

В. И. Теренин, Е. Л. Ручкина, А. П. Плешкова,
Ю. Г. Бундель

ДИПИРРОЛО[1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНЫ

4*. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ДИПИРРОЛО[1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНОВ И 5,6-ДИГИДРОДИПИРРОЛО[1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНОВ

Изучены реакции аминотетирования алкилзамещенных дипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пирозинов и их 5,6-дигидроаналогов под действием различных аминотетизирующих агентов. При использовании в качестве реагентов Манниха алкоксидиалкиламинометанов (аминоацеталей) достигаются наиболее высокие выходы аминотетильных производных дипирролопирозинов. Проведено масс-спектральное исследование полученных соединений.

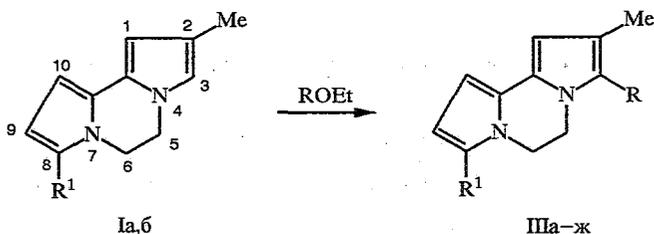
Продолжая исследования в ряду дипирролопирозинов [1, 2], с целью поиска биологически активных соединений мы изучили аминотетирование алкилзамещенных дипирролопирозинов II_{a,б} и их 5,6-дигидроаналогов I_{a,б}. С-Аминоалкилирование π-электроноизбыточных гетероциклических систем обычно проводят при кипячении амина, формальдегида и соответствующего гетероцикла в спирте [3] либо при взаимодействии гидрохлорида амина или амина в среде уксусной кислоты и формальдегида с гетероциклом [4—7]. В качестве наиболее распространенных реагентов для данного типа субстратов применяются бис(диалкиламино)метаны (аминали) [8, 9], N,N-диалкилметилениминиевые соли [10—12] или алкоксидиалкиламинометаны (аминоацетали) [13]. Предполагается, что механизм реакции Манниха может зависеть как от нуклеофильности субстрата, так и от pH среды. Например, N,N-диалкилметилениминиевые соли выступают как электрофилы при pH < 7 в то время как аминали могут вступать в реакцию Манниха при pH > 7 [13].

Мы установили, что реакция аминотетирования дипирролопирозинов и их 5,6-дигидроаналогов зависит от кислотности среды. Попытки провести данную реакцию при pH > 7 не привели к желаемому результату, поскольку образующиеся основания Манниха нестабильны в указанных условиях. Исходя из этого выбор аминотетизирующих реагентов был ограничен pH реакционной среды. При взаимодействии же дипирролопирозина II_б с бисдиметиламинометаном в ацетонитриле из реакционной смеси был выделен только 3-[(2,8-диметилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пирозин-3-ил)метил]-2,8-диметилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пирозин (IVж). Поэтому в качестве аминотетизирующих реагентов были выбраны этоксидиалкиламинометаны (аминоацетали), которые позволяют провести реакцию в довольно мягких условиях в нейтральной среде. Действительно, при нагревании дипирролопирозинов II_{a,б} и их 5,6-дигидроаналогов I_{a,б} с соответствующими аминоацеталами в бензоле были получены с хорошими выходами аминотетильные производные данных субстратов, причем практически во всех случаях время реакции не превышало 1 ч.

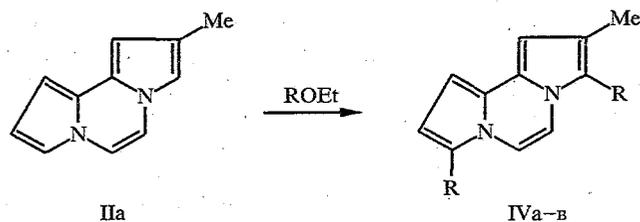
Ранее на основе квантово-химических расчетов мы показали, что в дипирролопирозинах с простой и двойной связью между атомами углерода C(5)—C(6) наиболее реакционноспособными в реакциях электрофильного

* Сообщение 3 см. [1].

