

В. И. Теренин, М. А. Буткевич, А. С. Иванов, Н. А. Целищева,  
Е. В. Кабанова

### ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНОВ

Изучено формилирование пирроло[1,2-*a*]пирaziнов, содержащих алкильные, арильные и гетарильные заместители в положениях 1 и 6 гетероцикла. Показано, что при формилировании 1-фенил- и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиразина реакция протекает селективно по  $\alpha$ -положению пиррольного кольца. Во всех остальных случаях направление реакции зависит от заместителя, соотношения реагентов и времени протекания реакции.

**Ключевые слова:** пирроло[1,2-*a*]пиразин, реакция Вильсмайера–Хаака, формилирование, электрофильное замещение.

Широкий спектр биологической активности гетероароматических полициклических систем с общим мостиковым атомом азота, содержащих пиррольное ядро, является основой неослабевающего внимания к синтезу соединений данного класса. Одним из представителей таких структур является ароматическая бициклическая система пирроло[1,2-*a*]пиразина, содержащая как  $\pi$ -электроноизбыточное пиррольное кольцо, так и  $\pi$ -электронодефицитный пиразинный цикл.

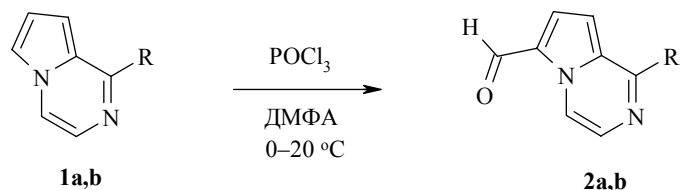
В рамках систематического исследования реакций электрофильного замещения в ряду данных соединений нами было изучено формилирование 1- и 6-алкил-, арил- и гетарилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиразинов **1a–g**.

Известно, что незамещенный пирроло[1,2-*a*]пиразин формилируется по  $\beta'$ -положению пиррольного кольца с выходом 60% [1]. Однако приведенный авторами спектр ЯМР  $^1\text{H}$  данного соединения заставляет усомниться в правильности идентификации такой структуры. Слабопольный сдвиг сигнала протона H-4 (9.38 м. д.) говорит о том, что образовалось  $\alpha$ -, а не  $\beta'$ -формилпроизводное.

В нашей лаборатории также ранее было изучено формилирование 3,4-дигидроаналогов пирроло[1,2-*a*]пиразиннов. Было показано, что данная реакция протекает неоднозначно и результат определяется строением исходных субстратов [2].

Мы установили, что в случае 1-замещенных ароматических пирроло[1,2-*a*]пиразиннов селективно формилируются только 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин (**1a**) и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиразин (**1b**). Реакция протекает с образованием соответствующих 6-формилпроизводных **2a** и **2b**.

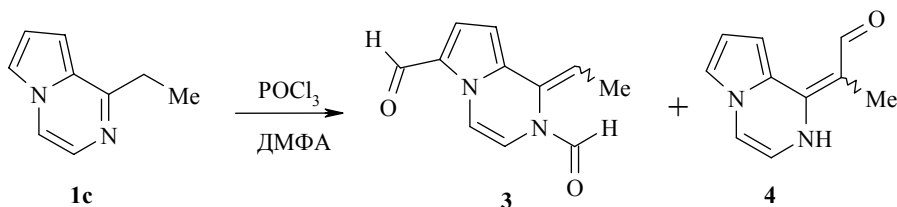
Слабопольный сдвиг сигнала пиразинного протона в положении 4 продуктов формилирования по сравнению с исходными 1-фенил- и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиразинами (9.44 и 9.39 по сравнению с 7.75 и 7.64 м. д.



1, 2 a R = Ph, b R = 2-тиенил

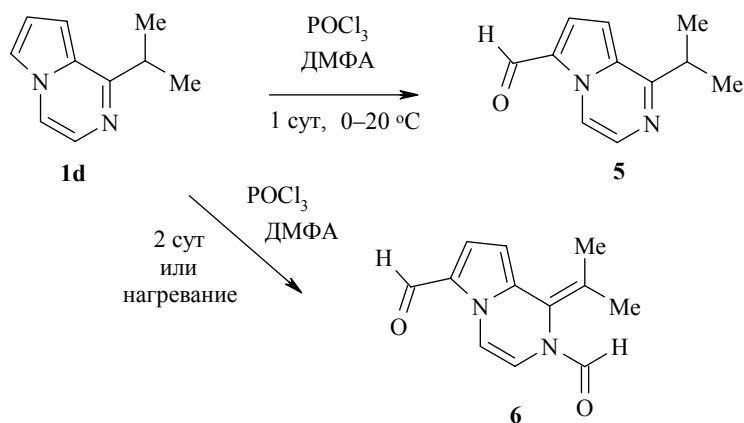
соответственно) указывает на то, что формильная группа находится в положении 6 гетероциклов.

