

В. И. Теренин, А. С. Иванов

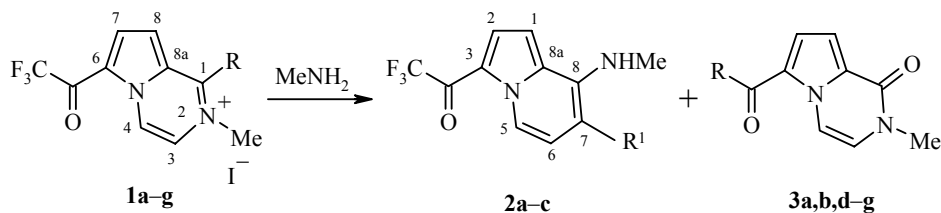
ВЛИЯНИЕ ТРИФТОРАЦЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ
НА НАПРАВЛЕНИЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПИРАЗИНОВОГО ЯДРА
В СОЛЯХ 6-ТРИФТОРАЦЕТИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНОВ

Обнаружена и исследована циклотрансформация 6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пирозиниевых солей с участием карбонильного атома углерода трифторацетильной группы.

Ключевые слова: пирроло[1,2-*a*]пирозин, пирроло[1,2-*a*]пирозинон-1, циклотрансформация.

Енаминовая перегруппировка пирозинового ядра была ранее продемонстрирована на примере бициклической ароматической системы пирроло[1,2-*a*]пирозина [1]. Установлено, что 1-алкил- и 1-аралкилпроизводные под действием спиртовых растворов алкиламинов рециклизуются в 8-алкиламиноиндолизины. Известно, что введение акцепторных заместителей в исходный азацикл повышает электрофильность последнего и, как следствие, облегчает его раскрытие под действием нуклеофила [2].

В этой работе мы показали, что под действием спиртовых растворов метиламина 6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пирозиниевые соли **1a–c**, содержащие в первом положении метиленовую группу, превращаются в 3-трифторацетил-8-метиламиноиндолизины при более низкой температуре (70 °С), чем 1-алкил- или 1-аралкилзамещенные аналоги (140 °С). Помимо классических продуктов перегруппировки Коста–Сагитуллина **2a–c** в данной реакции образуются 6-ацилпирроло[1,2-*a*]пирозиноны-1 **3a,b,d–g**.



1, 3 a R = Et, **b** R = *n*-Pr, **d** R = *i*-Pr, **e** R = *cyclo*-C₅H₉, **f** R = Ph, **g** R = 2-тиенил;
1 c R = PhCH₂; **2 a** R¹ = Me, **b** R¹ = Et, **c** R¹ = Ph

Соли **1a,b**, содержащие в положении 1 метиленовую группу, участвуют в двух параллельных циклотрансформациях, приводя к смеси 8-метиламиноиндолизинов **2a,b** и пирроло[1,2-*a*]пирозинонов-1 **3a,b**.

Изменение условий проведения реакции существенно влияет на соотношение продуктов рециклизации. При более высокой температуре (140 °С) в реакционных смесях преобладают индолизины **2a,b**, при низкой (30 °С) – 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозиноны-1 **3a,b**, что, вероятно,

определяется соотношением скоростей двух независимых процессов, приводящих к продуктам принципиально разных циклотрансформаций.

Раскрытие пиразинового цикла происходит под действием водных растворов самых разнообразных N-нуклеофилов (NH_2NH_2 , NH_2OH , $(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, EtNH_2) и завершается, следуя данным ТСХ, образованием 2-метилпроизводных 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразинов-1, что указывает на внутримолекулярный характер преобразования азацикла.