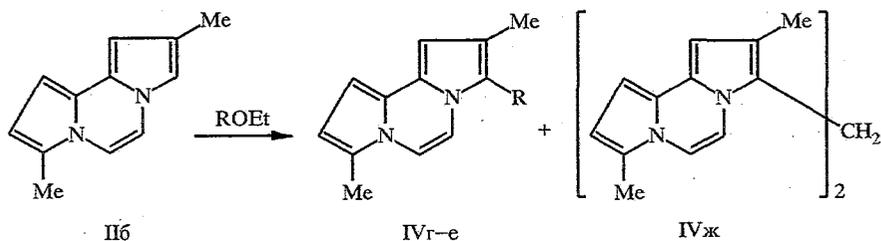
замещения являются свободные α -положения пиррольных колец [14]. Изучение реакции аминотетирования также подтверждает теоретические данные — вне зависимости от соотношения субстрат—реагент аминотетильная группа атакует свободные α -положения пиррольных колец молекулы дипирролопиперазина.



Ia R¹=H; Iб R¹=Me; IIIa R¹=R=-CH₂NC₅H₁₀; б R¹=R=-CH₂NC₄H₈O;
 в R¹=R=-CH₂NEt₂; г R¹=H, R=-CH₂NEt₂; д R¹=Me, R=-CH₂NC₅H₁₀;
 е R¹=Me, R=-CH₂NC₄H₈O; ж R¹=Me, R=-CH₂NEt₂



IV а R = -CH₂NC₅H₁₀; б R = -CH₂NC₄H₈O; в R = -CH₂NEt₂



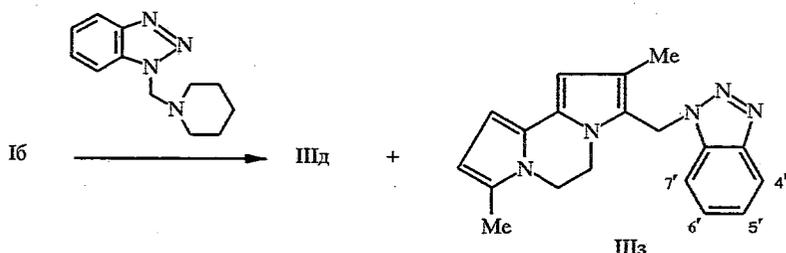
IV г R = -CH₂NC₅H₁₀; д R = -CH₂NC₄H₈O; е R = -CH₂NEt₂

Таким образом, при взаимодействии 2-метилзамещенных дипирролопиперазинов Ia, IIa с этоксиметилпиперидином и этоксиметилморфолином образуются продукты дизамещения по свободным α -пиррольным положениям молекул IIIa,б и IVa,б соответственно. Попытки варьировать соотношение субстрат—реагент для реакции соединения Ia с этоксиметилпиперидином от 1 : 2,5 до 1 : 1 приводят к дизамещенному продукту реакции IIIa. Однако в последнем случае выход соединения IIIa снижается, а в спектре ЯМР ¹H высокого разрешения помимо основных сигналов изомера IIIa присутствуют малоинтенсивные сигналы протонов, которые, по-видимому, принадлежат монозамещенному соединению. Образование 3-монозамещенных аминотетильных производных наблюдается также при взаимодействии 2-метилдипирролопиперазина IIa и его 5,6-дигидроаналога Ia с этоксиметилдиэтиламинном, но если для субстрата IIa дизамещенный продукт реакции IVв является основным, то для 5,6-дигидродипирролопиперазина Ia моно- и дизамещенные

производные IIIг и IIIв соответственно присутствуют в реакционной смеси в соотношении 1 : 1. При увеличении в 4 раза мольной доли реагента по отношению к мольной доле субстрата, взятого для реакции, соотношение изомеров сохраняется.

