

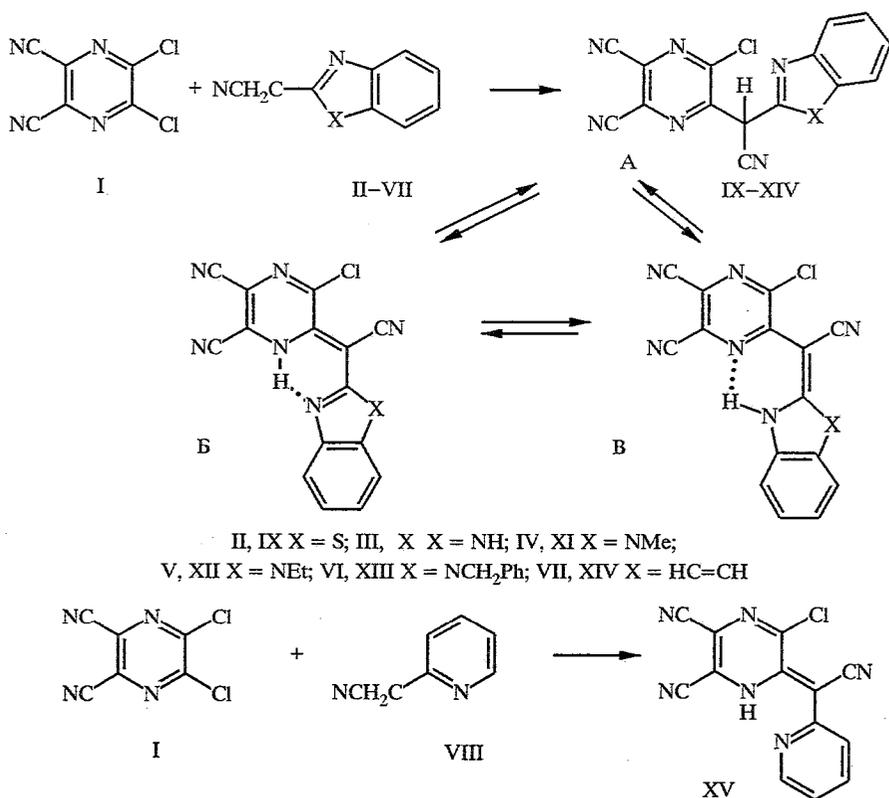
Ю. М. Воловенко, Г. Г. Дубинина

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРРОЛО[b]ПИРАЗИНОВ

Взаимодействие 2,3-дихлор-5,6-дицианопиразина с α -азагетарилацетонитрилами приводит к α -(3-хлор-5,6-дицианопиразин-2-ил)- α -(2-азагетарил)ацетонитрилам. Последующее нагревание в пиридине сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием конденсированных пирроло[b]пиразинов.

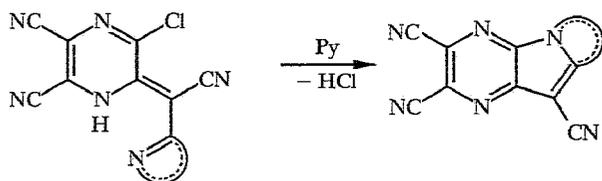
Ранее было изучено взаимодействие α -азагетарилацетонитрилов с 2,3-дихлорхиноксалином. Оказалось, что в условиях реакции нуклеофильного замещения происходит аннелирование пиррольного цикла по грани [b] хиноксалина [1]. Подвижность атомов галогена в 2,3-дихлорпиразине значительно меньше [2] по сравнению с 2,3-дихлорхиноксалином [3]. Введение в молекулу 2,3-дихлорпиразина двух электроноакцепторных нитрильных групп увеличивает нуклеофильную подвижность атомов хлора [4].

Нами изучено взаимодействие 2,3-дихлор-5,6-дицианопиразина (I) с 2-цианометилбензотиазолом (II), 2-цианометилбензимидазолом (III), 1-алкил-2-цианометилбензимидазолами (IV—VI), 2-цианометилхинолином (VII), 2-цианометилпиридином (VIII). В мягких условиях (3...4 ч в ДМФА



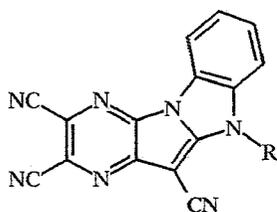
при 30...40 °С) происходит замещение одного атома хлора с образованием дигетарилацетонитрилов IX—XV. Как и следовало ожидать, чем выше основность исходного гетероцикла, тем быстрее и полнее проходит замещение и глубже окрашены конечные продукты. Наиболее медленно проходит реакция с низкоосновным (pK_a 1,2) бензотиазолилацетонитрилом II. Добавление эквивалентного количества триэтиламина к реакционной смеси значительно повышает скорость реакции. В диоксане при комнатной температуре в присутствии триэтиламина реакция не доходила до конца, что снижало выходы и чистоту конечных продуктов. Полученные соединения IX—XV могут существовать в трех таутомерных формах — А, Б и В.