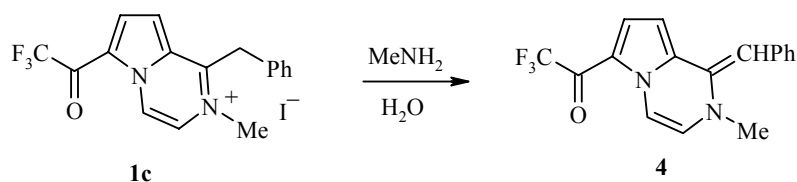
Если в качестве реагента в реакции с солями **1a,b,d-g** использовать водный раствор метиламина, то образуются только продукты рециклизации с участием карбонильного атома углерода трифторацетильной группы.

Перегруппировка солей **1d-g**, не содержащих в положении 1 метиленовой группы, под действием как водного так и спиртового растворов метиламина приводит только к пирроло[1,2-*a*]пиразинов-1 **3d-g**.

При взаимодействии метилиодидов 1-изопропил-6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пиразиния (**1d**) или 1-циклопентилпирроло[1,2-*a*]пиразиния (**1e**) с метиламином не наблюдалось образования продуктов рециклизации с участием метиновой группы [3]. Это, вероятно, определяется более высокой скоростью циклизации на трифторацетильную группу по сравнению с возможным конкурирующим процессом.

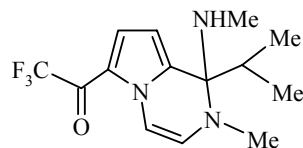
Взаимодействие метилиодида 1-бензил-6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пиразиния (**1c**) со спиртовым раствором метиламина дает только 7-фенил-8-метиламино-6-трифторацетилндолизин (**2c**), поскольку скорость образования последнего значительно выше конкурирующего процесса циклизации с участием карбонильного атома углерода трифторацетильной группы.

С водным раствором метиламина соединение **1c**, вследствие повышенной СН кислотности метиленовой группы, образует устойчивое ангидрооснование **4**, которое в условиях енаминовой перегруппировки солей пирроло[1,2-*a*]пиразиния не подвергается рециклизации даже при длительном нагревании (20 ч, 140 °С).



В литературе описан случай образования ангидрооснования из метилиодида 1,2-диметилбензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридина под действием метанольного раствора метиламина, которое в результате длительного нагревания (10 ч, 100 °С) не подвергается перегруппировке Коста–Сагитуллина [4].

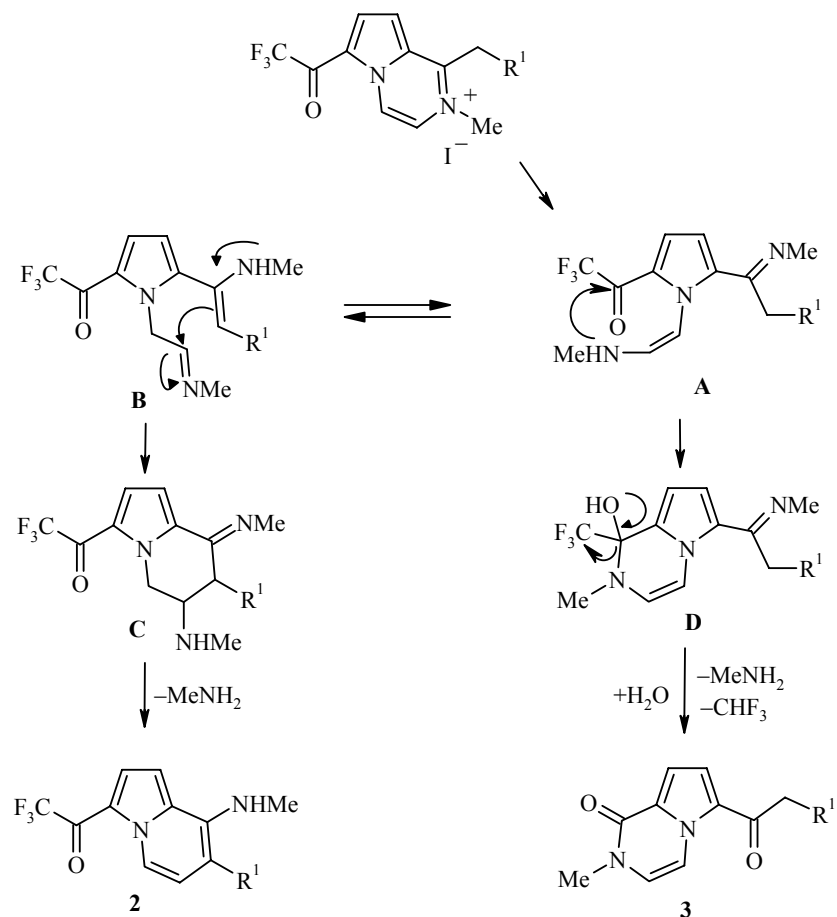
Механизм исследуемых реакций включает первичную атаку нуклеофила по первому или третьему положению пирроло[1,2-*a*]пиразинового ядра. Предпочтительность нуклеофильной атаки не очевидна, но при взаимодействии водного раствора метиламина с метилиодидом 6-трифторацетил-1-изопропилпирроло[1,2-*a*]пиразиния (**1d**) при комнатной температуре был выделен неустойчивый σ -аддукт **5**.