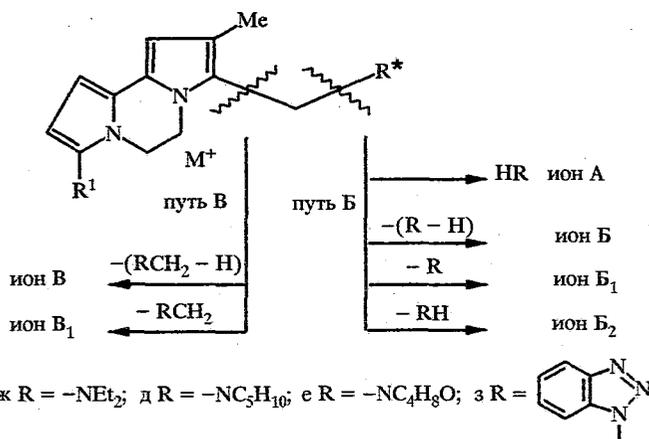
Таким образом, несмотря на преимущественное образование дизамещенных производных в реакциях аминотетилирования дипирролопипазинов Ia, IIa, первая электрофильная атака все же идет по положению 3 молекулы дипирролопипазина, что не противоречит расчетным данным [14].

Аминотетилирование 2,8-диметилзамещенных дипирролопипазинов Ib, IIб также идет согласно квантово-химическим расчетам и приводит к соединениям IIIд—ж и IVг—е соответственно. Хотя, как упоминалось ранее, при реакции дипирролопипазинов Ia,б и IIa,б с аминаоацетальями с хорошими выходами образуются аминотетильные производные, в качестве альтернативного аминотетилирующего реагента нами был использован пиперидино-метилбензотриазол. Показано [15], что *л*-избыточные гетероциклы в присутствии кислоты Льюиса вступают в реакцию аминотетилирования с различными аминаоалкилбензотриазолами, давая соответствующие основания Манниха с выходами 70...96%. Однако в случае дипирролопипазина Ib помимо ожидаемого пиперидинометилдипирролопипазина IIIд идет образование 3-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-2,8-диметил-5,6-дигидропипероло [1,2-*α*; 2',1'-*с*]пипазина (IIIз), причем выход последнего выше.



Нам не удалось оптимизировать выходы продуктов данной реакции, так как помимо производных IIIд и IIIз в реакционной смеси присутствует еще одно неидентифицированное соединение. Для разделения такой смеси требуется колоночная хроматография, что является не самым удачным методом выделения аминотетильных производных дипирролопипазинов. Напротив, при применении аминаоацеталей в качестве реагентов Манниха практически во всех случаях образуется только один продукт реакции, что значительно облегчает обработку реакционной смеси. Однако при взаимодействии 2,8-диметилдипирролопипазина IIб с этоксиалкиламинаметанами наряду с ожидаемыми аминотетильными производными IVг—е образуется соединение IVж. Об образовании в процессе реакции Манниха веществ со структурой, подобной IVж, упоминалось в работе [16], причем количество продуктов данного строения увеличивалось с повышением pH среды. В случае дипирролопипазина IIб выход соединения IVж зависит от соотношения субстрат—реагент и уменьшается при увеличении мольной доли аминотетилирующего реагента.

С целью дополнительного изучения строения синтезированных соединений IIIа—з и IVа—ж проведено их масс-спектральное исследование. Для данных гетероциклических систем получены масс-спектры электронного удара, результаты которых приведены в табл. 4. В большинстве случаев пики молекулярных ионов аминотетильных производных дипирролопипазинов характеризуются низкой интенсивностью. Для молекулярных ионов всех исследованных соединений можно выделить два главных пути разрыва связей под действием электронного удара. Они рассмотрены на схеме на примере монозамещенных 5,6-дигидропиперолопипазинов IIIг—з.



