-  
[1,2-с]ПИРИМИДИНЫ

Изучены аминоалкилирование 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с] пиримидина по Маннику и конденсация его 7-формилзамещенного с анилином. Выделены 7-морфолинометил- и 7-(N-метилпиперазинометил)замещенные. Установлено, что 7-диметиламинометил- и 7-фенилиминометилзамещенные тетрагидропирроло [1,2-с] пиримидины легко расщепляются в процессе хроматографического выделения.

Формилирование 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с] пиримидина (I) протекает в  $\alpha$ -положение пиррольного фрагмента, а образующееся 7-формильное производное реагирует с гидроксиламином и в зависимости от условий реакции приводит к соответствующему оксиму либо 2-оксииминометил-4-метил-5-( $\alpha$ -метил- $\beta$ -метиламиноэтил) пирролу — продукту расщепления аминального фрагмента соединения I [1].

Продолжая работы по изучению реакционной способности тетрагидропирроло [1,2-с] пиримидина с целью введения фармакофорных групп, а также получения перспективных синтонов, мы осуществили аминометилирование соединения I и конденсацию его 7-формилзамещенного II с анилином. В качестве аминной компоненты в реакции аминометилирования соединения I по Маннику использовали диметиламин, N-метилпиперазин и морфолин. Во всех случаях аминометилирование протекало в  $\alpha$ -положение пиррольного фрагмента (положение 7).



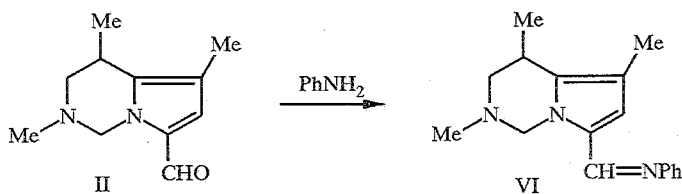
III R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; IV R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; V R = Me

При аминометилировании соединения I с морфолином при 20 °С с выходом 40% образуется 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметил-7-морфолинометилпирроло [1,2-с] пиримидин (III). Для аминометилирования N-метилпиперазином требуется кислотный катализ. Выход 7-(N-метилпиперазинометил)замещенного IV при -5...-6 °С составил 54%, а при 20 °С — 14%. В последнем случае образуется также ди(N-метилпиперазино)метан — продукт конденсации формальдегида с N-метилпиперазином. Выделить продукт диметиламинометилирования соединения I нам не удалось. По данным ТСХ, при аминометилировании соединения I смесью как гидрохлорида диметиламина и формалина, так и 8% спиртового раствора диметиламина и формалина в присутствии уксусной кислоты образуется продукт аминометилирования V. Однако при разделении реакционных смесей были получены только 7-формилзамещенный тетрагидропирро-

ло [1,2-с]пиримидин II и ди(1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с]-пиримидин-7-ил)метан [2]. По данным хромато-масс-спектрометрии, эти же соединения образовывались при взаимодействии соединения I с формалином. При аминометилировании соединения I аминометил-ди(N,N-диметиламино)метаном в кипящем диоксане [3] на основании данных спектров ПМР (см. таблицу) было установлено образование продукта аминометилирования (~70%) и формилзамещенного II (30%). Однако при хроматографическом разделении реакционной смеси были выделены лишь соединения I и II. Аналогичный случай описан в работе [4].

Для получения 7-фенилиминометил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с]пиримидина (VI) была осуществлена конденсация соединения II с анилином в присутствии ледяной уксусной кислоты. Реакцию проводили с азеотропной отгонкой воды. По данным ТСХ, конденсация протекала количественно, однако выделить соединение VI в индивидуальном виде не удалось. При хроматографировании реакционной смеси на колонке с оксидом алюминия или силикагелем соединение VI расщеплялось до 7-формилзамещенного II и анилина. Расщеплялось соединение VI и при стоянии в растворителях.

