

Т. Н. Борисова, А. Э. Алиев, Е. А. Сорокина,  
А. А. Сеницына, А. В. Варламов

**ФОРМИЛИРОВАНИЕ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-2,4,5-ТРИМЕТИЛ-  
ПИРРОЛО[1,2-с]ПИРИМИДИНА.  
ПРЕВРАЩЕНИЯ ЕГО 7-ФОРМИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО  
С РАСКРЫТИЕМ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВОГО ЦИКЛА**

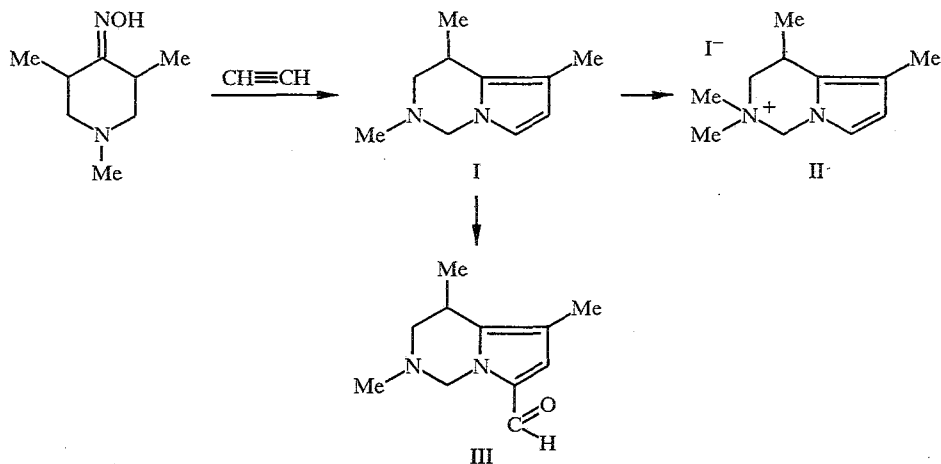
Оптимизирован способ получения 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидина. Проведены реакции кватернизации, формилирования и раскрытия тетрагидропиримидинового цикла его 7-формильного производного и оксима этого карбонильного соединения.

Тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидины являются практически неизученными соединениями. Отсутствуют доступные методы их синтеза. Эта конденсированная гетероциклическая система, сочетающая фрагменты пиррола и циклического аминала, представляет интерес для поиска биологически активных соединений, а также как исходное соединение для получения 2,5-дизамещенных пирролов.

В настоящей работе описаны кватернизация, формилирование тетрагидропиримидина I и реакции его формилпроизводного с азотистыми нуклеофилами.

1,2,3,4-Тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (I) впервые был получен с выходом 16% гетероциклизацией оксима 1,3,5-триметилпиперидин-4-она с ацетиленом в условиях реакции Трофимова в присутствии гидроксида калия [1]. Учитывая, что гидроксид рубидия более эффективен в реакциях гетероциклизации оксимов пиперидин-4-онов [2], мы осуществили превращение указанного выше оксима в соединение I в присутствии 100 мольных процентов гидроксида рубидия. В этих условиях выход соединения I составил 45%.

Известно, что аминалы жирного ряда образуют с галоидными алкилами нестойкие четвертичные соли [3]. Йодметилат II, полученный из тетрагидропирролопиримидина I, оказался стабильным. Его образец хранился без изменений более 7 месяцев.