5

В спектре ЯМР ^1H σ -аддукта **5** сигналы протонов пиразинового ядра наблюдаются в более сильном поле, чем те же сигналы протонов 6-трифторацетил-1-изопропилпирроло[1,2-*a*]пиазина, а КССВ становятся больше, что указывает на неароматический характер азацикла. В сильнополюсной части спектра наблюдаются сигналы двух диастереотопных метильных заместителей, относящихся к изопропильной группе, которая находится рядом с асимметрическим центром.

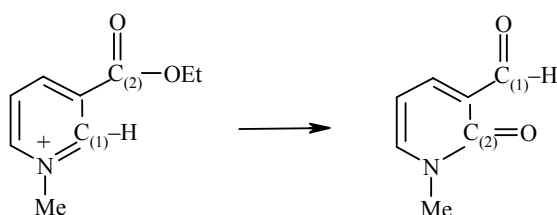
Раскрытие пиразинового ядра при атаке нуклеофила как по первому, так и по третьему положению пиразинового цикла приводит к ациклическим интермедиатам **A** и **B**, которые участвуют в двух параллельно протекающих циклотрансформациях. Результатом внутримолекулярной циклизации интермедиата **B** является промежуточное соединение **C**, последующее восстановление ароматичности которого приводит к продукту **2**.



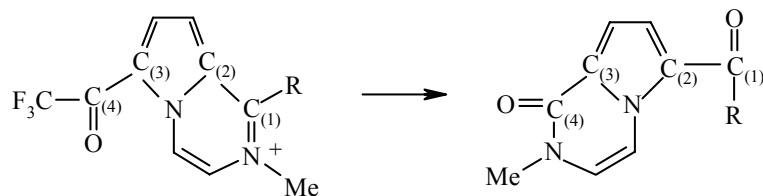
Второй путь реализуется в результате атаки енаминового азота интермедиата **A** на карбонильный атом углерода трифторацетильной группы с образованием интермедиата **D**, который вследствие необычного отщепления трифторметана дает продукт **3**.

Приведенная схема согласуется с влиянием реакционной среды на путь протекания перегруппировки. В водных растворах иминный компонент интермедиата **A** гидролизуется до соответствующего кетона, в этом случае образование **B** или его енольного аналога либо невозможно (при $\text{CH}_2\text{R} = \text{Ph}$ или 2-тиенил), либо идет гораздо медленнее атаки енаминового компонента на трифторацетильную группу, приводящей к соединению **3**.

Нуклеофильная рециклизация, протекающая как обмен экзоциклических углеродных фрагментов на циклические, ранее была реализована на примере этилового эфира никотиновой кислоты [5] и включала обмен одного атома $\text{C}_{(1)}$ на другой атом $\text{C}_{(2)}$.