При замене фенильной или тиенильной группы в положении 1 гетероциклической системы на этильную даже при использовании эквимольных количеств реагента образуется смесь соединений **3** и **4** в соотношении 3:1. Помимо  $\alpha$ -положения пиррольного кольца гетероцикла, атаке электрофила подвергаются пиразиновый атом азота и метиленовая группа этильного заместителя:

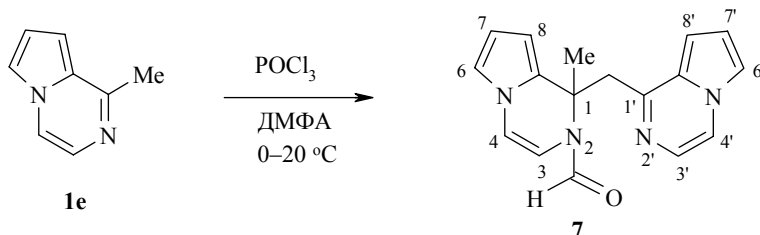


Разделить 2,6-диформил-1-этилиден-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин (**3**) и 1-(1-метил-2-оксоэтилиден)-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин (**4**) не удалось и их строение было установлено на основании данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .

1-Изопропилпирроло[1,2-*a*]пирозин (**1d**) аналогично 1-фенил- и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пирозину селективно формилируется по  $\alpha$ -положению пиррольного цикла при проведении реакции при комнатной температуре в течение 1 сут с образованием 1-изопропил-6-формилпирроло[1,2-*a*]пирозина (**5**). Однако при увеличении времени реакции до 2 сут или при нагревании образуется исключительно диформильное производное **6**:



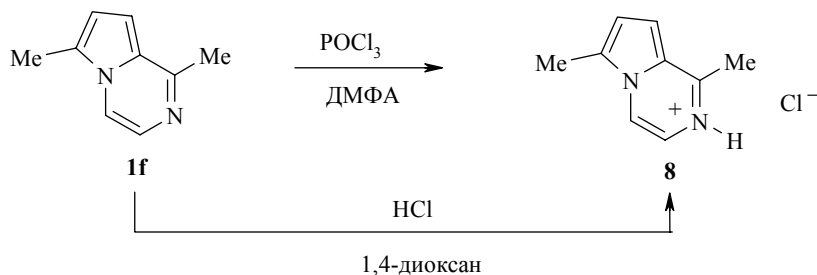
При формилировании 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1e**) в условиях аналогичных пирроло[1,2-*a*]пиазинам **1a** и **1b**, в присутствии пятикратного избытка хлорокиси фосфора продукты формилирования не образуются. При использовании эквимолярных количеств реагента, а также при двукратном избытке хлорокиси фосфора образуется смесь двух веществ в соотношении 8:1. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данной смеси наблюдаются удвоенные сигналы всех протонов для каждого из компонентов. На основании спектральных данных мажорному соединению нами была приписана структура **7**:



Аналогичные продукты конденсации двух молекул пирроло[1,2-*a*]пиазина уже были ранее получены нами при ацилировании пиазина **1e** ацетилхлоридом [3]. Минорный компонент, видимо, тоже представляет собой димер, однако из-за практически одинаковой хроматографической подвижности выделить и определить его точную структуру не удалось.

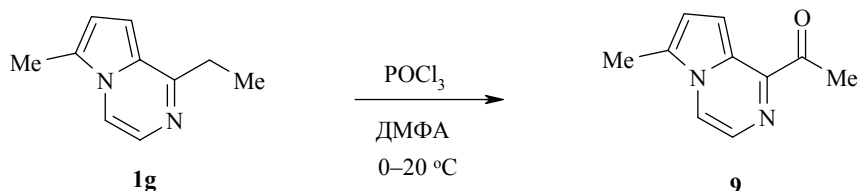
Если в  $\alpha$ -положении пиррольного кольца находится метильный заместитель, формильные производные пирроло[1,2-*a*]пиазинов в условиях реакции Вильсмайера–Хаака не образуются.