Парметры спектров ПМР тетрагидропирролопиримидинов I—IV, VII и пирролов V, VI

Соединение	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м. д. (КССВ, Гц)												
	Протоны тетрагидропиримидинового кольца							Протоны пиррольного кольца					
	1-Н <sub>a</sub>	1-Н <sub>e</sub>	3-Н <sub>a</sub>	3-Н <sub>e</sub>	4-Н	2-СН <sub>3</sub>	4-СН <sub>3</sub>	6-Н	7-Н	5-СН <sub>3</sub>	СНО	СН=N	N—ОН
I	4,56 (-9,5)	4,27 (-9,5, 1,1)	2,56 (-12,1, 6,7)	2,82 (-12,1, 5,5, 1,1)	3,10	2,42	1,28 (6,9)	5,96 (2,5)	6,49	2,08	—	—	—
II	5,90 (-10,5)	5,47 (-10,5, 2,1)	3,56 (-11,9, 10,7)	2,14 (-11,9, 7,0, 2,1)	3,48	3,35 (3,79)	1,45 (6,7)	6,06 (2,8)	6,63	2,10	—	—	—
III	5,04 (-11,1)	4,70 (-11,1, 0,9)	2,60 (-12,1, 5,7)	2,80 (-12,1, 5,3, 0,9)	3,13	2,45	1,32 (6,9)	6,69	—	2,07	9,38	—	—
IV	5,04 (-11,9)	4,98 (-11,9)	2,75 (-12,8, 8,5)	2,99 (-12,8, 6,1)	3,20	2,48	1,28 (6,7)	6,15	—	2,07	—	7,92	10,3
VII	5,07 (-11,2)	4,78 (-11,2)	2,60 (-12,2, 6,1)	2,83 (-12,2, 5,5)	3,14	2,48	1,30 (7,0)	6,36	—	2,07	—	8,32	—
			2'-Н		1'-Н	N—СН <sub>3</sub>	1'-СН <sub>3</sub>	3-Н	—	4-СН <sub>3</sub>	—	СН=N	N—ОН
V	—	—	2,84, 2,72	—	3,23, 3,16	2,45, 2,38	1,33, 1,32	6,20, 6,14	—	2,09	—	7,14, 7,91	10,25, 10,54
VI*	—	—	—	3,28, 3,37	3,88	2,92, 2,81	1,20, 1,36	6,57, 6,59	—	2,03, 1,83	—	—	—

\* СОСН<sub>3</sub> 2,09 (2,01).

Формилирование тетрагидропирролопиримидина I по Вильсмейеру—Хааку протекает по  $\alpha$ -положению пиррольного цикла с образованием 7-формил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с]-пиримидина (III).

Оксимирование формильного производного III идет с количественным выходом оксима IV, когда реакцию соединения III с гидроксидом гидросиламина проводят при комнатной температуре в этаноле в присутствии ацетата натрия. Если же эту реакцию проводить при продолжительном кипячении, то оксимирование карбонильной группы сопровождается гидролизом циклической амильной группы. При этом образуется 2-оксииминометил-4-метил-5-( $\alpha$ -метил- $\beta$ -метиламиноэтил)пиррол (V).

Раскрытие тетрагидропирролопиримидинового кольца происходит и при взаимодействии оксима IV с уксусным ангидридом. В результате дегидратации оксимной группы и ацетилирования  $\beta$ -метиламиноэтильной группы образуется 2-циано-4-метил-5-( $\alpha$ -метил- $\beta$ -N-метил-N-ацетиламиноэтил)пиррол (VI).

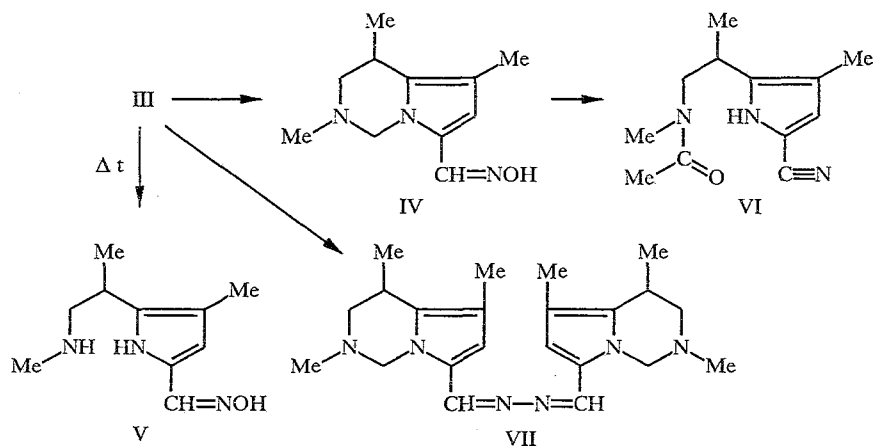
Приведенные превращения соединений III и IV в пирролы V и VI соответственно представляют собой метод синтеза труднодоступных замещенных пирролов. Если учесть, что исходным соединением в этих синтезах служит оксим 1,3,5-триметилпиперидин-4-она, то этот метод является доступным способом перехода от замещенных  $\gamma$ -пиперидонов к пирролам.