Циклотрансформация пирроло[1,2-*a*]пиазинеиновых солей **1a,b,d-g** в 6-ацил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазиноны-1 **3a,b,d-g** проходит как обмен двух атомов $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$, находящихся в цикле, на два экзоциклических атома $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$.



Таким образом, обнаруженная перегруппировка принадлежит к неизвестному ранее структурному типу и является новым способом получения ряда 6-ацилпирроло[1,2-*a*]пиазинонов-1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 и Bruker Avance 400 (400 МГц) в CDCl_3 при температуре 28 °С, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Kratos MS-90, энергия ионизации ЭУ 70 эВ. ИК спектры получены на спектрометре UR-20, пленка в CCl_4 . Контроль за прохождением реакций и чистотой продуктов осуществлялся при помощи ТСХ на пластинках Silufol в системах бензол, бензол–этилацетат, 1:1.

Получение 2-метилиодидов-6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пиазиния 1a–g (общая методика). Смесь 3 ммоль соответствующего 1-алкил-, 1-арил- или 1-аралкил-6-трифторацетилпирроло[1,2-*a*]пиазина и 5 мл иодистого метила нагревают 5–7 ч в запаянной ампуле при 70 °С до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают, промывают несколько раз горячим гептаном.

Получение продуктов 2a–c и 3a,b,d–g (общая методика). А. Смесь 1 ммоль четвертичной соли **1a–g** и 5 мл 40% раствора метиламина в абсолютном этаноле нагревают в запаянной стеклянной ампуле в течение 3–5 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток делят при помощи колоночной хроматографии на силикагеле 35/70 в бензоле с увеличением полярности элюента до бензол–этилацетат, 1:2.

Получение продуктов 3a,b,d–g (общая методика). Б. Смесь 1 ммоль четвертичной соли **1a–g** и 5 мл 40% раствора водного метиламина нагревают в запаянной стеклянной ампуле на водяной бане в течение нескольких минут до полного растворения соли. Реакционную смесь оставляют на 1 сут при комнатной температуре до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ацетона и сушат на стеклянном фильтре. В случае соли **1c** образующееся ангидрооснование **4** в виде темно-бордового осадка отфильтровывают и перекристаллизовывают из гептана.

7-Метил-8-метиламино-6-трифторацетиллиндолизин (2a). Т. пл. 118–120 °С (из гексана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 3.15 (3H, с, NHCH_3); 6.72 (1H, д, $J = 5.5$, H-1); 6.83 (1H, д, $J = 6.9$, H-6); 7.56 (1H, д, к, $J = 5.5$, $J = 2.1$, H-2); 9.45 (1H, д, $J = 6.9$, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 $[\text{M}]^+$ (100); 187 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (57); 159 $[\text{M}-\text{COCF}_3]^+$ (46). Найдено, %: С 56.35; Н 4.21; N 10.85. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.29; N 10.93.

7-Этил-8-метиламино-6-трифторацетиллиндолизин (2b). Т. пл. 112–114 °С (из гексана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.66 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 3.12 (3H, с, NHCH_3); 6.73 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 0.5$, H-1); 6.87 (1H, д, $J = 6.9$, H-6); 7.56 (1H, д, к, $J = 5.6$, $J = 2.3$, H-2); 9.50 (1H, д, $J = 6.9$, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 $[\text{M}]^+$ (100); 201 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (44); 158 $[\text{M}-\text{COCF}_3]^+$ (98). Найдено, %: С 57.41; Н 4.81; N 10.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 57.77; Н 4.81; N 10.37.