В ИК спектрах этих соединений наблюдается характеристичная полоса поглощения сопряженной нитрильной группы в области 2185...2195 cm^{-1} и малоинтенсивная полоса поглощения нитрильных групп пиразинового кольца в области 2215...2225 cm^{-1} , что характерно и для исходного соединения I [4]. В спектрах ПМР (ДМСО- D_6) дигетарилацетонитрилов IX—XV в области 9,91...14,53 м. д. наблюдается сигнал N—H протона хелатного типа и отсутствует сигнал C—H протона таутомера А. На основании спектральных данных можно сделать вывод, что полученные соединения IX—XV существуют преимущественно в таутомерных формах Б и В. В случае соединения XV можно сделать однозначный выбор между таутомерами Б и В. Так, в спектре ПМР соединения XV в области 8,5 м. д. (1H, д, $J = 6$ Гц) находится сигнал α -протона пиридинового кольца. Если бы соединение XV существовало в таутомерной форме В, то сигнал α -протона пиридинового кольца наблюдался бы в виде дублета дублетов, вследствие его расщепления на иминном протоне [5]. На основании этого мы полагаем, что в соединении XV обменивающийся протон находится на азоте пиразинового ядра, что может реализоваться только в таутомерной форме Б. В спектре ПМР продукта гетарилирования 2-цианометилбензимидазола X сигналы N—H протонов сливаются в уширенный двухпротонный синглет при 13,03 м. д., а четыре ароматических протона бензимидазольного кольца наблюдаются в виде двух симметричных сигналов при 7,35 и 7,66 м. д., что возможно для симметричной структуры бензимидазольного фрагмента таутомерной формы В, в которой на обоих атомах азота бензимидазола находятся протоны.

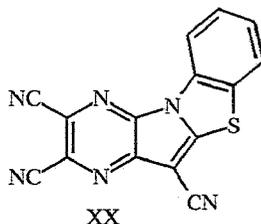


IX—XV

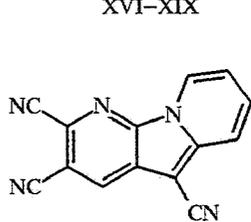
XVI—XXII



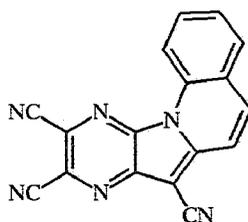
XXVI—XIX



XX



XXII



XXI

Характеристики соединений IX—XV*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Спектр ПМР, δ , м. д., DMCO-D ₆	Выход, %
		Cl	N		
IX ^{*2}	C ₁₅ H ₅ ClN ₆ S	<u>10,15</u> 10,53	<u>25,13</u> 24,96	7,5...8,2 (4H, м, Ar—H); 10,22 (1H, с, N—H)	95
X	C ₁₅ H ₆ ClN ₇	<u>10,82</u> 11,08	<u>30,25</u> 30,67	7,35 (2H, м, 5,6-Н бензимидазола); 7,66 (2H, м, 4,7-Н бензимидазола); 13,03 (2H, с, N—H)	75
XI	C ₁₆ H ₈ ClN ₇	<u>10,48</u> 10,62	<u>29,08</u> 29,38	7,5...8,1 (4H, м, Ar—H); 14,2 (1H, с, N—H); 3,75 (3H, с, CH ₃)	91
XII	C ₁₇ H ₁₀ ClN ₇	<u>10,08</u> 10,19	<u>28,33</u> 28,20	7,5...8,1 (4H, м, Ar—H); 14,2 (1H, с, N—H); 1,43 (3H, т, CH ₃); 4,42 (2H, к, CH ₂)	70
XIII	C ₂₂ H ₁₂ ClN ₇	<u>8,56</u> 8,65	<u>23,84</u> 23,93	7,2...7,8 (9H, м, Ar—H); 13,3 (1H, с, N—H); 5,64 (2H, с, CH ₂)	87
XIV	C ₁₇ H ₇ ClN ₆	<u>10,58</u> 10,72	<u>24,99</u> 25,41	7,5...8,3 (5H, м, Ar—H); 9,43 (1H, д, 8-Н хинолина); 9,91 (1H, с, N—H)	82
XV	C ₁₃ H ₅ ClN ₆	<u>12,24</u> 12,63	<u>30,70</u> 29,94	8,5 (1H, д, 6-Н пиридина) 8,1...8,2 (1H, м, 4-Н); 7,5 (1H, д, 3-Н); 8,3...8,5 (1H, м, 5-Н)	79

* T_{пл} соединений IX—XIV 300 °C, XV — 278...280 °C.

