

Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Л. Н. Куликова,  
А. В. Варламов

ТАНДЕМНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ  
2,3,5-ТРИМЕТИЛ-7-ТРИФТОРАЦЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО-  
[1,2-*c*]ПИРИМИДИНА АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКИНАМИ,  
ОБУСЛОВЛЕННОЕ МИХАЭЛЕВСКИМ ПРИСОЕДИНЕНИЕМ  
ТРЕТИЧНОГО АТОМА АЗОТА К ТРОЙНОЙ СВЯЗИ

Изучено взаимодействие 7-трифторацетилтетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидина с ацетилендикарбоновым эфиром (АДКЭ) и этилпропиолатом в ацетонитриле и спиртах. Установлено, что АДКЭ расщепляет пирролопиримидин по аминальному фрагменту в ацетонитриле и метаноле с образованием 1-Н- и 1-метоксиметил-2-(*N*-диметоксикарбонилвинил-*N*-метил)аминоэтил-3-метил-5-трифторацетилпирролов. В ацетонитриле этилпропиолат расщепляет пирролопиримидин как по аминальному фрагменту, так и по связи C<sub>(3)</sub>-N<sub>(2)</sub> (реакция Гофмана), а в этаноле только по связи C<sub>(3)</sub>-N<sub>(2)</sub> с образованием 2-пропенил-пирролов.

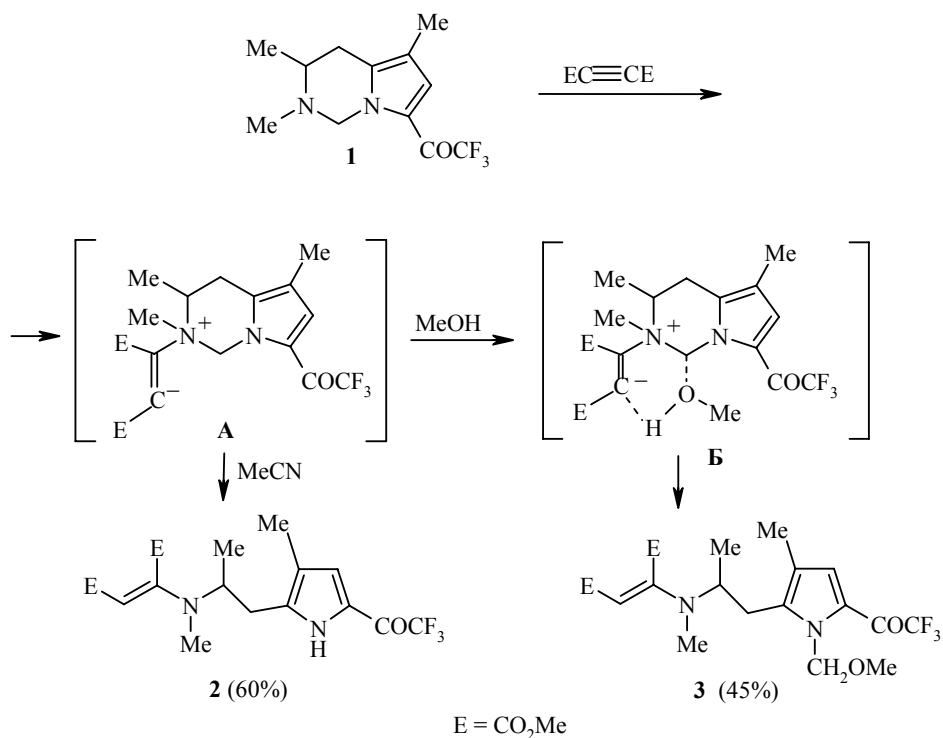
**Ключевые слова:** ацетилендикарбоновый эфир, пирролопиримидин, этилпропиолат, тандемное расщепление, цвиттер-ион.

Недавно нами было показано, что при действии ацетилендикарбонового эфира (АДКЭ) 2-замещенные тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины в полярных апротонных растворителях превращаются в пирроло[2,3-*d*]азоцины и 2-диметоксикарбонилвиниламиноэтилзамещенные 3-винилпирролы [1, 2]. В протонных растворителях (спирты, водные ТГФ и ацетонитрил) происходят расщепление тетрагидропиридинового фрагмента и образование 3-алкокси(гидрокси)алкил-2-диметоксивиниламиноэтилпирролов [3].

Аналогичные тандемные превращения тетрагидропиридинового кольца наблюдаются и при взаимодействии с АДКЭ и алкилпропиолатами тетрагидро-β- и -γ-карболинов [3, 4]. На основе полученных результатов был разработан оригинальный препаративный метод синтеза тетрагидропирроло[2,3-*d*]азоцинов и тетрагидроазоцино[4,5-*b*]- и -[5,4-*b*]индолов [4, 5].