Конденсация соединения III с гидразингидратом в присутствии уксусной кислоты протекает легко. Азин VII получен с высоким выходом.

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  тетрагидропирролопиримидинов I, III, IV и пиррола V

Атомы С в I, III, IV	Химические сдвиги атомов углерода, м. д., $J_{\text{CH}}$ , Гц, в соединениях				Атомы С в V
	I	III	IV	V	
C(1)	68,5	68,54 (151,9)	68,23 (155,65)	—	—
2-CH <sub>3</sub>	41,7	41,97 (133,2)	39,84 (131,78)	35,96 и 35,60 (134,55)	N''—CH <sub>3</sub>
C(3)	59,2	57,51 (134,6)	56,33 (140,1)	56,60 и 56,81 (135,55)	C(2')
C(4)	26,4	27,26 (129,0)	24,49 (127,62)	32,39 и 33,16 (127,62)	C(1')
4-CH <sub>3</sub>	11,5	11,29 (126,2)	11,84 (126,23)	11,24 и 11,72 (126,23)	1-CH <sub>3</sub>
C(4a)	127,1	139,45	131,54	133,80 и 133,6	C(5)
C(5)	109,5	117,12	115	115,8 и 115,27	C(4)
C(6)	113,4	125 (169,2)	116,04 (166,46)	116,32 и 116,61 (167,85)	C(3)
C(7)	115,1	128,52 (29,1)	122,1	122,72 и 122,43	C(2)
5-CH <sub>3</sub>	19,2	18,53 (127,6)	18,48 (126,23)	17,50 и 17,03 (127,62)	4-CH <sub>3</sub>
CHO	—	177,84 (172,0)	—	—	—
CH=N	—	—	142,57 (163,69)	142,54 (163,69), 137,72 (169,28)	CH=N



В масс-спектрах соединений II—VII наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. Масс-спектр азина VII характеризуется наличием максимального по интенсивности фрагментного иона с  $m/z$  190, обусловленного расщеплением молекулы по связи N—N. В ИК спектре формилзамещенного соединения III валентным колебаниям группы C=O соответствует полоса  $1650\text{ см}^{-1}$ . Полоса валентных колебаний иминной связи C=N в спектрах соединений IV, V и VII расположена в области  $1625\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ . Кроме того, спектры соединений V и VI характеризуются наличием полос колебаний NH в области  $3167\text{--}3450\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает расщепление аминального кольца. Нитрильная группа в соединении VI обуславливает полосу поглощения при  $2210\text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ПМР соединений I—VII (табл. 1) наблюдаются сигналы протонов пиррольного фрагмента. У соединений I и II — это сигналы протонов 6-Н и 7-Н с характерной для пиррольных колец КССВ. В спектрах соединений I—IV, VII группа CH<sub>2</sub> в положении 1 наблюдается в виде характерного спектра типа АВ. При кватернизации или при введении электроноакцепторной группировки в положении 7 эти сигналы претерпевают слабополюный сдвиг. В спектрах ПМР соединений I—III наблюдается дальняя КССВ  ${}^4J_{1e3e} 0,9\text{--}2,1\text{ Гц}$ .

У соединений V и VI характерные сигналы группы CH<sub>2</sub> в области  $4,27\text{--}5,07\text{ м. д.}$  отсутствуют, что свидетельствует о расщеплении аминального фрагмента. На это указывает и изменение мультиплетности сигнала протонов группы 2'-CH<sub>2</sub>. Сигналы протонов пиррольного кольца находятся в той же области, что и у тетрагидропирролопиримидинов I—IV, VII. Наличие в спектрах ПМР соединений V и VI двух сигналов от каждого из протонов указывает на существование их в виде двух изомеров. У оксима V это, по-видимому, геометрические изомеры по азометиновой группе, а у нитрила VI это связано с наличием двух диастереоизомеров.

