

В. И. Теренин, Е. А. Сумцова, М. А. Ковалкина, С. З. Вацадзе,
Е. В. Кабанова, А. П. Плешкова, Н. В. Зык

ДИПИРРОЛО[1,2-*a*; 2',1'-*c*]ПИРАЗИНЫ

7*. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В РЯДУ ДИПИРРОЛО[1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНОВ И 5,6-ДИГИДРОДИПИРРОЛО- [1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНОВ ФОРМИЛИРОВАНИЕ ДИПИРРОЛО[1,2-*a*;2',1'-*c*]ПИРАЗИНОВ

Получен ряд не описанных ранее альдегидов на основе реакции формилирования дипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразинов и их 5,6-дигидроаналогов ДМФА и оксихлоридом фосфора.

Ключевые слова: 5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразины, дипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразины, формилирование.

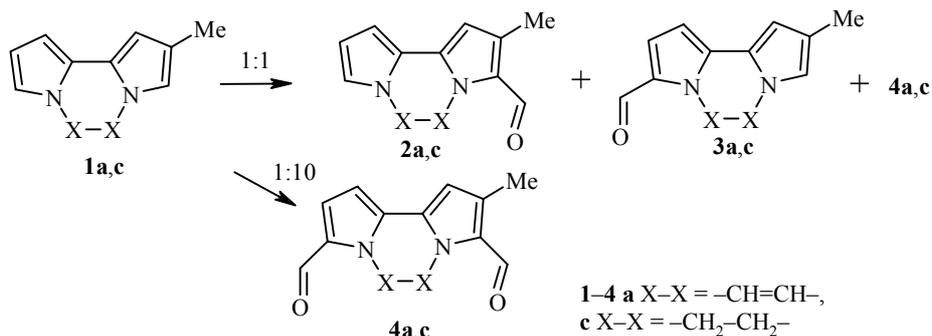
Дипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразины легко вступают в реакции электрофильного замещения, такие как, например, нитрование, ацилирование и фосфорилирование [2].

Нами изучена реакционная способность дипирролопиразинов **1a,b** и их 5,6-дигидроаналогов **1c,d** в условиях реакции формилирования по Вильсмайеру – хлороксидом фосфора и ДМФА. Известно, что N-метилпиррол в условиях данной реакции при избытке реагента образует моноформильное производное по α -положению пиррольного кольца [3]. В случае дипирролопиразинов могут образовываться продукты формилирования как по одному, так и по двум пиррольным кольцам молекулы, причем результат реакции зависит от соотношения субстрат – реагент.

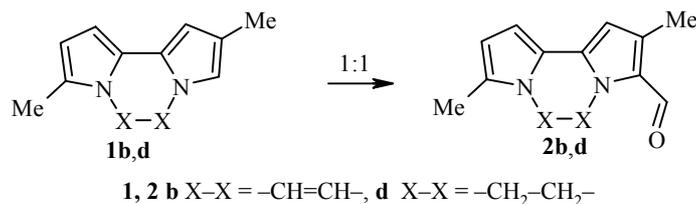
При формилировании дипирролопиразинов **1a,c**, имеющих оба свободных α -положения пиррольных колец, избытком реагента были получены, как и предполагалось, продукты 3,8-диформилирования – 2-метил-3,8-диформилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиазин (**4a**) и 2-метил-3,8-диформил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиазин (**4c**). Строение продуктов реакции подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР и масс-спектрометрии.

По данным [2], при проведении реакций электрофильного замещения на моделях **1a,c** атака электрофила преимущественно идет по атому С(3) пиррольного кольца, содержащего метильный заместитель. Аналогично, в случае формилирования дипирролопиразинов **1a,c** при эквимолярном соотношении субстрат–реагент наблюдается образование смесей продуктов, состоящих из 3,8-диформильных производных **4a,c** и 3-моноформильных производных **2a,c**, а также в следовых количествах присутствуют 8-моноформильные производные **3a,c**. Данные продукты были идентифицированы по спектрам ЯМР ^1H соответствующих смесей.