Мы полагаем, что взаимодействие активированных алкинов с конденсированными тетрагидропиридинами начинается с михаэлевского присоединения третичного азота пиперидинового фрагмента к тройной связи алкинов, что приводит к образованию цвиттер-иона [1–4].

Для выявления закономерностей протекания указанной реакции тандемного расщепления и установления ее синтетических границ мы изучили взаимодействие 2,3,5-триметил-7-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидина (**1**) с АДКЭ и этилпропиолатом в ацетонитриле, метаноле и этаноле.



Трифторацетилзамещенный пирролопиримидин **1** получен трифторацетилированием соответствующего тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидина трифтороуксусным ангидридом в пиридине по методике [6]. Следует заметить, что пирроло[1,2-с]пиримидин образуется с выходом до 20% при гетероциклизации с ацетиленом оксима 1,2,5-триметилпиперидин-4-она в условиях реакции Трофимова [7].

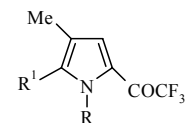
Установлено, что пирролопиримидин **1** значительно менее активен в реакциях с активированными алкинами, чем тетрагидропирролопиримидины и тетрагидрокарболины, где для завершения реакции при 20 °С требовалось от одного до трех дней.

Реакция пирролопиримидина **1** с АДКЭ и этилпропиолатом в ацетонитриле проходила только при кипячении, а в спиртах для окончания реакции при 20 °С требовалось около двух недель.

При действии на пирролопиримидин **1** АДКЭ в ацетонитриле и в метаноле происходит расщепление по аминальному фрагменту, в результате чего с умеренными выходами образуются 1-Н- и 1-метоксиметил-2-(N-диметоксикарбонилвинил-N-метил)аминоэтил-3-метил-5-трифторацетилпирролы **2** и **3** соответственно.

После образования промежуточного цвиттер-иона **A** расщепление аминального фрагмента идет по связи C<sub>(1)</sub>-N<sub>(2)</sub> аналогично расщеплению аминалей под действием электрофилов. Пара электронов узлового атома азота в цвиттер-ионе делокализована в пиррольном кольце и мало доступна для стабилизации катиона, образующегося при расщеплении аминального мостика, что и снижает реакционную способность пирролопиримидина **1** в описываемых реакциях. В метаноле промежуточный