Анализ реакционной массы с помощью хромато-масс-спектрометрии и спектров ПМР (см. таблицу) однозначно подтвердил образование иминопроизводного VI.



Осуществить в тех же условиях конденсацию соединения II с этаноламином, бензиламином, *n*-анизидином и  $\alpha$ -аминопиридином не удалось. Интересно, что изомерный соединению II по сочленению циклов 2-формил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло [3,2-с]пиримидин в этих же условиях образует с этаноламином продукт конденсации с выходом 92% [5]. Высокая реакционная способность формильной группы в последнем соединении обусловлена, по-видимому, возможностью образования водородной связи с протоном NH пиррола.

Строение соединений III—VI однозначно подтверждено с помощью спектроскопии ПМР (см. таблицу) сопоставлением со спектрами исходного тетрагидропирролопиримидина I и его формильного производного II [1]. В спектрах всех соединений наблюдаются дублетные сигналы типа АВ-системы от двух протонов аминальной группы 1-CH<sub>2</sub> с геминальной КССВ, равной 9,5...11,3 Гц. В спектре соединения III наблюдается дальняя КССВ  ${}^4J_{1e3e} = 0,9$  Гц. Для веществ IV и V эта константа не разрешена и проявляется в дополнительном уширении пиков мультиплетов сигналов протонов 1-Н<sub>e</sub> и 3-Н<sub>e</sub> по сравнению с компонентами сигналов 1-Н<sub>a</sub> и 3-Н<sub>a</sub>. Протоны группы CH<sub>2</sub> диалкиламинометильного радикала магнитно неэквивалентны и проявляются в виде АВ-системы в области 3,21...3,38 м. д. с  ${}^4J = 13,4...13,7$  Гц. Наличие в спектрах соединений III—V двойного набора сигналов протонов тетрагидропирролопиримидинового фрагмента (за исключением протона б-Н) свидетельствует о существовании этих веществ в виде смеси изомеров в соотношении 5 : 1, 3 : 1 и 2 : 1 соответственно. Можно предположить, что это изомеры по расположению метильной группы при С(4).

Параметры спектров ПМР тетрагидропирролопиримидинов III—VI

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д., мультиплетность (КССВ, J, Гц)				
	1-Н <sub>a</sub>	1-Н <sub>c</sub>	2-СНЗ	3-Н <sub>a</sub>	3-Н <sub>c</sub>
III (max/min)* (5 : 1)	4,56 д (10,1)	4,43 д (10,1; 0,9)	2,43 с	2,55 д. д (12,2; 6,4)	2,79 д. д. д (12,2; 5,8; 0,9)
	5,03 д (11,3)	4,69 д (11,3; 0,9)	2,45 с	2,61 д. д (12,2, 5,6)	2,79 д. д. д (12,2; 5,8; 0,9)
IV (max/min)* (3 : 1)	4,52 д (10,1)	4,39 д* <sup>2</sup> (10,1)	2,41 с	2,53 д. д (12,8; 6,7)	2,77 д. д* <sup>2</sup> (12,2; 5,8)
	5,04 д (11,3)	4,67 д* <sup>2</sup> (11,3)	2,41 с	2,58 д. д (12,2; 6,7)	2,77 д. д* <sup>2</sup> (12,2; 5,8)
V (max/min)* <sup>3</sup> (2 : 1)	4,53 д (9,8)	4,31 д* <sup>2</sup> (9,8)	2,42 с	—* <sup>3</sup>	—* <sup>3</sup>
	4,42 д (9,5)	4,13 д* <sup>2</sup> (9,5)	2,40 с	—	—
VI* <sup>3</sup>	5,20 д (11,3)	4,85 д (11,3)	2,48 с	2,61 д. д (11,9; 5,5)	2,83 д. д (11,9; 6,0)
Соединение	4-Н	4-СН <sub>3</sub>	5-СН <sub>3</sub>	6-Н	7-Н
III (max/min)* (5 : 1)	3,09 м	1,26 д (6,7)	2,03 с	5,79 с	3,38 д; 3,29 д (7-СН <sub>2</sub> , 13,4); 2,37 м [(СН <sub>2</sub> )N]; 3,68 м [(СН <sub>2</sub> )O]
	3,09 м	1,31 д (6,7)	2,07 с	5,79 с	
IV (max/min)* (3 : 1)	3,07 м	1,25 д (7,0)	2,01 с	5,77 с	3,38 д; 3,27 д (7-СН <sub>2</sub> , 13,4); 2,25 с (N—СН <sub>3</sub> ); 2,20...2,53 (СН <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
	3,07 м	1,30 д (7,0)	2,05 с	5,77 с	
V (max/min)* <sup>3</sup> (2 : 1)	—* <sup>3</sup>	—* <sup>3</sup>	2,03 с	5,78 с	3,30 д; 3,21 д (7-СН <sub>2</sub> , 13,7); 2,16 с [N—(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]
	—	—	2,00 с	5,78 с	
VI* <sup>3</sup>	3,16 м	1,32 д (6,7)	2,08 с	6,46 с	8,13 с (СН=); 7,11 о-Н; 7,15 р-Н; 7,24 m-Н