Характеристичными направлениями распада является α - и β -разрыв в заместителе $-\text{CH}_2\text{R}$, сопровождающийся прототропными перегруппировками. При этом положительный заряд локализуется как на R (ион А), так и на полигетероциклической части молекулы (ионы Б, Б₁, Б₂, В, В₁). Следует отметить, что во всех случаях отсутствуют пики, отвечающие аминным фрагментам $\text{CH}_2=\text{R}$, которые обычно отражают наличие диалкиламинометильных заместителей в молекуле. В спектрах всех аминотильных производных максимальны пики аминных фрагментов, образующиеся при распаде ионов HR_1^{1+} , отвечающих молекулярным ионам соответствующих аминов.

В случае дизамещенных производных III, IVа—в отсутствует распад молекулярного иона по пути В. При этом появляются дополнительные направления фрагментации иона Б₁ с разрывом второй аминогруппы с водородными перегруппировками. Это приводит к образованию серии гомологических пиков с m/z 214, 213, 212, m/z 200, 199, 198, m/z 186, 185, 184 для соединений IIIа—в и с m/z 212, 211, 210, m/z 198, 197, 196, m/z 184, 183, 182 для соединений IVа и IVв.

Распад молекулярного иона дипирролопиразина IVж под действием электронного удара также протекает согласно схеме, приведенной для соединений IIIг—з.

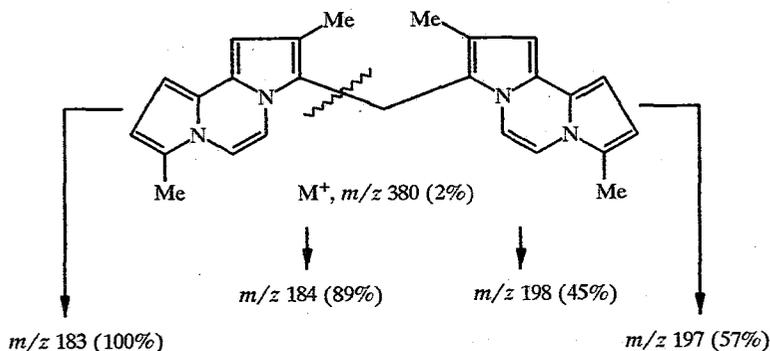


Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл.} °С	Выход, % (время, ч)
		С	Н	N		
IIIa	C ₂₃ H ₃₄ N ₄	<u>75,01</u>	<u>9,25</u>	<u>15,47</u>	174,7...175,8	84(1) 13(9)*
		75,41	9,28	15,30		
IIIб	C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₂	<u>67,96</u>	<u>8,08</u>	<u>15,27</u>	150,7...152,7	79(2)
		68,10	8,10	15,13		
IIIв	C ₂₁ H ₃₄ N ₄					37,5(1)* ²
IIIг	C ₁₆ H ₂₃ N ₃					37,5(1)* ²
IIIд	C ₁₈ H ₂₅ N ₃	<u>76,32</u>	<u>8,86</u>	<u>14,47</u>	171,7...176,2 (обугл.)	83(1) 11(17...20)* ³
		76,30	8,80	14,80		
IIIе	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O	<u>71,47</u>	<u>7,85</u>	<u>14,63</u>	190,8...197,1 (обугл.)	84(3)
		71,57	8,07	14,73		
IIIж	C ₁₇ H ₂₅ N ₃	<u>74,79</u>	<u>8,95</u>	<u>15,73</u>	115,1...121,2 (обугл.)	75(1)
		75,27	9,23	15,49		
IIIз	C ₁₉ H ₁₉ N ₅				140...145,8 (обугл.)	37,8(17...20)
IVa	C ₂₃ H ₃₂ N ₄	<u>76,01</u>	<u>8,77</u>	<u>15,97</u>	190,3...194,5 (разл.)	88(1)
		75,80	8,79	15,38		
IVб	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂	<u>68,47</u>	<u>7,60</u>		190,6...196,5 (разл.)	84(1)
		68,35	8,25			
IVв	C ₂₁ H ₃₂ N ₄				54,1...60,7 (разл.)	76(1)* ²
IVг	C ₁₈ H ₂₃ N ₃	<u>76,69</u>	<u>8,49</u>	<u>14,92</u>	126,9...133,8 (обугл.)	92,5(1)
		76,86	8,18	14,94		
IVд	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O	<u>72,34</u>	<u>7,40</u>		160,2...163,0	83(1)* ²
		72,08	7,42			
IVе	C ₁₇ H ₂₃ N ₃				Вязкие кристаллы	78(1)* ²

* Соотношение субстрат—реагент 1 : 1.

