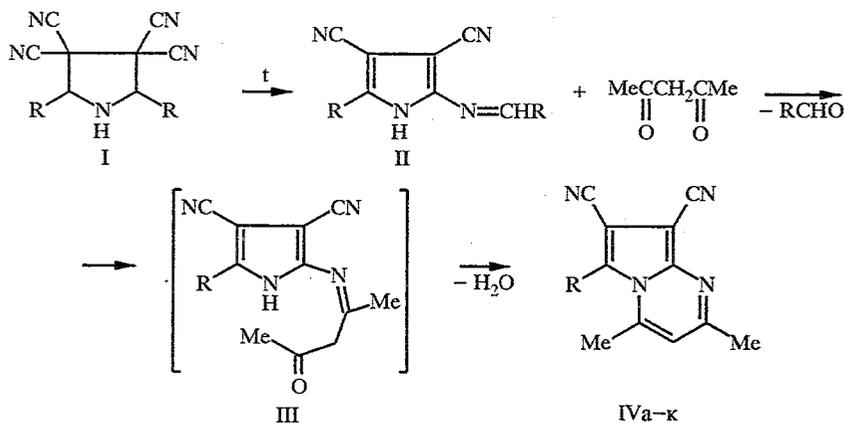


О. Е. Насакин, А. Н. Лыщиков, П. М. Лукин,
В. А. Тафеенко, А. Х. Булай

СИНТЕЗ ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВ
ИЗ 2,5-ДИАРИЛ-3,3,4,4-ТЕТРАЦИАНОПИРРОЛИДИНОВ

Показана возможность синтеза пирроло[1,2-*a*]пиримидинов взаимодействием 2,5-диарил-3,3,4,4-тетрациано-пирролидинов I с β-дикарбонильными соединениями, которое осуществляется путем перегруппировки соединений I в 2-(N-арилиден-амино)-5-арил-3,4-дициано-пирролы II. Обнаружено различное направление взаимодействия пирролов II с β-дикетонами и ацетоуксусным эфиром, а наличие в их структуре скрытого *o*-енаминонитрильного фрагмента позволяет перейти к пирроло[2,3-*d*]пиримидинам.

В сообщении [1] было показано, что 2,5-дизамещенные 3,3,4,4-тетрациано-пирролидины ацилируются по аминному фрагменту как вторичные амины. Нами и далее предпринимались попытки использовать эти соединения в качестве аминов. Но, по-видимому, из-за особенностей строения 2,5-диарил-3,3,4,4-тетрациано-пирролидинов I не удалось получить продукта взаимодействия с фенилизотиоцианатом, а попытка синтеза соответствующего енамина ацетилацетона привела к неожиданному результату. После кипячения 2,5-дифенил-3,3,4,4-тетрациано-пирролидина Ia с ацетилацетоном в бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и последующей отгонки растворителя из продуктов разложения с небольшим выходом был выделен 2,4-диметил-6-фенил-7,8-дициано-пирроло[1,2-*a*]пиримидин IVa, структура которого была определена по данным ИК и масс-спектроскопии.

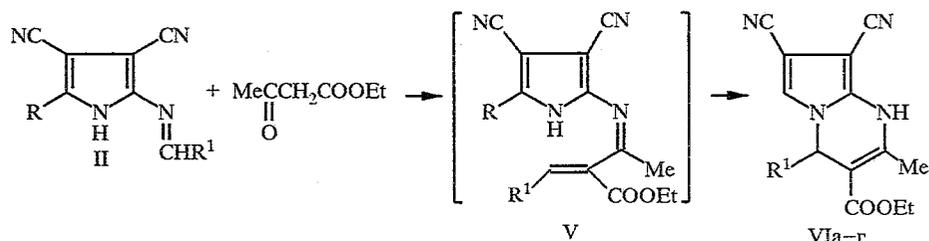


IV a R = Ph, б R = 4-MeOC₆H₄, в R = 4-FC₆H₄, г R = 3-ClC₆H₄, д R = 2-ClC₆H₄, е R = OMe,
ж R = OEt, и R = OC₃H₇-*n*, к R = OC₄H₉-*n*