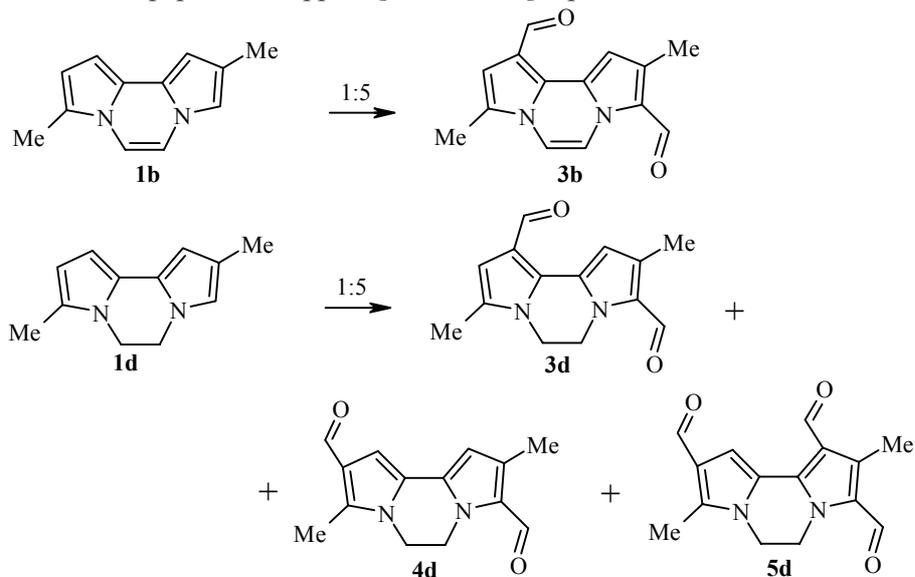
* Сообщение 6 см. [1].



Для систем **1b,d**, в которых свободно α -положение лишь одного пиррольного ядра, наиболее вероятна атака электрофила именно по этому положению. Действительно, было показано, что при эквимольном соотношении субстрат – реагент для соединений **1b,d** идет образование продуктов моноформилирования по положению 3 данной гетероциклической системы – 2,8-диметил-3-формилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина (**2b**) и 2,8-диметил-3-формил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина (**2d**), соответственно, причем при проведении реакции формилирования дипирролопиразина **1b** при пониженной температуре (-5 °C) выход соединения **2b** увеличивается с 32 до 50%.



Избыток реагента приводит к образованию диформильных производных, причем в случае 2,8-диметилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина реакция с пятикратным избытком реагента идет однозначно с образованием 2,8-диметил-3,10-диформилдипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина.



Т а б л и ц а 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)	Выход*, %
		С	N	H			
2b	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	<u>72.65</u> 73.57	<u>13.34</u> 13.20	<u>5.92</u> 5.70	240 (разл.)	M ⁺ 212 (100), 211 (68), 184 (8), 183 (29), 181 (7), 169 (6), 168 (8), 91 (12), 77 (6), 63 (6)	68
2d	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	<u>72.33</u> 72.87	<u>13.64</u> 13.07	<u>6.59</u> 6.59	280 (разл.)	M ⁺ 214 (100), 213 (76), 199 (7), 185 (19), 183 (6), 170 (8), 169 (6), 92 (7), 77 (7), 63 (5)	50
3b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>69.87</u> 69.99	<u>10.92</u> 11.66	<u>4.93</u> 5.03	260 (разл.)	M ⁺ 240 (100), 239 (35), 211 (14), 184 (27), 183 (48), 182 (14), 142 (17), 91 (12), 63 (14)	60
3d	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂					M ⁺ 242 (100), 241 (45), 214 (13), 213 (23), 186 (27), 185 (32), 170 (13), 77 (13), 63 (13)	44
4a	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>68.73</u> 69.02	<u>12.18</u> 12.38	<u>4.49</u> 4.46	195–197	M ⁺ 226 (100), 225 (33), 198 (11), 197 (26), 170 (6), 169 (15), 168 (9), 115 (8), 63 (6)	69
4c	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>68.54</u> 68.41	<u>12.17</u> 12.27	<u>5.43</u> 5.30	162–164	M ⁺ 228 (100), 227 (71), 200 (7), 199 (14), 171 (7), 169 (8), 156 (6), 114 (6), 69 (6)	58
4d	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂					M ⁺ 242 (100), 241 (51), 213 (16), 186 (10), 185 (13), 170 (6), 121 (5), 120 (6), 77 (5)	47
5d	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃					M ⁺ 270 (100), 242 (49), 241 (32), 214 (24), 213 (37), 186 (15), 185 (24), 170 (13), 77 (14)	25

* Приведены оптимальные выходы для моноформильных дипирролопиазинов при соотношении субстрат–реагент, 1:1, для ди- и триформил-дипирролопиазинов – 1:5.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2–5