*² Соединения IIIв,г выделены в смеси в соотношении 1 : 1;
в соединении IVв незначительная примесь 3-монозамещенного продукта реакции;
в соединениях IVд и IVе 4% примеси соединения IVж.*³ Получено по методу Б.

Таблица 2

Зависимость выходов соединений IVг—IVж
от соотношения субстрат—реагент

Соединение	Выход (%) при соотношении субстрат—реагент, ммоль		
	1 : 1	1 : 1,5	1 : 3
IVг	85	92,5	
IVж	8	0	
IVд	72	80	83
IVж	12	8	4
IVе	51	72	78
IVж	17	12	4

Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ (J , Гц) спектров ПМР соединений IIIa—з и IVa—ж в CDCl_3

Соединение	Протоны и заместители пиррольных колец						Протоны пиразинового кольца
	1H	2-CH ₃	3-R	8-R(H)	9-H	10-H	
1	2	3	4	5	6	7	8
IIIa	6,028 с	2,043 с	1,410 м (2H, γ -CH ₂); 1,505 м (4H, β -CH ₂); 2,318 м (4H, α -CH ₂); 3,356 с (2H, -CH ₂ N)	1,410 м (2H, γ -CH ₂); 1,505 м (4H, β -CH ₂); 2,318 м (4H, α -CH ₂); 3,415 с (2H, -CH ₂ N)	5,970 д, $J_{910} = 3,24$	6,100 д	4,210 м (4H, 5,6-CH ₂)
IIIб	6,046 с	2,056 с	2,400 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,423 с (2H, -CH ₂ N); 3,660 м (4H, (CH ₂) ₂ O)	2,400 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,469 с (2H, -CH ₂ N); 3,660 м (4H, (CH ₂) ₂ O)	6,010 д, $J_{910} = 3,53$	6,110 д	4,200 м (4H, 5,6-CH ₂)
IIIв	6,030 с	2,055 с	0,989 т (3H, CH ₂ CH ₃)*, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,14$; 2,450 к (2H, CH ₂ CH ₃); 3,461 с (2H, -CH ₂ N)	0,992 т (3H, CH ₂ CH ₃)*, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,14$; 2,450 к (2H, CH ₂ CH ₃); 3,517 с (2H, -CH ₂ N)	5,980 д, $J_{910} = 3,47$	6,100 д	4,210 м (4H, 5,6-CH ₂)
IIIг	6,050 с	2,055 с	0,998 т (3H, CH ₂ CH ₃), $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,15$; 2,470 к (2H, CH ₂ CH ₃); 3,457 с (2H, -CH ₂ N)	6,560 д. д. $J_{89} = 2,61$, $J_{810} = 1,53$	6,160 д. д., $J_{910} = 3,57$	6,190 д. д.	4,110 м (2H, 6-CH ₂)*; 4,250 м (2H, 5-CH ₂)*
IIIд	6,006 с	2,041 с	1,420 м (2H, γ -CH ₂); 1,480 м (4H, β -CH ₂); 2,310 м (4H, α -CH ₂); 3,356 с (2H, -CH ₂ N)	2,240 д, $J_{\text{CH}_3, 9\text{-H}} = 0,74$	5,870 д. к., $J_{910} = 3,46$	6,110 д	3,990 м (2H, 6-CH ₂)*; 4,210 м (2H, 5-CH ₂)*
IIIе	6,011 с	2,052 с	2,388 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,419 с (2H, -CH ₂ N); 3,638 м (4H, (CH ₂) ₂ O)	2,247 с	5,880 д, $J_{910} = 3,35$	6,120 д	4,010 м (2H, 6-CH ₂)*; 4,190 м (2H, 5-CH ₂)*
IIIж	6,007 с	2,052 с	0,988 т (3H, CH ₂ CH ₃), $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,15$; 2,450 к (2H, CH ₂ CH ₃); 3,461 с (2H, -CH ₂ N)	2,441 с	5,880 д, $J_{910} = 3,40$	6,110 д	3,990 м (2H, 6-CH ₂)*; 4,240 м (2H, 5-CH ₂)*