По-видимому, в условиях проведения процесса пирролидин Ia частично претерпевает перегруппировку, а образующийся при этом пиррол IIa вступает с ацетилацетоном в реакцию обмена. Внутримолекулярная циклизация азометина III приводит к пирроло[1,2-*a*]пиримидину IV. Формирование пирроло[1,2-*a*]пиримидиновой структуры в данном случае согласуется с известными способами получения подобных структур из 2-аминопирролов [2, 3].

Предположение, что в ходе реакции первоначально происходит перегруппировка, было подтверждено взаимодействием ацетилацетона с пирролами II, полученными по методу [4]. В результате с выходами до 94% синтезирован ряд пирроло[1,2-*a*]пиримидинов IVа—д. Аналогичные по структуре 5-алкоксипирролы IIе—к, синтезированные взаимодействием пирролидинов I со спиртами [5, 6], с ацетилацетоном так же легко образуют соединения IV (табл. 1). Их спектральные данные полностью согласуются с предложенной структурой (табл. 2).

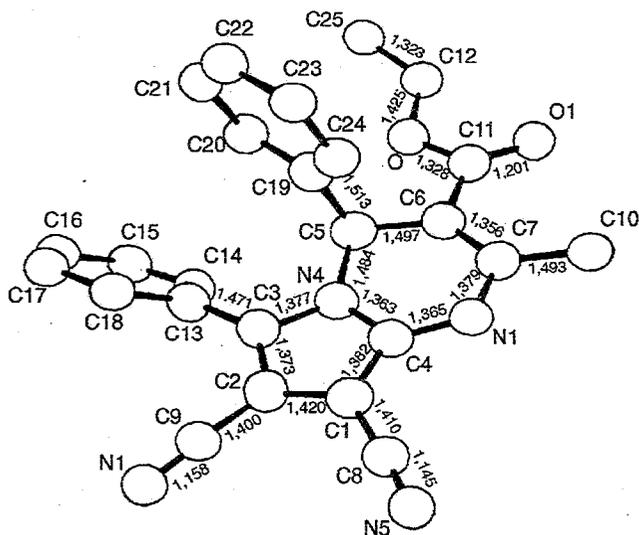
В реакциях пирролов II, когда в качестве β -дикарбонильного соединения использовался ацетоуксусный эфир, не происходит отщепления спирта, как это можно было бы предположить из того, что внутримолекулярная циклизация осуществляется по этоксикарбонилу, как в случае синтеза пиразолинонов. В результате их взаимодействия образуются 6-замещенные 4-арил-2-метил-7,8-дициано-3-этоксикарбонил-1,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиримидины VIа—г (табл. 1). Их структура была определена рентгеноструктурным исследованием монокристалла VIа (рисунок, табл. 3).



VI а R = Ph, R¹ = Ph; б R = OMe, R¹ = Et; в R = OMe, R¹ = 2-Fu; г R = OEt, R¹ = Ph

Исходя из строения соединений VI можно предположить, что в результате реакции обмена после образования связи C=N происходит конденсация выделившегося бенzalдегида с аддуктом реакции обмена по типу Кневенагеля, а в дальнейшем — 1,4-присоединение по сопряженной системе с образованием конечного соединения VI.

Присутствие бенzalдегида не влияет на выход конечного продукта, что свидетельствует о сложности реакции. Возможно, что стадия обмена, протекшая, вероятно, через четырехцентровое состояние [7], и стадия конденсации практически совмещены. При проведении реакции пиррола IIа с бензилдиенацетоуксусным эфиром соединение VIа образуется, но его низкий выход при этом определяется сложностями самой реакции и



Молекула соединения VIа без атомов водорода (длины связей, Å)

выделения продукта. Обнаружено, что пирролопиримидины VIб—г выделяются намного лучше. Данные ИК и масс-спектров соединений VIб—г согласуются со спектральными данными соединения VIа.