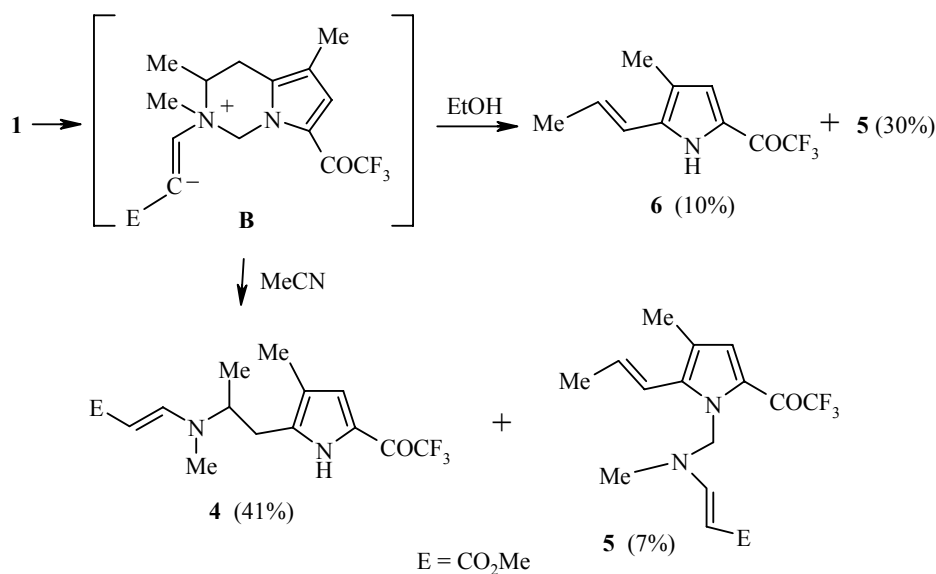
Таблица 1

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 2–6

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)												
	H-3, с	4-CH <sub>3</sub> , с	R	R <sup>1</sup>								CH <sub>3</sub> -CH=CH	
				CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-N(CH <sub>3</sub> )-CR <sup>2</sup> =CHR <sup>3</sup>								CH <sub>3</sub> -CH=CH	
				CH <sub>2</sub> , д, д	CH	CH <sub>3</sub> , д	N-CH <sub>3</sub>	CH=	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub> , д	CH=CH	
2	6.99	2.06	10.33 (уш. с, NH)	2.83 (J = 7.8, J = 14.6), 2.95 (J = 6.6, J = 14.6)	3.71–3.77 (м)	1.22 (J = 6.6)	2.69	4.64 (с)	3.89 (с)	3.62 (с)	–	–	
3	7.09	2.07	3.34 (с, CH <sub>3</sub> ), 5.65 (д, J = 10.6)	2.83 (J = 8.7, J = 14.5), 2.93 (J = 5.9, J = 14.5)	3.86 (м)	1.14 (J = 6.7)	2.76	4.65 (с)	3.89 (с)	3.63 (с)	–	–	
4	7.00	2.07	9.89 (уш. с, NH)	2.84 (J = 6.8, J = 14.4), 2.91 (J = 7.9, J = 14.4)	3.75 (сек, J = 7.0, J = 14.4)	1.16 (J = 7.0)	2.67	4.55 (д, J = 12.9)	7.46 (д, J = 12.9)	1.22 (т, J = 7.1), 4.10 (кв, J = 7.1)	–	–	
5	7.10	2.14	1.26 (т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.64 (с, NCH <sub>3</sub> ), 4.14 (к, J = 7.1, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.64 (д, J = 12.9, CH=CH), 5.74 (д, NCH <sub>2</sub> N), 7.61 (д, J = 12.9, CH=CH)	–	–	–	–	–	–	–	2.0 (J = 5.8)	6.14–6.28 (м)	
6	6.99	2.13	9.72 (уш. с, NH)	–	–	–	–	–	–	–	1.95 (J = 4.3)	6.34 (д, J = 4.3)	

цвиттер-ион **A** трансформируется в **B**, в котором нуклеофильное содействие спирта облегчает расщепление тетрагидропиримидинового кольца.

При взаимодействии пирролопиримидина **1** с этилпропиолатом в ацетонитриле также преимущественно расщепляется аминальный мостик, что приводит к образованию 2-(этоксикарбонилвинил)аминозамещенного пиррола **4**. Более высокая по сравнению с интермедиатом **A** основность анионного центра в соответствующем цвиттер-ионе **B**, где в делокализации участвует одна сложноэфирная группа, обуславливает появление нового канала расщепления по связи C<sub>(3)</sub>-N<sub>(2)</sub> (реакция Гофмана) и образование 2-пропенилпиррола **5**.



В этаноле из-за стерических препятствий, создаваемых трифторацетильной и этоксикарбонилвинильной группами невозможно образование интермедиата типа **B**. Анионный центр цвиттер-иона **B** в этом случае отщепляет от этанола протон, генерируя этоксид-анион. Последний, являясь сильным основанием, обуславливает гофмановское расщепление пиримидинового кольца. В качестве основного продукта взаимодействия пирролопиримидина **1** с этилпропиолатом в спирте образуется пропенилпиррол **5** с аминальным фрагментом при пиррольном атоме азота и продукт его гидролитического расщепления 3-метил-2-(пропен-1-ил)-5-трифторацетилпиррол **6**.

Таким образом показано, что тандемному расщеплению подвергаются также конденсированные тетрагидропиридины, у которых пиррольный цикл конденсирован с Δ<sup>3</sup>-пиперидеиновым по связи N<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub>. Реакция протекает через образование цвиттер-иона, дальнейшая трансформация которого зависит от электродонорных свойств гетероциклического фрагмента.

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			[M] <sup>+</sup> •	R <sub>f</sub> * Alufof	Выход, %
		C	H	N			
2	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>52.36</u>	<u>5.37</u>	<u>7.12</u>	390	0.60	60
		52.31	5.42	7.18			
3	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>52.58</u>	<u>5.86</u>	<u>6.49</u>	434	0.55	45
		52.53	5.80	6.45			
4	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>55.57</u>	<u>6.19</u>	<u>8.01</u>	346	0.60	41
		55.49	6.11	8.09			
5	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>56.84</u>	<u>5.82</u>	<u>7.77</u>	358	0.55	7
		56.98	5.91	7.82			
6	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO	<u>55.39</u>	<u>4.71</u>	<u>6.54</u>	217	0.50	10
		55.30	4.64	6.45			

\* Этилацетат–гексан, 1:5 (соединение 3) и 1:3 (соединения 2, 4–6).