IIIз	6,110 с	2,200 с	5,885 уш. с (2H, -CH ₂ N); 7,200 м (1H, 7'-H); 7,310, 7,360 м (2H, 5', 6'-H); 8,020 м (1H, 4'-H)	2,350 с	5,885 д	6,160 д, <i>J</i> ₁₀₉ = 3,76	3,900 м (4H, 5,6-CH ₂)
IVа	6,281 с	2,186 с	1,428 м (2H, γ-CH ₂); 1,527 м (4H, β-CH ₂); 2,348 м (4H, α-CH ₂); 3,545 с (2H, -CH ₂ N)	1,428 м (2H, γ-CH ₂); 1,527 м (4H, β-CH ₂); 2,348 м (4H, α-CH ₂); 3,603 с (2H, -CH ₂ N)	6,310 д, <i>J</i> ₉₁₀ = 3,69	6,340 д	7,400 д (1H, 5H)*, <i>J</i> ₅₆ = 6,17; 7,450 д (1H, 6-H)*
IVб	6,306 с	2,202 с	2,425 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,616 с (2H, -CH ₂ N); 3,668 м (4H, (CH ₂) ₂ O)	2,425 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,668 м (6H, -CH ₂ N, (CH ₂) ₂ O)	6,361 с	6,361 с	7,370 д (1H, 5H)*, <i>J</i> ₅₆ = 6,08; 7,420 д (1H, 6-H)*
IVв	6,284 с	2,200 с	1,016 т (3H, CH ₂ CH ₃)*, <i>J</i> _{CH₃,CH₂} = 7,12; 2,488 к (2H, CH ₂ CH ₃)* ² ; 3,655 с (2H, -CH ₂ N)	1,023 т 3H, CH ₂ CH ₃)*, <i>J</i> _{CH₃,CH₂} = 7,14; 2,501 к (2H, CH ₂ CH ₃)* ² ; 3,714 с (2H, -CH ₂ N)	6,330 д, <i>J</i> ₉₁₀ = 3,56	6,350 д	7,455 с (2H, 5,6-H)
IVг	6,259 с	2,182 с	1,420 м (2H, γ-CH ₂); 1,508 м (4H, β-CH ₂); 2,343 м (4H, α-CH ₂); 3,546 с (2H, -CH ₂ N)	2,380 д, <i>J</i> _{CH₃,9-H} = 0,74	6,210 д. к, <i>J</i> ₉₁₀ = 3,51	6,350 д	6,890 д (1H, 6H)*, <i>J</i> ₆₅ = 6,14; 7,440 д (1H, 5-H)*
IVд	6,267 с	2,200 с	2,420 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3,620 с (2H, -CH ₂ N); 3,660 м (4H, (CH ₂) ₂ O)	2,420 д, <i>J</i> _{CH₃,9-H} = 0,34	6,230 д. к, <i>J</i> ₉₁₀ = 3,54	6,370 д	6,920 д (1H, 6H)*, <i>J</i> ₆₅ = 6,12; 7,390 д (1H, 5-H)*
IVе	6,261 с	2,195 с	1,010 т (3H, CH ₂ CH ₃), <i>J</i> _{CH₃,CH₂} = 7,12; 2,480 к (2H, CH ₂ CH ₃); 3,660 с (2H, -CH ₂ N)	2,380 д, <i>J</i> _{CH₃,9-H} = 0,56	6,220 д. к, <i>J</i> ₉₁₀ = 3,42	6,350 д	6,890 д (1H, 6H)*, <i>J</i> ₆₅ = 6,20; 7,500 д (1H, 5-H)*
IVж	6,316 с (2H)	2,187 с (6H)	4,261 с (2H, 3-CH ₂)	2,320 д (6H), <i>J</i> _{CH₃,9-H} = 0,42	6,190 д. к (2H), <i>J</i> ₉₁₀ = 3,44	6,340 д (2H)	6,730 д (2H, 6H)*, <i>J</i> ₆₅ = 6,33; 6,750 д (2H, 5-H)*

*² Возможно обратное отнесение.