\* Соотношение изомеров.

\*<sup>2</sup> Сигналы уширены.

\*<sup>3</sup> Анализировали смеси II и V, II и VI; отнесение не проводили из-за взаимного перекрытия сигналов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  2% растворов синтезированных соединений в  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометре Bruker WH-400 при 20 °С. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего эталона ТМС. Масс-спектры получены на приборах MX-1303 и Kratos MS-25-RF с системой прямого ввода образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Колоночную хроматографию проводили на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  II ст. акт. по Брокману, для тонкослойной хроматографии использовали пластины с закрепленным слоем  $\text{Al}_2\text{O}_3$  марки Alufol и систему растворителей этилацетат—гексан, 1 : 1.

**1,2,3,4-Тетрагидро-7-морфолинометил-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (III).** К раствору 0,22 г (2,5 ммоль) морфолина и 0,23 г (2,5 ммоль) 37% формалина в 15 мл этанола при 0 °С по каплям добавляют 0,4 г (2,4 ммоль) соединения I в 5 мл этанола и выдерживают 3 ч при 20 °С. Спирт упаривают в вакууме, добавляют 5 мл воды, экстрагируют эфиром (3 × 15 мл). Сушат сульфатом магния. Остаток хроматографируют на колонке (1 × 32 см), элюент гексан—этилацетат, 10 : 1. Получают 0,26 г (40%) соединения III, желтое масло,  $R_f$  0,7. Найдено, %: С 68,7; Н 9,8; N 16,2.  $M^+$  263.  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 68,4; Н 9,5; N 16,0.  $M$  263.

**1,2,3,4-Тетрагидро-7-(N-метилпиперазинометил)-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (IV).** А. К раствору 0,2 г (2 ммоль) N-метилпиперазина и 0,18 г (2 ммоль) 37% формалина и 2 капль ледяной уксусной кислоты в 15 мл этанола при 0 °С добавляют 0,33 г (2 ммоль) соединения I в 5 мл этанола. Реакционную смесь выдерживают 3 сут при 0...-5 °С. Спирт отгоняют в вакууме, добавляют 15 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 15 мл). Сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира хроматографируют на колонке (1 × 35 см), элюент гексан—этилацетат, 10 : 1. Получают 0,29 г (54%) соединения IV, желтое масло,  $R_f$  0,6. Найдено, %: С 69,3; Н 11,0; N 20,4.  $M^+$  276.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 69,6; Н 10,1; N 20,3.  $M$  276.