\*\* Реакцию проводили в этаноле.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в пленке (для масел). Масс-спектры ионизации электронами были получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT-95 XL с прямым вводом образца в источник ионов с энергией ионизации 70 эВ, масс-спектры ESI были получены на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD Trap System VL. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены в растворах CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub> при 23 °C на приборах Bruker WP-200 (200 МГц) и Bruker WP-400 (400 МГц), внутренний стандарт TMC. Для ТСХ использованы пластины Silufol UV-254 и Alufof (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – нейтральный оксид алюминия II ст. акт. по Брокману или Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Fluka-507C (зернистость 0.05–0.15 мм).

**Диметил-(E)-2-(метил-{1-метил-2-[3-метил-5-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиррол-2-ил]этил}амино)-2-бутендиоат (2).** К раствору 0.13 г (0.5 ммоль) пирролопиримидина **1** в 10 мл ацетонитрила добавляют 0.114 г (0.8 ммоль) АДКЭ, кипятят 48 ч (контроль ТСХ, Alufof, этилацетат–гексан, 1:3). Наблюдается сильное осмоление реакционной массы. После завершения реакции растворитель удаляют, образовавшееся коричневое масло хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (*h* = 10 см, *d* = 2 см), смесью этилацетат–гексан, 1:10, вымывают пиррол **2** в виде светло-желтого масла.

**Диметил-(E)-2-{{2-[1-(метоксиметил)-3-метил-5-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиррол-2-ил]-1-метилэтил}(метил)амино)-2-бутендиоат (3).** К раствору 0.13 г (0.5 ммоль) пирро-лопиримидина **1** в метаноле добавляют 0.114 г (0.8 ммоль) АДКЭ, оставляют на 1 нед при комнатной температуре (контроль ТСХ, Alufof, этилацетат–гексан, 1:5). Наблюдается сильное осмоление реакционной массы. После завершения реакции растворитель удаляют, образовавшееся коричневое масло хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (*h* = 10 см, *d* = 2 см), смесью этилацетат–гексан, 1:10, вымывают пиррол **3** в виде светло-желтого масла.

**Этил-(E)-3-(метил{3-метил-2-[(E)-1-пропенил]-5-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиррол-1-ил}метил)амино)-2-пропеноат (5), этил-(E)-3-(метил{1-метил-2-[3-метил-5-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиррол-2-ил]этил}амино)-2-пропеноат (4).** К раствору 0.13 г (0.5 ммоль) пирролопиримидина **1** в 10 мл ацетонитрила добавляют 0.098 г (1 ммоль) этилпропиолат, кипятят 2 нед (контроль ТСХ, Alufof, этилацетат–гексан, 1:3). Наблюдается сильное осмоление реакционной массы. После завершения реакции растворитель удаляют, образовав-

шуюю многокомпонентную смесь хроматографируют на колонке с оксидом алюминия ( $h = 15$  см,  $d = 2$  см) смесью этилацетат–гексан, 1:7, вымывают пиррол **5** в виде желтого масла с выходом 7%, а смесью этилацетат–гексан, 1:5, вымывают пиррол **4** в виде желтого масла.

Этил-(*E*)-3-(метил{[3-метил-2-[(*E*)-1-пропенил]-5-(2,2,2-трифторацетил)-1Н-пиррол-1-ил]метил}амино)-2-пропеноат (**5**), 2,2,2-трифтор-1-{4-метил-5-[(*E*)-1-пропенил]-1Н-пиррол-2-ил}-1-этанон (**6**). К раствору 0.13 г (0.5 ммоль) пирролопиримидина **1** в 10 мл этанола добавляют 0.098 г (1 ммоль) этилпропиолата, оставляют на 1 нед при комнатной температуре (контроль ТСХ, Alufol, этилацетат–гексан, 1:3). Наблюдается сильное осмоление реакционной массы. После завершения реакции растворитель удаляют, образовавшуюся многокомпонентную смесь хроматографируют на колонке с оксидом алюминия ( $h = 15$  см,  $d = 2$  см), смесью этилацетат–гексан, 1:10, вымывают пиррол **6** в виде светло-желтого масла, а смесью этилацетат–гексан, 1:7, вымывают пиррол **5** в виде желтого масла с выходом 30%.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 02-03-32941) и программы Университеты России (проект УР 05.01.254).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, B. Nsabimana, A. I. Chernyshev, *Heterocycl. Commun.*, **7**, 461 (2001).
2. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, A. I. Chernyshev, G. G. Alexandrov, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6767 (2002).
3. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, *Molecular Diversity*, **6**, 207 (2003).
4. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.*, 3128 (2004).
5. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 297 (2005).
6. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, B. Nsabimana, T. A. Soklakova, *Mendeleev Commun.*, **12**, 162 (2001).
7. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Н. Д. Сергеева, *ХТС*, 1286 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 1034 (1987)].

*Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru*

*Поступило 02.02.2006*