Интересные особенности N-арилденаминного фрагмента, примененного вместо аминогруппы для формирования пирроло[1,2-а]пиримидиновой структуры, были использованы для получения пирроло[2,3-d]пиримидинов, не замещенных в положении 7. При кипячении пирролов II в формамиде с выходом до 74% синтезированы 4-амино-6-арил-5-цианопирроло[2,3-d]пиримидины VIIа—в.

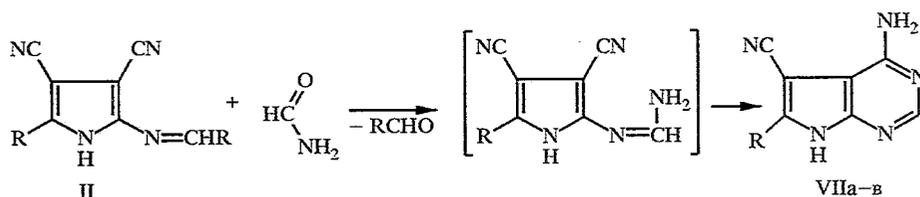


Таблица 1

Характеристики соединений IVа—к, VIа—г, VIIа—в

Соединение	R	R ¹	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C	Выход, %
				C	H	N		
IVа	Ph	—	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	74,83	4,31	20,98	296...297	82
				74,98	4,44	20,57		
IVб	4-MeOC ₆ H ₄	—	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	71,39	4,78	18,41	253...254	73
				71,51	4,67	18,53		
IVв	4-FC ₆ H ₄	—	C ₁₇ H ₁₁ FN ₄	70,25	3,91	19,49	294...295 (разл.)	94
				70,34	3,82	19,30		
IVг	3-ClC ₆ H ₄	—	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄	66,64	3,69	18,14	305...306	83
				66,56	3,61	18,26		
IVд	2-ClC ₆ H ₄	—	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄	66,61	3,53	18,19	252...253	71
				66,56	3,61	18,26		
IVе	OMe	—	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	63,71	4,46	24,76	249...251 (разл.)	74
				63,67	4,49	24,65		
IVж	OEt	—	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	64,99	5,03	23,32	209...210	88
				65,05	5,09	23,21		
IVи	OC ₃ H ₇ -н	—	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	66,21	5,59	21,95	187...188	84
				66,13	5,55	22,03		
IVк	OC ₄ H ₉ -н	—	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	67,18	6,08	20,79	184...185	93
				67,15	6,01	20,88		
VIа	Ph	Ph	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	73,42	5,06	13,88	257...258	12
				73,51	4,94	13,72		
VIб	OMe	Ph	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	66,34	5,07	15,41	233...234	68
				66,29	5,01	15,46		
VIв	OMe	2-Fu	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	61,42	4,66	15,81	241...242 (разл.)	43
				61,36	4,58	15,90		
VIг	OEt	Ph	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	67,11	5,44	14,75	216...217	56
				67,01	5,36	14,88		
VIIа	Ph	—	C ₁₃ H ₉ N ₅	66,45	3,91	29,64	342...343 (разл.)	74
				66,37	3,86	29,77		
VIIб	4-MeOC ₆ H ₄	—	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O	63,48	4,25	26,28	337...338	38
				63,39	4,18	26,40		
VIIв	4-BrC ₆ H ₄	—	C ₁₃ H ₈ BrN ₅	49,75	2,44	22,37	357...358	72
				49,70	2,57	22,29		