1,6-Диметилпирроло[1,2-*a*]пиазин (**1f**) при проведении реакции с пятикратным избытком хлороксида фосфора образует неразделимую смесь большого количества соединений. При использовании же исходного соединения и реагента в соотношении 1:1 или 1:2 практически сразу образуется гигроскопичный осадок, который хорошо растворяется в воде и моментально темнеет на воздухе. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данного соединения наблюдаются только слабопольные сдвиги сигналов всех протонов по сравнению с исходным соединением. Кроме того, данный спектр идентичен спектру ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлорида 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**8**), полученного независимо действием раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане на 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазин (**1f**):



В случае 6-метил-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1g**) в условиях реакции Вильсмайера–Хаака из реакционной смеси было выделено только

исходное соединение. Использование в качестве растворителя хлористого метилена, варьирование температурного режима не привело к положительным результатам. Только при проведении реакции методом обратного порядка прибавления реагентов, при котором электрофильное замещение идет в условиях избытка субстрата и недостатка реагента, с очень низким выходом (4%) был получен продукт окисления этильной группы в положении 1 гетероцикла **9**:



Мы выдвинули предположение, что первоначально протекает хлорирование метиленовой группы этильного заместителя, а дальнейший гидролиз при обработке реакционной смеси карбонатом натрия приводит к 1-ацетил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пиазину (**9**).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Kratos MS-30 с энергией ионизации 70 эВ ( $T = 210\text{ }^\circ\text{C}$ ). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–этилацетат, 1:1.

**1-Фенил-6-формилпирроло[1,2-*a*]пиазин (2а).** К 25 ммоль сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 10 ммоль хлороксида фосфора. Перемешивают 30 мин при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , затем добавляют по каплям раствор 2 ммоль 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1а**) в 3 мл ДМФА. Убирают охлаждение и перемешивают 24 ч при  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , затем выливают на измельченный лед. Водный раствор нейтрализуют карбонатом натрия, отфильтровывают выпавший осадок, промывают его теплой водой, сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход 72%, т. пл.  $166\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.07 (1H, д,  $J_{8,7} = 4.70$ ,  $J_{8,4} = 0.83$ , H-8); 7.55–7.59 (4H, м, H-7, *m*- $\text{C}_6\text{H}_5$ , *p*- $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.94–7.97 (2H, м, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.10 (1H, д,  $J_{3,4} = 4.74$ , H-3); 9.44 (1H, д, д,  $J_{4,3} = 4.74$ ,  $J_{4,8} = 0.83$ , H-4); 9.96 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 106.59, 118.75, 125.29, 125.74, 128.64, 128.81, 130.17, 137.34, 153.96, 179.64 (CHO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 222 [ $\text{M}]^+$  (100), 193 (53.36), 168 (64.91), 149 (10.14), 138 (28.60), 124 (28.60), 101 (12.95), 76 (12.15). Найдено, %: C 75.53; H 4.92; N 12.63.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 75.67; H 4.50; N 12.61.

**1-(2-Тинил)-6-формилпирроло[1,2-*a*]пиазин (2б)** получают аналогично соединению **2а**, температура  $0\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$ , время реакции 1 сут. Выход 66%, т. пл.  $99\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.23 (1H, д,  $J_{8,7} = 5.09$ , H-8); 7.25 (1H, д,  $J_{\beta,\beta} = 3.81$ , H- $\beta'$ -Th); 7.57 (1H, д,  $J_{7,8} = 5.09$ , H-7); 7.59 (1H, д, д,  $J_{\alpha,\beta'} = 5.67$ ,  $J_{\alpha,\beta} = 0.78$ , H- $\alpha'$ -Th), 7.91 (1H, д, д,  $J_{\beta,\beta'} = 3.81$ ,  $J_{\beta,\alpha} = 0.78$ , H- $\beta$ -Th); 8.00 (1H, д,  $J_{3,4} = 4.69$ , H-3); 9.39 (1H, д,  $J_{4,3} = 4.69$ , H-4); 9.94 (1H, с, CHO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 228 [ $\text{M}]^+$  (100), 199 (52.49), 172 (20.90), 155 (20.16), 146 (9.07), 120 (6.76), 101 (9.61), 78 (5.43). Найдено, %: C 63.67; H 3.81; N 12.17.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: C 63.16;

Н 3.51; N 12.28.

