

А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Е. А. Сорокина, А. И. Чернышев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

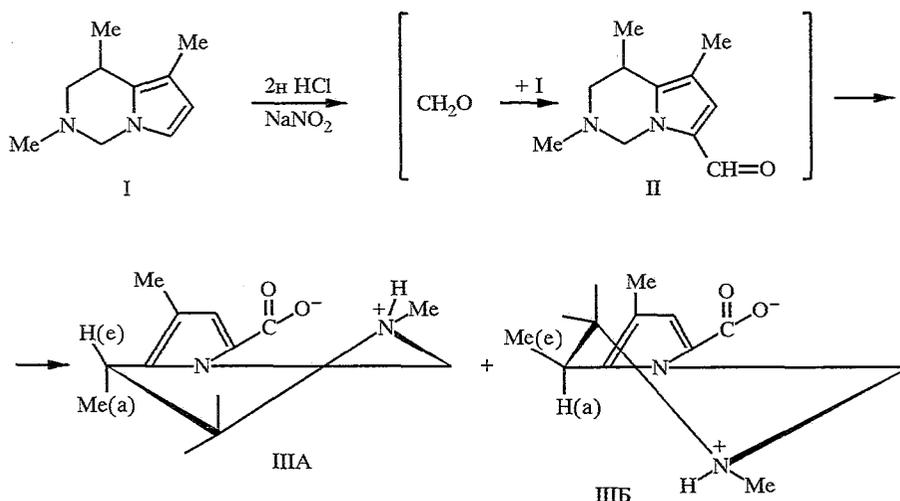
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-2,4,5-ТРИМЕТИЛПИРРОЛО[1,2-с]ПИРИМИДИНА И ЕГО 7-ФОРМИЛЗАМЕЩЕННОГО С АЗОТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

1,2,3,4-Тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин и его 7-формильное производное под действием азотистой кислоты превращаются в замещенную тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-7-овую кислоту. Превращение протекает через раскрытие аминального фрагмента и формилирование образовавшимся формальдегидом второй молекулы тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидина до 7-формилзамещенного.

Продолжая изучение химических превращений 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидина (I) и его 7-формилзамещенного (II) [1], мы изучили их взаимодействие с азотистой кислотой в 2 н. соляной кислоте.

В отличие от 1,3-диазаадамантанов, в которых расщепляется аминальный фрагмент и образуются биснитрозаминные производные [2], соединение I при действии азотистой кислоты превращается в 7-гидроксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло-[1,2-с]пиримидин (III), выход которого составил 36%. Соединение III, по данным спектра ПМР, образуется в виде смеси двух конформеров А и Б, в которой конформер с аксиальной группой (IIIА) преобладает (9 : 1). Ранее было показано [1], что тетрагидропирролопиримидины I и II существуют в виде равновесной смеси конформеров с аксиальной и экваториальной группой 4-СН₃. По-видимому, кватернизация пиперидинового азота делает невозможным взаимную инверсию конформеров.

Смесь конформеров IIIА и IIIБ, в соотношении 1,3 : 1 образуется и из формильного производного II в тех же условиях с выходом 87%.



По-видимому, первым шагом превращения тетрагидропирролопиримидина I в кислоту III является расщепление аминального фрагмента с образованием формальдегида. Последний, взаимодействуя с молекулой I,

превращается в 7-формилзамещенное, окисление которого дает кислоту III. Экспериментально было показано, что при взаимодействии формальдегида с тетрагидропирролопиримидином I образуется соединение II. Невысокий выход кислоты III может служить косвенным доказательством многостадийности превращения I в III.

Смесь изомеров кислоты III под действием иодистого метила превращается в смесь иодметилатов IV (соотношение 2,4 : 1). В ИК спектрах соединений III и IV наблюдаются широкие полосы связанного гидроксила с максимумом 3250 и 3440 см^{-1} соответственно. Валентным колебаниям группы CO соответствуют полосы 1700 и 1710 см^{-1} . В спектрах ПМР соединений III и IV (см. таблицу) наблюдаются по два сигнала каждого из

Спектры ПМР тетрагидропирролопиримидин-7-карбоновой кислоты (III) и ее иодметилата (IV), δ , м. д. (J, Гц)