ИК и масс-спектры соединений IVa—к, VIa—г, VIIa—в

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹			Масс-спектр, m/z* (относительная интенсивность, %)
	ν (C—H)	ν (C \equiv N)	ν (C=N)	
IVa	3070	2238	1620	272 (100), 271 (20), 270 (5), 257 (2), 256 (2), 244 (1)
IVб	3060	2238	1618	—
IVв	3060	2235, 2245	1618	290 (100), 289 (19), 288 (9), 182 (9), 145 (9), 81 (6), 69 (12), 67 (10), 57 (10), 44 (39), 42 (12)
IVг	3060	2230, 2245	1620	306 (100), 305 (9), 271 (13), 270 (16), 256 (9), 190 (24), 135 (25), 75 (14), 67 (19), 65 (15), 51 (12)
IVд	3080	2230, 2250	1628	306 (100), 271 (8), 270 (13), 269 (21), 190 (12), 135 (16), 109 (8), 85 (10), 69 (11), 55 (12), 43 (15)
IVе	3070	2220, 2235	1620	226 (15), 212 (17), 211 (100), 156 (8), 143 (8), 130 (7), 107 (12), 77 (8), 67 (18), 57 (10), 45 (15)
IVж	3065	2225, 2240	1620	—
IVи	3065	2230, 2235	1620	—
IVк	3055	2220, 2235	1605	—
	ν (NH)		ν (C=O)	
VIa	3305, 3260, 3215, 3155	2235	1700	408 (100), 362 (38), 335 (41), 334 (36), 331 (23), 232 (33), 165 (12), 128 (37), 103 (11), 77 (20) 45 (29)
VIб	3300, 3235, 3150	2230	1690	362 (100), 347 (55), 317 (15), 302 (69), 273 (24), 201 (15), 186 (34), 155 (29), 128 (41), 91 (6), 77 (22)
VIв	3300, 3230, 3145	2230	1690	352 (100), 347 (32), 323 (91), 307 (48), 291 (91), 263 (55), 186 (86), 130 (52), 108 (50), 91 (36), 44 (45)
VIг	3300, 3225, 3145	2235	1690	376 (100), 348 (45), 347 (91), 303 (27), 302 (41), 276 (18), 274 (18), 270 (23), 155 (45), 129 (37), 128 (47)
			δ (NH)	
VIIa	3475, 3320, 3100	2230	1655	235 (100), 208 (41), 184 (22), 180 (9), 155 (10), 118 (6), 105 (12), 104 (22), 77 (26), 55 (8), 45 (98)
VIIб	3475, 3220, 3120	2230	1655	265 (48), 250 (19), 199 (10), 195 (13), 185 (25), 149 (27), 115 (33), 111 (42), 97 (60), 84 (59), 44 (100)
VIIв	3450, 3220, 3100	2225	1650	313 (100), 288 (16), 265 (26), 207 (40), 180 (16), 165 (14), 104 (23), 77 (30), 55 (16), 51 (11), 44 (89)

* Приведены пик молекулярного иона и 10 наиболее интенсивных пиков осколочных ионов.

В ИК спектрах соединений VIIa—в наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний связей NH при $3475...3100\text{ см}^{-1}$ и деформационных колебаний при $1655...1650\text{ см}^{-1}$ (табл. 2). Причем в области $3125...3100\text{ см}^{-1}$ выделяется уширенная полоса поглощения, характерная для пиррольного NH-фрагмента. Сопряженная цианогруппа обуславливает наличие интенсивной полосы поглощения при 2230 см^{-1} . Полностью согласуются с предложенной структурой и данные спектра ЯМР ^{13}C соединения VIIa. В спектре кроме сигналов атомов углерода бензольного кольца наблюдается набор из шести сигналов атомов углерода пирроло [2,3-*d*]пиримидиновой структуры в области 78...156 м. д. и сигнал углерода цианогруппы с $\delta = 116,50$ м. д.

Таким образом, найдены оригинальные приемы формирования пирролопиримидиновых структур. Особый практический интерес из них могут представлять незамещенные в положении 7 пирроло [2,3-*d*]пиримидины, которые являются структурными аналогами агликона нуклеозидных антибиотиков [8, 9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках типа Silufol UV-254 (проявление — УФ облучение, пары йода). ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Масс-спектры получены на приборе MS 25PFA Kratos с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 50 и 70 эВ. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker WH-90 с рабочей частотой 22,63 МГц, внутренний эталон ГМДС. Рентгеноструктурное исследование выполнено на четырехкружном автоматическом дифрактометре САД-4 фирмы Enraf Nonius, MoK α -излучение, ω -сканирование, графитовый монохроматор.