*2 Найдено S, % 9,61, вычислено S, %: 9,52.

Структура продуктов гетарилирования IX—XV характеризуется наличием двух реакционных центров: нуклеофильного — атома азота гетероцикла и электрофильного — атома углерода, связанного с хлором. На этом основании мы предположили, что имеется возможность осуществить их циклизацию за счет внутримолекулярного арилирования.

Попытки провести циклизацию при кипячении этих веществ в диоксане в присутствии триэтиламина или в диметилформамиде с поташом не имели успеха. Наилучших результатов мы достигли при кипячении их пиридиновых растворов.

Таким образом получены с высокими выходами продукты циклизации XVI—XXII, представляющие собой желтые вещества, флуоресцирующие в растворах. Следует отметить ослабление окраски по сравнению с исходными соединениями вследствие уменьшения цепи сопряжения. Особенно легко циклизуются производные бензимидазола XI—XIII. В спектрах ПМР (DMCO-D₆) полученных продуктов циклизации XVI—XXII исчезает сигнал обменивающегося протона, а сигналы ароматических протонов смещаются в слабое поле. При циклизации образуются жесткие гетероциклические структуры, вследствие чего некоторые протоны гетероцикла попадают в область дезэкранирующего действия атома азота пиазинового ядра.

Сигнал протона в положении 6 соединений XVI—XIX наблюдается при 8,1...8,3 м. д. в виде дублета или плохо разрешенного дублета дублетов, а в случае соединения XX — при 8,6 м. д. Еще больший химический сдвиг этого протона наблюдается в случае соединений: XXI — 9,5 м. д. (1H, д, 1-Н, J = 8 Гц), XXII — 9,4 м. д. (1H, д, 6-Н, J = 7 Гц). В ИК спектрах

Характеристики соединений XVI—XXII*

Соединение	Заместитель R	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, % N	Спектр ПМР, δ , м. д.	Выход, %
XVI	H	C ₁₅ H ₅ N ₇	<u>34,25</u> 34,62	8,15 (1H, д. д, 10-H); 7,5...7,7 (3H, м, 7,8,9-H); 10,1 (1H, с, N—H)	62
XVII	CH ₃	C ₁₆ H ₇ N ₇	<u>33,19</u> 32,98	4,07 (3H, с, CH ₃); 8,2 (1H, м, 10-H); 7,95 (1H, м, 7-H); 7,5...7,7 (2H, м, 8,9-H)	90
XVIII	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₉ N ₇	<u>31,87</u> 31,50	1,55 (3H, т, CH ₃); 4,59 (2H, к, CH ₂); 8,25 (1H, м, 10-H); 8,0 (1H, м, 7-H); 7,5...7,7 (2H, м, 8,9-H)	95
XIX	CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₁₁ N ₇	<u>26,74</u> 26,26	5,79 (2H, с, CH ₂); 7,9 (1H, д. д, 7-H); 8,25 (1H, д. д, 10-H); 7,3...7,7 (7H, м, 8,9-H, Ph—H)	80
XX ²		C ₁₅ H ₄ N ₆ S	<u>27,95</u> 27,99	8,6 (1H, д. д, 10-H); 8,32 (1H, д. д, 7-H); 7,7 (1H, т, 8-H); 7,85 (1H, т, 9-H)	83
XXI		C ₁₇ H ₆ N ₆	<u>28,56</u> 28,56	9,5 (1H, д, 1-H); 7,7...8,4 (5H, м, Ar—H)	79
XXII		C ₁₃ H ₄ N ₆	<u>34,62</u> 34,41	7,48 (1H, м, 9-H); 8,1 (2H, м, 7,8-H); 9,4 (1H, д, 6-H)	71

* T_{пл} соединений XVI—XXII 300 °С, перекристаллизованы из ДМФА.

² Найдено S, %: 10,78, вычислено S, %: 10,68.