Соединение	1-Н _a	1-Н _c	3-Н _a	3-Н _c	4-Н
III A	3,14 д (10,1)	4,54 д д (10,1; 1,5)	2,51 м	2,72 д. д. д (11,6; 3,1; 1,5)	2,07 к. д. д (7,0; 3,1; 3,1)
III Б	3,54 д (11,6)	4,52 д. д (11,6; 1,5)	2,51 м	2,58 м	1,86 к. д. д (6,7; 11,0; 4,5)
IV* max	4,36 д (11,8)	5,22 д (11,8)		3,72...3,31	2,25 м
IV* min	4,39 д (11,8)	5,24 д (11,8)			

Соединение	6-Н	2-СН ₃	4-СН ₃	5-СН ₃	ОН
III A	5,69 к (1,5)	2,42 с	0,78 д (7,0)	1,98 д (1,5)	—
III Б	5,72 к (1,5)	2,24 с	1,06 д (6,7)	2,12 д (1,5)	—
IV* max	6,08 к (1,5)	2,84 с 3,18 с	0,93 д (6,4)	2,11 д (1,5)	6,85 с* ²
IV* min	6,10 к (1,5)	2,98 с 3,16 с	1,01 д (6,4)	2,02 д (1,5)	6,77 с* ²

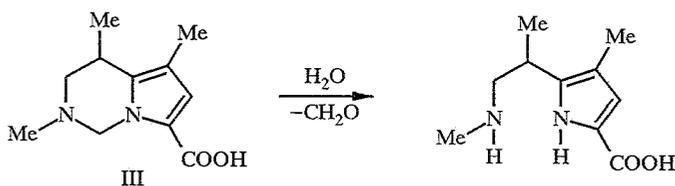
* Спектр записан в ДМСО-D₆.

*² При 80 °С сигналы сдвигаются на 0,15...0,16 м. д. в сильное поле и уширяются.

протонов, имеющих в их молекулах, что указывает на существование этих соединений в виде смеси конформеров. Спектры обоих соединений характеризуются наличием сигналов протонов 1-СН₂Н₃ с характерными для тетрагидропирролопиримидинов геминальными КССВ ${}^2J = 10,1...11,8$ Гц [1]. Протон 1-Н_c в спектре соединения III из-за W-расположения имеет дальнюю КССВ с протоном 3-Н_c (${}^4J = 1,5$ Гц). В преобладающем конформере III A протон 4-Н имеет две малые по величине вицинальные КССВ с протонами 3-Н ($J_{3a4e} = J_{3e4a} = 3,1$ Гц), что указывает на его экваториальную ориентацию. Таким образом, в этом конформере группа 4-СН₃ расположена аксиально. Напротив, в конформере III Б протон 4-Н имеет большую и малую вицинальные КССВ с протонами 3-Н ($J_{3a4a} = J_{3e4a} = 4,5$ Гц), что обусловлено экваториальной ориентацией группы 4-СН₃. В спектре ЯМР ${}^{13}\text{C}$ смеси конформеров соединения III наблюдаются по два сигнала от каждого атома углерода, присутствующего в молекуле, при этом химические сдвиги сигналов от 5-СН₃, С(7) и С(5) в обоих конформерах совпадают (см. экспериментальную часть). В спектре ПМР иодметилата IV сигналы претерпевают слабый сдвиг, причем наибольший сдвиг имеют

протоны, расположенные рядом с кватернизованным атомом азота. Из-за сильного перекрывания сигналов сделать предположение об ориентации группы 4-CH₃ в преобладающем конформере не представляется возможным. Следует заметить, что, по-видимому, из-за химического взаимодействия иодметилата с ДМСО в его спектре ПМР появляются «дополнительные» сигналы: дублет при 0,91, синглет при 1,12 м. д.

Необычна фрагментация соединений III и IV под действием электронного удара. В масс-спектре соединения III отсутствует пик молекулярного иона с m/z 208; регистрируется ион с m/z 196 (17,9%), отличающийся на 12 а. е. м. от молекулярного. Для основных направлений распада этого иона характерен выброс OH, как и для распада кислот, C₄H₁₀N и C₄H₉N, а также водорода. Эти данные позволяют приписать иону с m/z 196 структуру 2-гидроксикарбонил-4-метил-5-(α -метил- β -метиламиноэтил)пиррола. По-видимому, при регистрации масс-спектра происходит распад аминального фрагмента.