Таблица 3

Координаты атомов ($\times 10^4$, для Н $\times 10^3$) в молекуле VIIa

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
O	7658(5)	-3545(4)	8762(3)	C(19)	7306(6)	-1190(6)	7476(3)
O(1)	8850(6)	-2430(5)	10166(3)	C(20)	7265(7)	-2371(7)	6698(4)
N(1)	6252(5)	1640(5)	9559(3)	C(21)	8220(8)	-2390(8)	6021(4)
N(4)	5087(4)	156(4)	8122(3)	C(22)	9226(7)	-1239(8)	6143(4)
N(5)	3798(6)	5422(6)	9065(4)	C(23)	9303(7)	-64(8)	6915(5)
N(6)	1419(6)	3084(5)	6356(3)	C(24)	8332(6)	-40(7)	7596(4)
C(1)	4239(6)	2601(5)	8345(4)	C(25)	885(2)	-547(1)	8039(7)
C(2)	3475(5)	1821(5)	7462(3)	HN(1)	623(6)	263(6)	1006(3)
C(3)	4032(5)	326(5)	7330(3)	H(5)	581(5)	-203(5)	809(3)
C(4)	5230(5)	1527(5)	8732(3)	H(10)	793(6)	4(6)	1122(4)
C(5)	6233(6)	-1137(5)	8198(3)	H(14)	328(5)	-239(5)	734(3)
C(6)	7051(6)	-976(6)	9201(3)	H(15)	237(7)	-441(6)	591(4)
C(7)	7100(6)	380(6)	9818(3)	H(16)	258(6)	-421(6)	437(4)
C(8)	4008(6)	4153(6)	8760(4)	H(17)	311(6)	-172(6)	417(4)
C(9)	2348(6)	2494(5)	6847(4)	H(18)	368(7)	41(7)	552(4)
C(10)	8010(7)	726(7)	10793(4)	H(20)	647(7)	-302(7)	656(5)
C(11)	7956(7)	-2341(6)	9455(4)	H(21)	819(8)	-352(7)	533(5)
C(12)	856(1)	-4958(7)	8866(5)	H(22)	979(7)	-95(7)	557(4)
C(13)	3609(6)	-925(5)	6522(3)	H(23)	983(6)	85(6)	703(4)
C(14)	3206(7)	-2353(6)	6648(4)	H(24)	837(5)	79(5)	821(3)
C(15)	2815(8)	-3503(7)	5876(4)	H(101)	777(7)	188(6)	1112(4)
C(16)	2815(9)	-3252(7)	4970(5)	H(102)	899(6)	67(6)	1084(4)
C(17)	3182(9)	-1832(7)	4838(4)	H(121)	861(6)	503(6)	955(3)
C(18)	3588(7)	-670(6)	5607(4)				

2,4-Диметил-7,8-дициано-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиримидин (IVa). Реакционную смесь, состоящую из 3,23 г (0,01 моль) 2,5-дифенил-3,3,4,4-тетрацианопирролидина, 5 мл ацетилацетона и 3—4 кристаллика *n*-толуолсульфокислоты кипятят до исчезновения в ней исходного пирролидина. После охлаждения и разбавления 5 мл изопропилового спирта отфильтровывают выделившийся осадок, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают из метилцеллозольва. После сушки на воздухе получают 0,3 г (11%) соединения IVa с $T_{пл}$ 296...297 °С.