7-Фенил-8-метиламино-6-трифторацетиллиндолизин (2c). Т. пл. 68–70 °С (из пентана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.99 (3H, с, NHCH_3); 4.1 (1H, уш. с, NH); 6.84 (1H, д, $J = 5.2$, H-1); 6.83 (1H, д, $J = 6.9$, H-6); 7.44–7.59 (5H, м, C_6H_5); 7.62 (1H, д, к, $J = 5.2$, $J = 2.3$, H-2); 9.50 (1H, д, $J = 6.9$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 34.9 (NHCH_3); 104.6 ($\text{C}_{(1)}$); 117.9 ($\text{C}_{(3)}$); 118.0 (к, $J = 289$, CF_3); 118.6 и 121.2 ($\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(6)}$); 124.5 (к, $J_{\text{C-F}} = 3.8$, $\text{C}_{(2)}$); 124.9 ($\text{C}_{(8a)}$); 128.2 ($p\text{-C}_6\text{H}_5$); 128.8 и 129.2 ($m\text{-}$, $o\text{-C}_6\text{H}_5$); 135.4 ($ipso\text{-C}_6\text{H}_5$); 137.3 ($\text{C}_{(7)}$); 137.8 ($\text{C}_{(8)}$); 160.6 (к, $J_{\text{C-F}} = 36.0$, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 $[\text{M}]^+$ (100); 249 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (41); 159 $[\text{M}-\text{COCF}_3]^+$ (33). Найдено, %: С 64.52; Н 3.83; N 8.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.15; Н 4.08; N 8.80.

6-Пропионил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазонион (3a). Т. пл. 223–225 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 1660, 1680 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.94 (2H, к, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.51 (3H, с, NCH_3); 6.55 (1H, д, $J = 6.0$, H-3); 7.11 (1H, д, $J = 4.3$, H-8); 7.26 (1H, д, $J = 4.3$, H-7); 8.55 (1H, д, $J = 6.0$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 $[\text{M}]^+$ (64), 175 (100), 151 (57), 120 (80). Найдено, %: С 63.78; Н 5.20; N 12.67. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.70; Н 5.92; N 12.63.

6-Бутирил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазонион (3b). Т. пл. 198–200 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 1680 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.77 (по 2H, м, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.86 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{C}_{(6)}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.51 (3H, с, NCH_3); 6.54 (1H, д, $J = 5.9$, H-3); 7.10 (1H, д, $J = 4.1$, H-8); 7.24 (1H, д, $J = 4.1$, H-7); 8.57 (1H, д, $J = 5.9$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[\text{M}]^+$ (77), 190 (37), 175 (100), 147 (40). Найдено, %: С 66.04; Н 6.74; N 12.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.83.

6-Изобутирил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазонион (3d). Т. пл. 150–153 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 1670 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (6H, д, $J = 6.9$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.38 (1H, м, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.55 (3H, с, NCH_3); 6.53 (1H, д, $J = 6.4$, H-3); 7.23 (1H, д, $J = 4.0$, H-8); 7.24 (1H, д, $J = 4.0$, H-7); 8.58 (1H, д, $J = 6.4$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[\text{M}]^+$ (100), 175 (92), 147 (35). Найдено, %: С 66.25; Н 6.41; N 13.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.83.

6-Циклопентилкарбонил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазонион (3e). Т. пл. 93–94 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630, 1670 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10–1.25 (8H, м, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_4$); 3.41 (1H, м, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_4$); 3.53 (3H, с, NCH_3); 6.52 (1H, д, $J = 6.2$, H-3); 7.22 (1H, д, $J = 4.0$, H-8); 7.23 (1H, д, $J = 4.0$, H-7); 8.56 (1H, д, $J = 6.2$, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 $[\text{M}]^+$ (29), 175 (100), 147 (22), 124 (38). Найдено, %: С 63.40; Н 6.60; N 10.95. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.83; Н 6.60; N 11.46.