В масс-спектре иодметилата IV наблюдаются интенсивный пик молекулярного иона иодистого метила с m/z 142 и пик иона с m/z 196, распад которого аналогичен распаду для соединения III.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 2% (¹H) и 10% (¹³C) растворов синтезированных соединений в CDCl₃ или ДМСО-*d*₆ регистрировали на приборе WH-400 (Bruker) при 20 °С, внутренний эталон ТМС. Хромато-масс-спектры получены на приборе Kratos MS-25-RF. ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках КВг. ТСХ проводили на силикагеле марки Silufol UV-254, проявляли парами иода.

1,2,3,4-Тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин-7-карбоновая кислота (III).

А. К раствору 0,65 г 4 ммоль соединения I в 25 мл 2 н. HCl при 0 °С добавляют раствор 1,9 г (2,8 ммоль) NaNO₂ в 7 мл воды. После 1 ч перемешивания реакционную массу нейтрализуют водным раствором соды до pH 6, экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. Остаток перекристаллизовывают из эфира. Получают 0,3 г (36%) кислоты III, белые кристаллы, $T_{пл}$ 136...138 °С, R_f 0,64 (Silufol, этилацетат—этанол, 1 : 1), соотношение изомеров А : Б = 9 : 1. Спектры ЯМР ¹³C (CDCl₃): конформер А: 58,70 (т, C₍₁₎); 56,14 (т, C₍₃₎); 34,87 (д, C₍₄₎); 89,26 (с, C_(4a)); 163,66 (с, C₍₅₎); 121,62 (д, C_(6a)); 161,03 (с, C₍₇₎); 42,24 (к, 2-CH₃); 11,98 (к, 4-CH₃); 14,27 (к, 5-CH₃); 168,20 (с, COOH). Конформер Б: 57,63 (т, C₍₁₎); 56,42 (т, C₍₃₎); 35,40 (д, C₍₄₎); 88,70 (с, C_(4a)); 163,66 (с, C₍₅₎); 121,53 (д, C₍₆₎); 161,03 (с, C₍₇₎); 40,21 (к, 2-CH₃); 13,22 (к, 4-CH₃); 14,27 (к, 5-CH₃); 168,12 (с, COOH).

Б. К раствору 0,16 г (0,8 ммоль) соединения II в 20 мл 2 н. HCl при 20 °С добавляют порциями по 80 мг 0,24 г (3,2 ммоль) нитрита натрия (контроль ТСХ). Через 1 ч нейтрализуют раствором соды до pH 6, упаривают в вакууме до объема ~10 мл, экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. Остаток (0,16 г) после отгонки растворителя перекристаллизовывают из смеси этилацетат—гексан. Получают 0,1 г (87%) соединения III, белые кристаллы, $T_{пл}$ 86...88 °С, R_f 0,6 (Silufol, этилацетат—этанол, 1 : 1), соотношение конформеров А : Б = 1,3 : 1. Найдено, % : С 63,05; Н 7,80; N 13,25. C₁₁H₁₆N₂O₂. Вычислено, % : С 63,46; Н 7,69; N 13,46.

Иодметилат 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин-7-карбоновой кислоты (IV). К раствору 0,1 г 0,5 ммоль соединения III в 5 мл этанола по каплям добавляют 0,21 г (1,5 ммоль) свежеперегнанного иодистого метила и 5 мл эфира. Ночь выдерживают в морозильной камере холодильника. Получают 0,14 г (85%) соединения IV, желтоватые кристаллы, $T_{пл}$ 170...171 °С (из смеси этанол—ацетон). Найдено, % : С 40,90; Н 5,76; N 7,90. C₁₂H₁₉N₂O₂. Вычислено, % : С 41,14; Н 5,42; N 8,00.

Взаимодействие тетрагидропирролопиримидина I с формальдегидом. Перемешивают при 20 °С раствор 0,16 г (1 ммоль) тетрагидропирролопиримидина III и 0,23 г (2,5 ммоль) формалина в 30 мл этанола 1 ч, контроль ведут ТСХ (Silufol, этилацетат—спирт, 2 : 1). Растворитель упаривают досуха в вакууме, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. После отгонки эфира получают 0,17 г вязкого темного масла, содержащего, по данным хромато-масс-спектрометрии, около 20 соединений; содержание 7-формилзамещенного II ~15...20%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова Т. Н., Алиев А. Э., Сорокина Е. А., Симицына А. А., Варламов А. В. // ХГС.— 1995. — № 4. — С. 534.
2. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян А. Д., Арутюнян Г. Л. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 929.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 10.02.98