Частичные масс-спектры синтезированных соединений

Со- еди- не- ние	Пики характеристичных ионов													
	M ⁺		А		Б ₁		Б		Б ₂		В		В ₁	
	m/z	I*	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
Ша	366	0,4	85	51	282	3			281	0,8				
Шб	370	0,3	87	69	284	2	284	0,4						
Шв	342		73	21	270	3	271	2						
Шг	257	1	73	10	185	25	186	8	184	3	172	3	171	2
Шд	283	15	85	52	199	70	200	10	198	2	186	1	185	1
Ше	285	6	87	74	199	71	200	41	148	9	186	20	185	18
Шж	271	4	73	31	199	30	200	10	198	10	186	6	185	7
Шз	317	23	119	100	199	52	200	17	198	2	186	6	185	5
IVa	364	0,7	85	62	280	6	281	0,9						
IVб	368	0,2	87	51	282	3								
IVв	340	1	73	20	268	9	269	3						
IVг	281	2	85	52	197	6	198	1			184	6	183	7
IVд	283	1	87	50	197	26	198	9	196	1	184	3	183	4
IVe	269	3	73	18	197	44	198	14	196	4	184	2	183	4

* Относительная интенсивность, % от максимального пика в спектре.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений Ша—з, IVa—ж в растворе CDCl₃ получены на приборе Varian VXR-400, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры соединений Ша—з, IVa—ж записаны на приборе Kratos MS-890 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе гексан—этилацетат, 6 : 1. Температуру плавления измеряли в открытом капилляре на приборе Electrothermal. Выходы и константы синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2, спектральные характеристики — в табл. 3, 4.

2-Метил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозин (Ia), 2,8-диметил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозин (Iб), 2-метилдипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозин (IIa), 2,8-диметилдипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозин (IIб) синтезированы по методике [1], этоксиметилпиперидин, этоксиметилморфолин и этоксиметилдиэтиламин — по методике [17], 1-(пиперидинометил)-1Н-1,2,3-бензотриазол — [15].

Аминометильные производные 2-метил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина (Ша—г) и 2-метилдипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина (IVa—в). К раствору 1 ммоль 2-метил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина Ia или 2-метилдипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина IIa в 10 мл бензола добавляют 2,5 ммоль соответствующего этоксиметилдиалкиламина. Реакционную смесь кипятят 1...2 ч до исчезновения исходного по ТСХ. Соединения IVa, IVб оставляют на ночь при комнатной температуре в бензольном растворе, затем раствор охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, остаток упаривают и хроматографируют на небольшом слое (2...2,5 см) щелочной окиси алюминия, элюент бензол. Упаренную реакционную смесь соединения Ша промывают ацетоном, кристаллы отфильтровывают, упаренный остаток хроматографируют на щелочной окиси алюминия, элюент бензол. Упаренные реакционные смеси соединений IIб, IIв, г и IVв хроматографируют на щелочной окиси алюминия, элюент бензол.

Аминометильные производные 2,8-диметил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина (Шд—з). А. К раствору 1 ммоль 2,8-диметил-5,6-дигидродипирроло[1,2-а; 2',1'-с]пирозина Iб в 10 мл бензола добавляют 1,5 ммоль соответствующего этоксиметилдиалкиламина. Реакцион-

ную смесь кипятят 1...3 ч до исчезновения исходного по ТСХ. Упаренную реакционную смесь промывают ацетоном, кристаллы отфильтровывают, остаток упаривают и затем хроматографируют на щелочной окиси алюминия, элюент бензол.