**2,6-Диформил-1-этилиден-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (3) и 1-(1-метил-2-оксоэтилиден)-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (4).** К 540 ммоль сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 210 ммоль хлороксида фосфора. Перемешивают 30 мин при 0 °С, затем добавляют по каплям раствор 14 ммоль 1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1c**) в 30 мл ДМФА. Убирают охлаждение и перемешивают 8 ч при 20 °С, затем кипятят 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу выливают на измельченный лед. Водный раствор нейтрализуют карбонатом натрия, экстрагируют этилацетатом, сушат ситами 3 Å, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетона.

**2,6-Диформил-1-этилиден-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (3).** Выход 19% (по данным ЯМР <sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.63 (3H, д, *J* = 6.64, C=CH(CH<sub>3</sub>)); 4.17 (1H, к, *J* = 6.64, C=CH(CH<sub>3</sub>)); 6.87 (1H, д, *J*<sub>8,7</sub> = 4.80, H-8); 7.53 (1H, д, *J*<sub>7,8</sub> = 4.80, H-7); 7.96 (1H, д, *J*<sub>3,4</sub> = 4.55, H-3); 9.36 (1H, д, *J*<sub>4,3</sub> = 4.55, H-4); 9.88 (1H, с, 2-CHO); 9.93 (1H, с, 6-CHO).

**1-(1-Метил-2-оксоэтилиден)-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (4).** Выход 5.5% (по данным ЯМР <sup>1</sup>H), спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.89 (1H, д, *J*<sub>4,3</sub> = 5.56, H-4); 7.19 (1H, д, *J*<sub>8,7</sub> = 4.55, H-8); 7.35 (1H, д, *J*<sub>7,8</sub> = 4.55, H-7); 8.65 (1H, д, *J*<sub>3,4</sub> = 5.56, H-3); 8.78 (1H, уш. с, H-6); 9.85 (1H, с, CHO).

**1-Изопропил-6-формилпирроло[1,2-*a*]пиазин (5).** К 540 ммоль сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 210 ммоль хлороксида фосфора. Перемешивают 30 мин при 0 °С, затем добавляют по каплям раствор 13 ммоль 1-изопропилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1d**) в 30 мл ДМФА. Убирают охлаждение и перемешивают 24 ч при 20 °С. Реакционную массу выливают на измельченный лед, водный раствор нейтрализуют карбонатом натрия, экстрагируют этилацетатом и сушат ситами 3 Å, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 72%, т. пл. 110–113 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44 (6H, д, *J* = 6.90, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.51 (1H, септ, *J* = 6.90, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6.87 (1H, д, *J*<sub>8,7</sub> = 4.70, H-8); 7.47 (1H, д, *J*<sub>7,8</sub> = 4.70, H-7); 7.93 (1H, д, *J*<sub>3,4</sub> = 4.70, H-3); 9.26 (1H, д, *J*<sub>4,3</sub> = 4.70, H-4); 9.87 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.09 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.96 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.27, 118.30, 124.36, 125.05, 130.90, 131.70, 161.63, 179.50 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 188 [M]<sup>+</sup> (80.01), 173 (100), 160 (40.10). Найдено, %: C 70.46; H 5.99; N 14.71. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 70.21; H 6.38; N 14.89.

**1-(1-Метилэтилиден)-2,6-диформил-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (6)** получают аналогично соединению **5**, температура 0–20 °С, время реакции 2 сут, выход 66%. Если перемешивают 5 ч при 20 °С, а затем кипятят 10 мин, то выход 34%. Т. пл. 76–78 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.64 (6H, с, C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6.74 (1H, д, *J*<sub>8,7</sub> = 4.70, H-8); 7.49 (1H, д, *J*<sub>7,8</sub> = 4.70, H-7); 7.95 (1H, д, *J*<sub>3,4</sub> = 4.50, H-3); 9.39 (1H, д, *J*<sub>4,3</sub> = 4.50, H-4); 9.74 (1H, с, 2-CHO); 9.89 (1H, с, 6-CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.84 (C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.90 (C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.67, 119.31, 124.65, 125.48, 130.18, 130.80, 179.63 (CHO-6), 210.31 (CHO-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 216 [M]<sup>+</sup> (6.03), 188 (100), 173 (56.13), 160 (8.01). Найдено, %: C 67.02; H 5.76; N 12.92. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 66.67; H 5.56; N 12.96.