Спектры ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  соединений I, III, IV и пиррола V по положению сигналов однотипных протонов и КССВ  $J_{\text{CH}}$  схожи. В спектре соединения V отсутствует сигнал углерода C(1), что подтверждает расщепление аминального фрагмента. Наличие в спектре оксима V двух сигналов от каждого из атомов углерода связано с существованием геометрических изомеров.

Наличие в спектрах ПМР соединений I—IV, VII двух близких по величине КССВ  $J_{34}$  (табл. 2) показывает, что тетрагидропиримидиновый фрагмент существует в виде равновесной смеси двух конформеров с псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной группой 4-CH<sub>3</sub>.

Принимая в качестве граничных КССВ  ${}^3J_{3a4a} = 10,1\text{ Гц}$  и  ${}^3J_{3e4e} = 1,8\text{ Гц}$ , которые использовались нами при изучении конформационного равновесия тетрагидропирролопиримидинов [4], методом усредненных параметров мы оценивали заселенности конформеров (табл. 3).

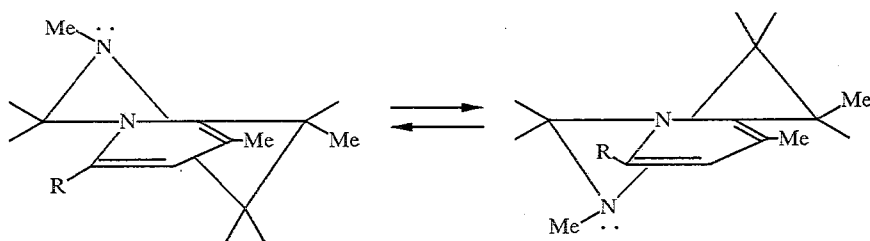


Таблица 3

Соотношение конформеров (%) в растворах тетрагидропирролопиримидинов I, III, IV, VII

Соединение	4-Ме аксиальный	4-Ме экваториальный
I	41	59
III	57	43
IV	48	52
VII	55	45

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker M-400 в  $CDCl_3$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с системой прямого ввода образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках с КВг. Колоночную хроматографию проводили на  $Al_2O_3$  II степени активности по Брокману. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины с закрепленным слоем  $Al_2O_3$  и силикагеля марок Alufol и Silufol UV-254.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

1,2,3,4-Тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (I,  $C_{10}H_{16}N_2$ ). Через раствор 5 г (32 ммоль) оксима 1,3,5-триметилпиперидин-4-она и 3,3 г (32 ммоль) RbOH в 50 мл ДМСО при 90 °С пропускают ацетилен до исчезновения по ТСХ оксима. Выливают на лед и экстрагируют эфиром. Сушат сульфатом магния. Остаток 4,7 г после отгонки растворителя фракционируют в вакууме. Получают 2,36 г (45%) соединения I в виде желтого масла;  $T_{кип}$  70...72 °С (1 мм),  $R_f$  0,6 (Silufol, этилацетат—этанол, 2 : 1). Масс-спектр\*:  $M^+$  164. Йодметилат (II,  $C_{11}H_{19}IN_2$ );  $T_{пл}$  210...212 °С (из смеси спирт—ацетон). Масс-спектр:  $M^+$  306.

1,2,3,4-Тетрагидро-7-формил-2,4,5-триметилпирроло [1,2-с]пиримидин (III,  $C_{11}H_{16}N_2O$ ). При -5 °С к 8,17 г (0,11 ммоль) ДМФА по каплям добавляют 4,3 г (28 ммоль) свежеперегнанного трихлороксида фосфора. Перемешивают 40 мин при 20 °С. Охлаждают до -5 °С и добавляют по каплям раствор 2,3 г (14 ммоль) соединения I в 7 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают до 20 °С. Через 1,5 ч выливают на лед, подщелачивают 10% водным раствором едкого натра до pH 9. Экстрагируют эфиром (6 × 150 мл), сушат сульфатом магния. Остаток 1,8 г после отгонки эфира хроматографируют на колонке ( $h = 16$  см,  $d = 1,5$  см), элюент этилацетат. Получают 1,3 г (48%) соединения III, бесцветное масло, кристаллизующееся при стоянии,  $T_{пл}$  38...40 °С,  $R_f$  0,67 (Alufol, этилацетат). ИК спектр: 1650  $cm^{-1}$  (C=O). Масс-спектр:  $M^+$  192.