Выходы продуктов рециклизации

Исходная соль	Продукт	Выход, %				
		(с. MeNH ₂ спирт.) при T, °C			(с. MeNH ₂ водн.) при T, °C	
		30	70	140	30	70
1a	2a	10	49	45	–	–
	3a	39	11	6	35	49
1b	2b	15	40	44	–	–
	3b	50	25	10	28	56
1c	2c	60	69	70	–	–
1d	3d	45	43	40	40	52
1e	3e	50	47	45	43	55
1f	3f	47	36	27	78	81
1g	3g	44	39	25	55	60

6-Безоил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазинон (3f). Т. пл. 211–212 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630, 1680 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.55 (3H, с, NCH₃); 6.60 (1H, д, *J* = 6.1, H-3); 7.09 (1H, д, *J* = 3.9, H-8); 7.13 (1H, д, *J* = 3.9, H-7); 7.50 (2H, т, *J* = 7.4, H (*m*-C₆H₅)); 7.60 (1H, т. т., *J* = 7.4, *J* = 1.2, H (*n*-C₆H₅)); 7.82 (2H, м, H (*o*-C₆H₅)). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 252 [M]⁺ (100), 175 (57), 105 (50). Найдено, %: C 71.21; H 4.74; N 10.90. C₁₅H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: C 71.42; H 4.79; N 11.11.

6-Теноил-2-метилпирроло[1,2-*a*]пиазинон (3g). Т. пл. 205–206 °С (из ацетона). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630, 1680 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.54 (3H, с, NCH₃); 6.58 (1H, д, *J* = 6.0, H-3); 7.17 (1H, д, *J* = 4.2, H-8); 7.17 (1H, д, *J* = 4.2, H-7); 7.20 (1H, д. д., *J* = 4.0, *J* = 2.7, H (β' -Th)); 7.39 (1H, д, *J* = 4.2, H-7); 7.71 (1H, д, *J* = 4.0, H (α -Th)); 7.84 (1H, д, *J* = 2.7, H (β -Th)); 8.42 (1H, д, *J* = 6.0, H-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260 [M+2]⁺ (6), 258 [M]⁺ (100), 175 (43), 120 (44), 111 (85). Найдено, %: C 60.38; H 3.86; N 9.25. C₁₃H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 60.46; H 3.87; N 9.30.

1-Бензилиден-6-трифторацетил-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин (4). Т. пл. 145–146 °С (из гексана). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.18 (3H, с, NCH₃); 5.50 (1H, с, C(1)=CH); 5.71 (1H, д, *J* = 4.7, H-8); 6.20 (1H, д, *J* = 6.0, H-3); 7.00 (1H, д. к., *J* = 4.7, *J*_{H-F} = 2.2, H-7); 7.20–7.40 (5H, м, H (C₆H₅)); 7.70 (1H, д, *J* = 6.0, H-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318 [M]⁺ (36), 205 (15), 91 (100). Найдено, %: C 64.12; H 4.01; N 8.75. C₁₇H₁₃F₃N₂O. Вычислено, %: C 64.15; H 4.08; N 8.80. Выход 71% (при проведении реакции при 30 °С).

1-Метиламино-1-изопропил-2-метил-1,2-дигидротрифторацетилпирроло[1,2-*a*]пиазин (5). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 и 0.98 (по 3H, оба д, *J* = 6.9, CH(CH₃)₂); 2.15 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.20 (3H, с, NCH₃); 2.83 (3H, с, NCH₃); 6.04 (1H, д, *J* = 6.0, H-3); 6.17 (1H, д, *J* = 4.4, H-8); 7.12 (1H, д, *J* = 6.0, H-4); 7.16 (1H, м, H-7). Выход 67%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Теренин, Е. В. Кабанова, Е. С. Феоктистова, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 921 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 766 (1992)].
2. Р. С. Сагидулин, С. П. Громов, А. Н. Кост, *ДАН*, **236**, 634 (1977).
3. В. И. Теренин, А. С. Иванов, *ХГС*, 1551 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1300 (2005)].
4. Т. В. Ступникова, А. Р. Кирилад, Н. А. Ключев, *ХГС*, 398 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 335 (1987)].
5. Г. П. Шкиль, Л. Б. Бердович, В. Лусис, Д. Муценице, Р. С. Сагидулин, *ХГС*, 86 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 76 (1995)].

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

Поступило 09.06.2006