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J , Гц)							
	Протоны и заместители пиррольных циклов						Протоны пиразинового ядра	
	H (1) (1H)	CH ₃ (2) (3H, уш. с)	CHO (3) (1H)	CH ₃ (CHO) (8)	H(CHO) (9) (1H)	H(CHO) (10) (1H)	H (5)	H (6)
2b	6.39 (уш. с)	2.50	9.72 (с)	2.46 (1H, уш. с)	6.69 (д, $J_{9,10} = 3.7$)	6.43 (д. д, $J_{10,9} = 3.7$, $J_{10,8} = 0.7$)	8.72 (1H, д, $J_{5,6} = 6.3$)	7.15 (1H, д, $J_{6,5} = 6.3$)
2d	6.15 (д, $J_{1,\text{CH}_3} = 0.7$)	2.38	9.59 (с)	2.32 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,\text{H}} = 0.8$)	6.00 (д, $J_{9,10} = 3.5$)	6.39 (д. д, $J_{10,9} = 3.5$, $J_{10,8} = 0.7$)	4.81 (2H, м)	4.08 (2H, м)
3b	6.08 (уш. с)	2.50	9.82 (с)	2.41 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,\text{H}} = 0.5$)	8.93 (д, $J = 4.2$)	10.00 (с)	7.40 (1H, уш. с)	7.12 (1H, д, $J = 6.1$)
3d	6.43 (д, $J = 1.0$)	2.39	9.70 (с)	2.28 (3H, д, $J = 1.0$)	6.89 (с)	9.96 (с)	4.81 (2H, м)	4.07 (2H, м)
4a	6.60 (уш. с)	2.54	9.72 (д, $J = 1.3$)	9.86 (1H, д, $J = 1.3$)	7.30 (д. д, $J = 4.2$, $J_{\text{CH}_3,\text{H}} = 0.9$)	6.76 (д, $J = 4.4$)	8.79 (1H, д, $J_{5,6} = 6.4$)	8.69 (1H, д, $J_{6,5} = 6.3$)
4c	6.30 (д, $J = 0.9$)	2.32	9.49 (д, $J = 0.9$)	9.67 (1H, д, $J = 0.9$)	6.91 (д. д, $J = 4.2$, $J_{\text{CH}_3,\text{H}} = 0.9$)	6.46 (д. д, $J = 4.2$, $J_{\text{CH}_3,\text{H}} = 0.9$)	4.72 (4H, м)	
4d	6.21 (с)	2.57	9.64 (с)	2.36 (3H, уш. с)	9.87 (с)	6.81 (с)	4.81 (2H, т, $J = 5.8$)	4.12 (2H, т, $J = 6.1$)
5d	9.89 (с)	2.63	9.81 (с)	2.62 (3H, уш. с)	10.15 (с)	7.72 (с)	4.87 (2H, м)	4.17 (2H, м)

Однако в тех же условиях для 2,8-диметил-5,6-дигидродипирроло-[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина образуется смесь двух диформильных и одного триформильного производных – 2,8-диметил-3,9-диформил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина (47%), 2,8-диметил-3,10-диформил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина (44%) и 2,8-диметил-1,3,9-триформил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразина (6%). Увеличение избытка реагента приводит к изменению соотношения выходов продуктов реакции: 6, 19 и 25% соответственно. По-видимому, в условиях реакции происходит дальнейшее формилирование 3,9-диформилпроизводного по положению 10, в то время как 3,10-диформильное производное не вступает в дальнейшую реакцию, что, возможно, обусловлено электронными факторами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц) в CDCl_3 при температуре 28 °С, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Kratos MS-90 при энергии ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Физико-химические и спектральные характеристики исследованных соединений приведены в табл. 1 и 2.

2-Метил-3-формил-, 2-метил-3-формил-5,6-дигидро-, 2-метил-8-формил-, 2-метил-8-формил-5,6-дигидро-, 2-метил-3,8-диформил-, 2-метил-3,8-диформил-5,6-дигидро-, 2,8-диметил-3-формил-, 2,8-диметил-3-формил-5,6-дигидро-, 2,8-диметил-3,10-диформил-, 2,8-диметил-3,9-диформил-5,6-дигидро-, 2,8-диметил-3,10-диформил-5,6-дигидро-, 2,8-диметил-1,3,9-триформил-5,6-дигидродипирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиразины синтезированы по общей методике.

Общая методика формилирования. К абсолютному ДМФА при перемешивании и охлаждении (0–5 °С) по каплям добавляют свежеперегнанный хлороксид фосфора, при этой температуре смесь перемешивают 0.5 ч, затем по каплям добавляют раствор дипирролопиразина в минимальном количестве ДМФА. Реакционную смесь нагревают при температуре 35 °С в течение 0.5–1 ч, затем выливают на измельченный лед. Реакционную смесь обрабатывают раствором гидроксида натрия до pH 10. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из гептана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Теренин, Е. А. Сумцова, С. З. Вацадзе, Е. В. Кабанова, И. Ф. Лещева, А. П. Плешкова, Н. В. Зык, *XTC*, 1086 (2003).
2. В. И. Теренин, Е. Л. Ручкина, И. Ф. Лещева, А. П. Плешкова, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 52 (1997).
3. R. Jones, G. Bean, *The Chemistry of Pyrroles*, Acad. Press, London, 1977.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899,
Россия
e-mail: vter@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 30.01.2001