

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ



003053075

На правах рукописи

М. Буткевич

БУТКЕВИЧ МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В
ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНАХ.**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2007

Работа выполнена на кафедре органической химии в лаборатории биологически активных органических соединений химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Теренин Владимир Ильич.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Варламов Алексей Васильевич
(Российский университет дружбы народов),

доктор химических наук, профессор
Пржевальский Николай Михайлович
(Московская сельскохозяйственная академия
им. К.А. Тимирязева).

Ведущая организация: Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН.

Защита состоится 23 марта 2007 года в 11.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском Государственном Университете им. М.В.Ломоносова по адресу: 119992, ГСП, Москва, В-234, Ленинские горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан 22 февраля 2007.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат химических наук, ст.н.с.



Кардашева Ю.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Большинство ароматических азолоазинов, содержащих мостиковый атом азота, довольно редко встречается в природе, однако их широко изучают с практической точки зрения в качестве потенциально биологически активных веществ. Многие замещенные индолизины и азаиндолизины являются объектами интенсивных исследований в области биологии, медицины, фотографии, лакокрасочной и пищевой промышленности. Таким образом, синтез и свойства данных конденсированных систем и их аналогов представляют все более возрастающий интерес для исследователей.

К числу подобных структур относится бициклическая ароматическая система пирроло[1,2-*a*]пиазина, содержащая как π -электроноизбыточное пиррольное ядро, так и π -электронодефицитный пиазиновый цикл. Из-за относительной труднодоступности пирроло[1,2-*a*]пиазинов и неоднозначности протекания многих реакций в их ряду в литературе имеются лишь ограниченные сведения относительно синтеза и реакционной способности данных веществ. Поэтому актуальным является изучение закономерностей протекания реакций в ряду пирроло[1,2-*a*]пиазинов, а также установление структур получаемых функционально замещенных соединений на основе анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектров и данных рентгено-структурного анализа.

Цель работы. Целью данной диссертационной работы является изучение реакционной способности алкил-, арил- и гетарилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиазинов в реакциях с различными электрофильными агентами и установление структурных факторов и условий, влияющих на электрофильное замещение.

Научная новизна и практическая значимость. Найдены и разработаны синтетические подходы к функционально замещенным алкил-, арил- и гетарилпирроло[1,2-*a*]пиазинам. Синтезированы разнообразные нитро-, ацил- и формилпроизводные пирроло[1,2-*a*]пиазинов, содержащие функциональные группы как в пиррольном кольце гетероцикла, так и в арильном кольце заместителя. Получены не известные ранее продукты конденсации двух молекул 1-метилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиазинов в процессе ацилирования. Проведен тщательный анализ ЯМР ^1H спектров всех вновь синтезированных соединений, который позволил установить закономерности смещения характерных сдвигов протонов в зависимости от введения функциональных групп в различные положения гетероциклической системы. Полученные пирролопиазины с электроноакцепторными заместителями являются потенциальными субстратами в реакциях с различными нуклеофилами, что открывает доступ к другим гетероциклическим системам.

Публикации и апробации работы. По материалам диссертационной работы

опубликовано 4 статьи и 4 тезисов на международных конференциях. Результаты работы докладывались на международных конференциях:

1. Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2004”, Москва, 2004 г.

2. Четвертая международная конференция молодых ученых по органической химии “Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования”, Санкт-Петербург, 2005 г.

3. Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, 2005 г.

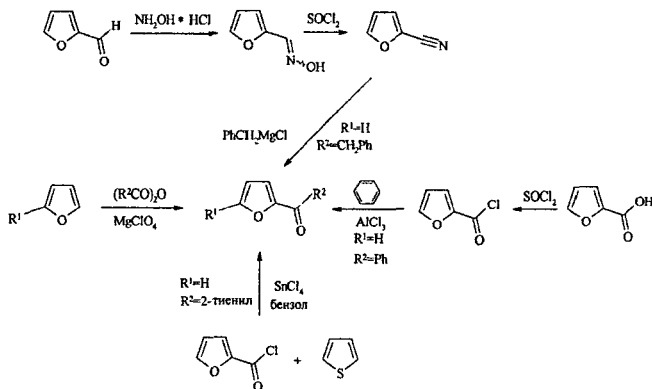
4. Международная конференция “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности”, Санкт-Петербург, 2006 г.