полученных веществ XVI—XXII полосы поглощения нитрильных групп сливаются в одну полосу средней интенсивности при 2200...2210 см⁻¹.

Полученный 2,3,5-трицианобензотиазоло [3',2':1,2]пирроло [2,3-*b*]пипразин XX является представителем новой гетероциклической системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществлялся хроматографически на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 9 : 1. ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam в области 4000...400 см⁻¹ в таблетках КВг. Спектры ПМР измерены в ДМСО-*d*₆ на приборе WP 100 с рабочей частотой 100 МГц относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана. Величины химических сдвигов измерялись с точностью до 0,01 м. д.

Исходный 2,3-дихлор-5,6-дицианопипразин был синтезирован по методике [4].

α -(3-Хлор-5,6-дицианопипразин-2-ил)- α -(2-азагетарил)ацетонитрилы (IX—XV). Раствор 1 г (5,25 моль) дихлордицианопипразина I и 5,25 ммоль соответствующего гетарилацетонитрила III—VIII в 7 мл ДМФА перемешивают 3...4 ч при 30...40 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ. Через 12 ч отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают его небольшим количеством ДМФА и водой. Хроматографически чистые вещества IX—XIII получены с выходом 51...81%. Разбавлением фильтрата водой выделяют дополнительное количество вещества, очищенного затем кипячением в диоксане. Суммарный выход 70...91%.

α -(3-Хлор-5,6-дицианопипразин-2-ил)- α -(бензтиазол-2-ил)ацетонитрил (IX) синтезирован по приведенной выше общей методике, но в присутствии эквимольного количества основания — триэтиламина. Характеристики и выходы соединений IX—XV приведены в табл. 1.

Внутримолекулярная циклизация α -(3-хлор-5,6-дицианопипразин-2-ил)- α -(2-азагетарил)ацетонитрилов (IX—XV). 2,3,5-Трициано-6-*R*-6-*H*-бензимидазо[1',2':1,2]пирроло[2,3-*b*]-

пиразины (XVII—XIX), 2,3,12-трицианопиразино[2',3':4,5]пирроло[1,2-*a*]хинолин (XXI). Раствор 0,575 ммоль соответствующего соединения XI—XIV кипятят 3 ч в 4 мл пиридина, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают его небольшим количеством пиридина, водой и 3% соляной кислотой. Собранный отдельно пиридиновый фильтрат упаривают в вакууме, добавляют 15 мл воды, подкисляют 1 мл соляной кислоты и отфильтровывают дополнительное количество продукта циклизации. После перекристаллизации из ДМФА суммарный выход его составляет 80...95%.

2,3,5-Трициано-6-Н-бензимидазо[1',2':1,2]пирроло[2,3-*b*]пиразин (XVI). Суспензию 0,64 г (2 ммоль) соединения X кипятят 30 мин в 10 мл пиридина, затем нагревают 5 ч на кипящей водяной бане. Упаривают пиридин в вакууме, остаток заливают водой и подкисляют 2 мл соляной кислоты. Выпавший осадок соединения XVI отфильтровывают.

2,3,5-Трицианобензотиазоло[3',2':1,2]пирроло[2,3-*b*]пиразин (XX). Суспензию 0,84 г (2,5 ммоль) вещества IX в 15 мл пиридина нагревают 4 ч на кипящей водяной бане. Продукт реакции (XX) выделяют так же, как соединение XVI. После перекристаллизации из ДМФА выход 83%.

Пиразино[2,3-*b*]индолизин-2,3,10-трикарбонитрил (XXII). Суспензию 0,73 г (3 ммоль) соединения XV кипятят 3 ч в 10 мл сухого пиридина, затем добавляют 0,45 мл (3,3 ммоль) триэтиламина и кипятят еще 3 ч. Выделение продукта реакции аналогично предыдущему.

Характеристики и выходы соединений XVI—XXII приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козынченко А. П., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 85.
2. Adachi Jiro, Sato Nobuhiro // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 221.
3. Pat. 612092 Belg. / W. Deuschel, W. Vilsmeier, G. Riedel // С. А. — 1962. — Vol. 57. — 16634.
4. Toshinobu Suzuki, Yasushi Nagae, Keiryu Mitsuhashi // J. Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 1419.
5. Воловенко Ю. М., Немазаний А. Г., Рябоконт И. Г., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. журн. — 1988. — Т. 54. — С. 295.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252033, Украина
e-mail: dov@fosfor.kiev.ua

Поступило в редакцию 13.05.98