6-Замещенные 2,4-диметил-7,8-дицианопирроло[1,2-*a*]пиримидины (IVa—к). К суспензии 10 ммоль исходного 2-(*N*-арилиденамино)-3,4-дицианопиррола Па—к в 8 мл ацетилацетона добавляют 2—3 кристаллика *n*-толуолсульфокислоты и нагревают до кипения. Смесь кипятят в течение 15...20 мин до исчезновения в ней исходного пиррола П. При этом, в некоторых случаях, из раствора начинает выкристаллизовываться осадок. После охлаждения реакционной смеси водой отфильтровывают выделившийся осадок, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают. Характеристики полученных соединений см. в табл. 1.

4-Арил-2-метил-6-*R*-7,8-дициано-3-этоксикарбонил-1,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиримидины (VIa—г). Кипятят 10 ммоль 2-(*N*-арилиденамино)-5-*R*-3,4-дицианопиррола П в 8 мл ацетоуксусного эфира в присутствии 2—3 кристалликов *n*-толуолсульфокислоты до полного исчезновения исходного пиррола П в реакционной смеси (~30 мин). После охлаждения выдерживают реакционную массу 1 ч для кристаллизации целевых веществ (в случае синтеза VIa выдерживают сутки). Затем отфильтровывают выделившийся осадок, промывают водным изопропиловым спиртом (1:1) и перекристаллизовывают из изопропилового спирта (табл. 1).

Рентгеноструктурное исследование соединения VIa. Основные кристаллографические данные: $a = 8,802(4)$, $b = 8,873(3)$, $c = 14,354(3)$ Å, $\alpha = 100,8(3)$, $\beta = 99,51(3)$, $\gamma = 86,15(3)^\circ$, $V = 874,7$ Å³, пространственная группа P1, $Z = 2$. В области $\theta \leq 25^\circ$ обнаружено 3119 ненулевых отражений, из которых 2238 с $I > 3\sigma(I)$ использовали для уточнения позиционных и тепловых параметров молекулы, мотив которой найден с использованием прямых методов, реализованных в программе MULTAN комплекса программ SDP. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в анизотропном полноматричном приближении. Атомы водорода локализованы из синтезов Фурье и уточнены в изотропном приближении. Не удалось локализовать атомы водорода при атоме C(25), а также один атом водорода при C(12) (рисунок). Окончательный R_f 6,4%. Молекула без атомов водорода изображена на рисунке, координаты атомов приведены в табл. 3.

4-Амино-6-арил-5-цианопирроло[2,3-*d*]пиримидины (VIIa—в). Реакционную смесь, состоящую из 10 ммоль 2-(*N*-арилиденамино)-5-арил-3,4-дицианопиррола П и 8 мл формамида, кипятят с обратным холодильником до образования в ней осадка и исчезновения исходного пиррола П (50...80 мин). После этого кипятят еще 10 мин, затем охлаждают холодной водой, отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают его изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают из ДМФА (табл. 1). Спектр ЯМР ¹³C соединения VIIa (ДМФА), м. д.: C(2) 153,37; C(4) 156,47; C(4a) 78,83; C(5) 102,61; C(6) 142,18; C(7a) 151,13; C(CN) 116,50.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насакин О. Е., Лыщиков А. Н., Лукин П. М., Булай А. Х. // ХГС. — 1994. — № 3. — С. 353.
2. Шведов В. И., Мезенцева М. В., Гринев А. Н., Ермаков А. И. // ХГС. — 1976. — № 12. — С. 1677.
3. Wamhoff H., Wehling B. // Chem. Ber. — 1976. — Bd 109, N 9. — S. 2983.
4. Насакин О. Е., Лыщиков А. Н., Лукин П. М., Булай А. Х. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 42.
5. Насакин О. Е., Лыщиков А. Н., Лукин П. М., Булай А. Х., Тафеенко Б. А., Шарбатян П. А. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1502.
6. Насакин О. Е., Лыщиков А. Н., Лукин П. М., Тафеенко Б. А. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1472.
7. Smith C. W., Norton D. G., Ballard S. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1953. — Vol. 75. — P. 3316.
8. Taylor E. S., Hendess R. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1965. — Vol. 87. — P. 1995.
9. Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 2102.