Б. К раствору 0,5 ммоль 2,8-диметил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*; 2',1'-*c*]пиразина Iб в 10 мл хлористого метилена добавляют 0,42 ммоль 1-(пиперидинометил)-1Н-1,2,3-бензотриазола. Реакционную смесь кипятят 17...20 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем 35/70, элюент ацетон. Выделяют две фракции. Фракция I содержит соединение IIIз и неидентифицированный продукт реакции, фракция II — соединение IIIд. К фракции I добавляют ацетон, отфильтровывают кристаллы (соединение IIIз), остаток повторно хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан—этилацетат, 4 : 1.

Продукты аминотетраметилирования 2,8-диметилдипирроло[1,2-*a*; 2',1'-*c*]пиразина (IVг—ж). К раствору 1 ммоль 2,8-диметилдипирроло[1,2-*a*; 2',1'-*c*]пиразина Iб в 10 мл бензола добавляют 1,5 ммоль этоксиметилпиперидина или 3 ммоль этоксиметилморфолина либо этоксиметилдиэтиламина. Реакционную смесь кипятят 1 ч до исчезновения исходного по ТСХ. Упаренную реакционную смесь соединения IVг растворяют в 1...1,5 мл бензола и при нагревании добавляют 5...6 мл воды до начала образования кристаллов на стенках колбы. Раствор оставляют на 1 ч при комнатной температуре до полного формирования осадка, затем отфильтровывают полученные кристаллы. Бензольные растворы соединений IVд,ж и IVе,ж промывают несколько раз водой для удаления избытка реагента и продуктов его разложения. Бензольный слой сушат над молекулярными ситами 4А, растворитель упаривают. Маслообразную смесь соединений IVе,ж несколько раз упаривают с ацетоном; при этом масло кристаллизуется.

Авторы выражают благодарность научному сотруднику кафедры органической химии МГУ им. М. В. Ломоносова И. Ф. Лещевой за регистрацию спектров ЯМР. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 96-03-32157а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Теренин В. И., Ручкина Е. Л., Лещева И. Ф., Плешкова А. П., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 52.
2. Теренин В. И., Ручкина Е. Л., Карапетян К. В., Мамаев В. М., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1566.
3. Treibs A., Zinsmeister R. // Chem. Ber. — 1957. — Bd 90. — S. 87.
4. Herz W., Rogers L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 4921.
5. Kuhn H., Stein O. // Ber. — 1937. — Bd 70. — S. 567.
6. Чешмариташвили М. Г., Самсония Ш. А., Курковская Л. Н., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1984. — № 1. — С. 73.
7. Нтаганда Ж., Солдатова С. А., Родригес Аларкон Х. А., Анисимов Б. Н., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 83.
8. Шведов В. И., Мезенцева М. В., Гринев А. Н. // ХГС. — 1975. — № 9. — С. 1217.
9. Гринев А. Н., Мезенцева М. В., Кулешова Е. Ф., Алексеева Л. М. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 612.
10. Sliva H., Blondeau D. // Heterocycles. — 1981. — Vol. 16 — P. 2159.
11. Самсония Ш. А., Каджришвили Д. О., Мамаладзе Л. М. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1363.
12. Dowe M. D., Hayes R., Judd D. B., Williams Ch. N. // Synthesis. — 1983. — N 1. — P. 73.
13. Eyley S. C., Heaney H., Papageorgiou G., Wilkins R. F. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 2997.
14. Теренин В. И., Карапетян К. В., Ручкина Е. Л., Мамаев В. М., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1559.
15. Katritzky A., Yang Zh., Lam J. N. // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 4971.
16. Олейник А. Ф., Дозорова Е. Н., Соловьева Н. П., Полюкина Л. М., Филитис Л. Н., Полякова О. Н., Першин Г. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1983. — Т. 17, № 8. — С. 928.
17. Quintard J.-P., Elissondo B., Jausseaume B. // Synthesis. — 1984. — N 6. — P. 495.