**1-Метил-1-[(пирроло[1,2-*a*]пиазин-1-ил)метил]-2-формил-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (7).** К 5 ммоль сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 2 ммоль хлороксида фосфора. Перемешивают 30 мин при 0 °С, затем добавляют по каплям раствор 2 ммоль 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1e**) в 3 мл ДМФА. Убирают охлаждение и перемешивают 2 ч при 20 °С, затем выливают на измельченный лед. Водный раствор нейтрализуют карбонатом натрия, экстрагируют бензолом, сушат ситами 3 Å. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Silpearl в системе бензол–этилацетат, 1:1. Выход 6% (по данным ЯМР <sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц):

2.15 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 3.19 (1H, д,  $J_{9,10} = 13.70$ , H-9(10)); 3.52 (1H, д,  $J_{9,10} = 13.70$ , H-9(10)); 6.13, 6.53, 6.78, 6.89, 7.73, 8.15 (6H); 6.82 (1H, д,  $J_{4,3} = 6.46$ , H-4); 7.45 (1H, д,  $J_{3,4} = 4.70$ , H-3'); 7.71 (1H, д,  $J_{4,3'} = 4.70$ , H-4'); 7.73 (1H, д,  $J_{3,4} = 6.46$ , H-3); 9.55 (1H, с, СНО).

**Гидрохлорид 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (8).** К 34 ммоль сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 14 ммоль хлороксида фосфора. Перемешивают 30 мин при 0 °С, затем добавляют по каплям раствор 6.7 ммоль 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1f**) в 3 мл ДМФА. Убирают охлаждение и перемешивают 2 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, сушат и хранят в эксикаторе. Выход 49%, т. пл. 203–204 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.66 (1H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.07 (1H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 7.07 (1H, д,  $J_{8,7} = 4.50$ , H-8); 7.44 (1H, д,  $J_{7,8} = 4.50$ , H-7); 7.53 (1H, д,  $J_{3,4} = 5.67$ , H-3); 7.90 (1H, д,  $J_{4,3} = 5.67$ , H-4).

**1-Ацетил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин (9).** К раствору 3 ммоль 6-метил-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**1g**) в 5 мл сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении по каплям прибавляют 15 ммоль хлороксида фосфора. Убирают охлаждение и перемешивают реакционную массу 8 ч при 20 °С, затем выливают на измельченный лед. Водный раствор нейтрализуют карбонатом натрия, экстрагируют бензолом, сушат ситами 3 Å. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Silpearl, в системе бензол–этилацетат, 1:1. Выход 4%, т. пл. 183–184 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.51 (1H, с, СОСН<sub>3</sub>); 2.74 (1H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 6.82 (1H, д,  $J_{7,8} = 3.82$ , H-7); 7.51 (1H, д,  $J_{8,7} = 3.82$ , H-8); 7.65 (1H, д,  $J_{3,4} = 4.60$ , H-3); 7.74 (1H, д,  $J_{4,3} = 4.60$ , H-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 174 [M]<sup>+</sup> (89.29), 146 (15.42), 132 (100), 104 (9.81), 90 (8.21), 76 (16.02). Найдено, %: С 69.03; Н 5.74; N 15.88. С<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 68.97; Н 5.75; N 16.09.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. M. Mínguez, M. I. Castellote, J. J. Vaquero, J. L. García-Navio, J. Alvarez-Builla, O. Custaño, J. L. Andrés, *J. Org. Chem.*, **61**, 4655 (1996).
2. В. И. Теренин, Н. А. Целищева, Е. В. Кабанова, А. П. Плешкова, Н. В. Зык, *XГС*, 1395 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1206 (2000)].
3. В. И. Теренин, М. А. Буткевич, А. С. Иванов, *XГС*, 1265 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1098 (2006)].

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия  
e-mail: vter@org.chem.msu.ru

Поступило 27.03.2007