1,2,3,4-Тетрагидро-7-оксииминометил-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин (IV,  $C_{11}H_{17}N_3O$ ). Перемешивают 5 ч при 20 °С смесь 0,5 г (2,6 ммоль) соединения III, 0,36 г (5 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina, 1,04 г (7,7 ммоль) ацетата натрия в 20 мл этанола. Спирт отгоняют в вакууме. Остаток подщелачивают 10% водным раствором едкого натра до pH 8. Отфильтровывают 0,24 г соединения IV. Водный слой экстрагируют хлороформом (4 × 20 мл), сушат сульфатом магния. После отгонки хлороформа получают 0,21 г соединения IV, белые кристаллы.  $T_{пл}$  130...132 °С (из гексана),  $R_f$  0,45 (Alufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). Суммарный выход соединения V 0,45 г (83%). ИК спектр: 3600  $cm^{-1}$  (OH). Масс-спектр:  $M^+$  207.

\* Здесь и далее для пиков ионов в масс-спектрах даны величины  $m/z$ .

2-Оксиминометил-4-метил-5-( $\alpha$ -метил- $\beta$ - метиламиноэтил)пиррол (V, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O). Кипятят 9 ч в 15 мл этанола смесь 0,34 г (1,8 ммоль) соединения III, 0,25 г (3,6 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 0,73 г (5,4 ммоль) ацетата натрия. Контроль ТСХ. К остатку после отгонки спирта добавляют 10 мл воды и подщелачивают 10% водным едким натром до pH 8. Экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом натрия. Остаток после отгонки хлороформа кристаллизуют из гексана. Получают 0,28 г (80%) соединения V, кремовые кристаллы,  $T_{пл}$  105...107 °C,  $R_f$  0,1 (Silufol, спирт). ИК спектр: 3700 см<sup>-1</sup> (ОН). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 195.

2-Циано-4-метил-5-( $\alpha$ -метил- $\beta$ -N-метил-N-ацетиламиноэтил)пиррол (VI, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O). Кипятят 1 ч 0,05 г (0,24 ммоль) оксима V в 10 мл уксусного ангидрида. Остаток после отгонки ангидрида кристаллизуют из гексана. Получают 0,045 г (86%) соединения VI, кремовые кристаллы,  $T_{пл}$  120...122 °C,  $R_f$  0,35 (Alufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1630 (C=O), 2210 см<sup>-1</sup> (CN). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 219.

1,2,3,4-Тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин-7-азин (VII, C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>). Перемешивают при 20 °C раствор 0,05 г (0,26 ммоль) соединения III и 0,026 г (0,52 ммоль) гидразингидрата в 10 мл спирта в присутствии двух капель ледяной уксусной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 0,035 г (73%) соединения VII, желтые кристаллы,  $T_{пл}$  190...192 °C (из спирта).  $R_f$  0,5 (Silufol, этилацетат). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 380, 190.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке ГК РФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез», грант ФТ-15.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Простаков Н. С., Варламов А. В., Борисова Т. Н., Сергеева Н. Д. // ХГС. — 1987. — № 9. — С. 1286.
2. Коростова С. Е., Шевченко С. Г., Полубенцов Е. А., Михалева А. И., Трофимов Б. А. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 770.
3. Бартон Д., Оллис Д. Общая органическая химия. — Москва: Химия, 1982. — С. 116.
4. Алиев А. Э., Симицына А. А., Борисова Т. Н., Стажарова И. А., Простаков Н. С., Варламов А. В. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 75.

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117923

Поступило в редакцию 14.03.95