Б. Остаток, полученный по описанной выше методике, но при 20 °С из 0,16 г (1,6 ммоль) N-метилпиперазина, 0,15 г (1,6 ммоль) 37% формалина, 0,26 г (1,6 ммоль) соединения I в 20 мл этанола в присутствии двух капль ледяной уксусной кислоты, хроматографируют на колонке (1,5 × 16 см), элюент гексан. Последовательно вымывают 56 мг (14%) соединения IV и 30 мг (9%) ди(N-метилпиперазинил)метана. Спектр ПМР: 2,25 (6H, с, N—CH<sub>3</sub>); 2,45 (16H, м, N—CH<sub>2</sub>); 2,63, 2,47 м. д. (2H, д. д, NCH<sub>2</sub>N). Найдено:  $M^+$  212.  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_4$ . Вычислено:  $M$  212.

**Диметиламинометилирование соединения I.** А. Кипятят 7 ч 0,24 г (1,5 ммоль) соединения I и 0,15 г (1,5 ммоль) N,N,N',N'-тетраметилметилендиамина в 10 мл абсолютного диоксана (контроль по ТСХ). Упаривают в вакууме, экстрагируют эфиром. Сушат сульфатом магния. Остаток (0,19 г) после отгонки эфира, по данным спектров ПМР, содержит соединение II и продукт диметиламинометилирования V. Хроматографирование остатка на колонке (1,5 × 20 см), элюент этилацетат—гексан, 1 : 7. Выделяют 50 мг (20%) соединения I и 80 мг (28%) 7-формилзамещенного II.

Б. Кипятят в 10 мл спирта смесь 0,3 г (1,8 ммоль) соединения I, 0,29 г (3,6 ммоль) гидрохлорида диметиламина, 0,33 г (3,6 ммоль) 37% формалина (контроль по ТСХ). К остатку после упаривания спирта добавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром и сушат сульфатом магния. Остаток (0,25 г) после отгонки эфира хроматографируют на колонке (1 × 20 см), элюент этилацетат—гексан, 1 : 7. Выделяют 22 мг (7%) формилзамещенного II и 30 мг (10%) ди(1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин-7-ил)метана, белые игольчатые кристаллы,  $T_{пл}$  140...142 °С (с разложением, из гексана). В пробе смешения с эталонным образцом [2] депрессии температуры не дает.

**1,2,3,4-Тетрагидро-7-(N-фенил)иминометил-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (VI).** Кипятят 6 ч с насадкой Дина—Старка в 30 мл абсолютного толуола смесь 0,7 г (4 ммоль) формилзамещенного II, 0,74 г (8 ммоль) анилина и двух капль ледяной уксусной кислоты (контроль по ТСХ). Остаток (0,71 г) после отгонки толуола, представляющий собой темное вязкое масло, по данным хромато-масс-спектрометрии, содержит соединение VI ( $M^+$  267) и исходное II ( $M^+$  192). Эту смесь анализируют с помощью спектроскопии ПМР (см. таблицу). Она содержит 40% соединения VI и 60% исходного II. Хроматографируют на колонке (2,5 × 20 см), элюент этилацетат—гексан, 1 : 10; выделяют 0,2 г (30%) исходного II и 0,3 г анилина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы МОПО «Общая и техническая химия» ПТ 40295 (грант 01.0203 Ф).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Борисова Т. Н., Алиев А. Э., Сорокина Е. А., Симицына А. А., Варламов А. В.* // ХГС. — 1995. — № 4. — С. 534.
2. *Борисова Т. Н., Алиев А. Э., Сахнова Е. А., Симицына А. А., Варламов А. В.* // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 137.
3. *Comminge T. F., Shelton J. R.* // J. Org. Chem. — 1960. — Vol. 25. — P. 419.
4. *Eisner U., Lichtarowicz A., Linstead R. P.* // J. Chem. Soc. — 1957. — Part I. — P. 733.
5. *Варламов А. В., Борисова Т. Н., Алиев А. Э., Стажарова И. А., Симицына А. А., Сахнова Е. А.* // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 681.

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: [avarlamov@sci.ptu.edu.ru](mailto:avarlamov@sci.ptu.edu.ru)

Поступило в редакцию 09.09.98