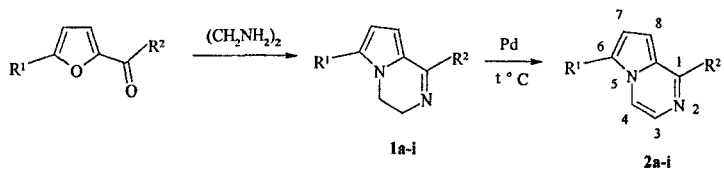
Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 144 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения; содержит 17 таблиц, 2 рисунков и список цитируемой литературы из 141 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа является частью исследования, проводимого в последние годы в нашей лаборатории, и посвящена всестороннему изучению реакционной способности пирроло[1,2-*a*]пиазинов.

Синтез исходных моделей - алкил-, арил- и гетарилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиазинов **2a-i** - был осуществлен взаимодействием производных 2-ацилфурана или сальвана с этилендиамином и последующей ароматизацией образующихся 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазинов **1a-i** в присутствии палладиевой черни:





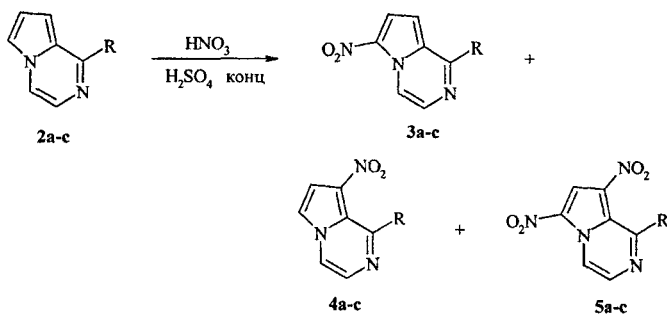
1a,2a) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **1b,2b)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Et}$; **1c,2c)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=i\text{-Pr}$; **1d,2d)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Pr}$; **1e,2e)** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$;
1f,2f) $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Et}$; **1g,2g)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$; **1h,2h)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{Ph}$; **1i,2i)** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=2\text{-тиенил}$

1. Нитрование.

1.1 Пирроло[1,2-*a*]пиперазины.

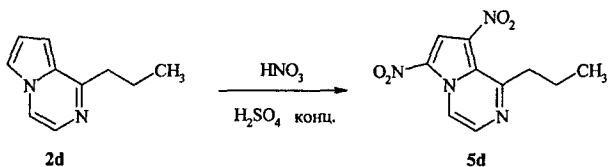
Изучено нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов и их 3,4-дигидроаналогов нитрующей смесью, ацетилнитратом и тетрафторборатом нитрония. Как показали полученные результаты, значительное влияние на протекание реакции оказывает природа заместителя в положении 1 гетероцикла и природа реагента.

При нитровании 1-метил- (**2a**), 1-этил- (**2b**) и 1-изопропил- (**2c**) пирроло[1,2-*a*]пиперазинов нитрующей смесью (HNO_3 , $d = 1,35$ г/мл) с суммарными выходами 71-73% было выделено в каждом случае по три вещества - 6-нитро- **3a-c**, 8-нитро- **4a-c**, и 6,8-динитропроизводные **5a-c**. Проведение реакций с более концентрированной азотной кислотой ($d = 1,42$ г/мл) приводит к образованию только динитропирроло[1,2-*a*]пиперазинов **5a-c**:



2a-5a) $\text{R} = \text{Me}$; **2b-5b)** $\text{R} = \text{Et}$; **2c-5c)** $\text{R} = i\text{-Pr}$

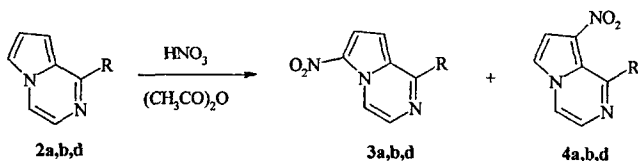
Нитрование 1-пропилпирроло[1,2-*a*]пиперазина (**2d**) при использовании азотной кислоты любой концентрации приводит только к 6,8-динитро-1-пропилпирроло[1,2-*a*]пиперазину (**5d**):



HNO₃ (*d* = 1,35 г/мл) – 61%

HNO₃ (*d* = 1,42 г/мл) – 84%

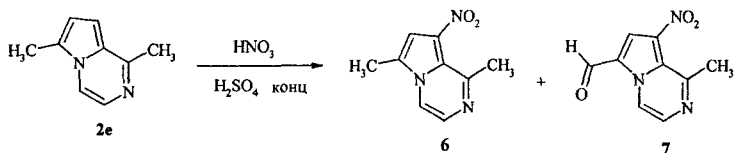
При нитровании азотной кислотой пирироло[1,2-*a*]пипризинов, не имеющих заместителя в положении 6 гетероцикла, суммарный выход продуктов снижается до 4-14%, но образуются монозамещенные пирироло[1,2-*a*]пипризины:



2a-4a) R = Me, 2b-4b) R = Et; 2d-4d) R = Pr

Соединение	HNO ₃ (<i>d</i> =1,35 г/мл)+	HNO ₃ (<i>d</i> =1,42 г/мл)+	Ацетилнитрат
	H ₂ SO ₄	H ₂ SO ₄	
3a	17%	-	7%
4a	37%	-	6%
5a	18%	50%	-
3b	6%	-	4%
4b	4%	-	14%
5b	63%	59%	-
3c	4%	-	-
4c	12%	-	-
5c	55%	65%	-
3d	-	-	4%
4d	-	-	13%

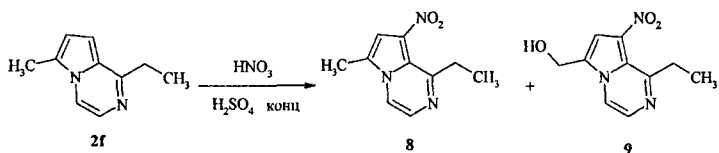
В том случае, когда α-положение пирирольного кольца занято метильным заместителем, атака электрофила идет как по пирирольному кольцу, так и по заместителю в α-положении пирирольного кольца. Так, при нитровании 1,6-диметилпирироло[1,2-*a*]пипризина (**2e**) нитрующей смесью с азотной кислотой любой концентрации наряду с ожидаемым 8-нитро-1,6-диметилпирироло[1,2-*a*]пипризином (**6**) был выделен 1-метил-8-нитро-6-формилпирироло[1,2-*a*]пипризин (**7**):



Соединение	HNO ₃ (<i>d</i> =1,35 г/мл)+H ₂ SO ₄	HNO ₃ (<i>d</i> =1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄
6	13%	17%
7	10%	3%

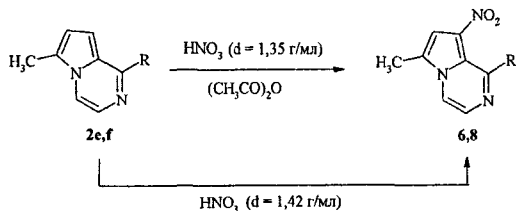
В случае соединения 7, вероятно, с начала идет образование продукта нитрования по метильной группе в положении 6, который затем под действием концентрированной серной кислоты превращается в альдегид (аналогично реакции Нефа).

При замене метильной группы в положении 1 исходного гетероцикла на этильную (соединение 2f) в результате нитрования также образуется 8-нитропроизводное 8 с выходом 70% (HNO₃, *d* = 1,35 г/мл). При проведении реакции с концентрированной азотной кислотой (*d* = 1,42 г/мл), выход соединения 7 снижается почти в пять раз, помимо этого с выходом 9% образуется продукт окисления метильной группы в α-положении – (8-нитро-1-этилпирроло[1,2-а]пиазин-6-ил)метанол (9):



Соединение	HNO ₃ (<i>d</i> =1,35 г/мл)+H ₂ SO ₄	HNO ₃ (<i>d</i> =1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄
8	70%	15%
9	-	9%

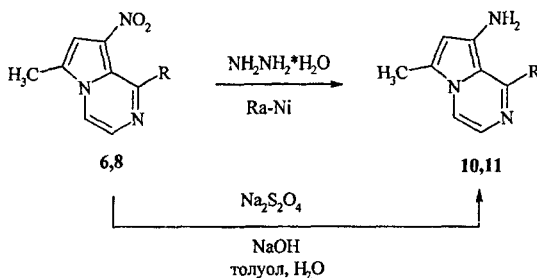
В отличие от пирроло[1,2-а]пиазинов со свободным α-положением, нитрование ацетилнитратом 1,6-диметилпирроло[1,2-а]пиазина (2e) и 6-метил-1-этилпирроло[1,2-а]пиазина (2f) протекает селективно и с хорошими выходами образуются исключительно 8-нитропроизводные 6 и 8 соответственно. Наибольший выход (92%) для 8-нитро-1,6-диметилпирроло[1,2-а]пиазина (6) был достигнут при нитровании концентрированной азотной кислотой (*d* = 1,42 г/мл) без каких-либо добавок:



2e, 6) R = Me, 2f, 8) R = Et

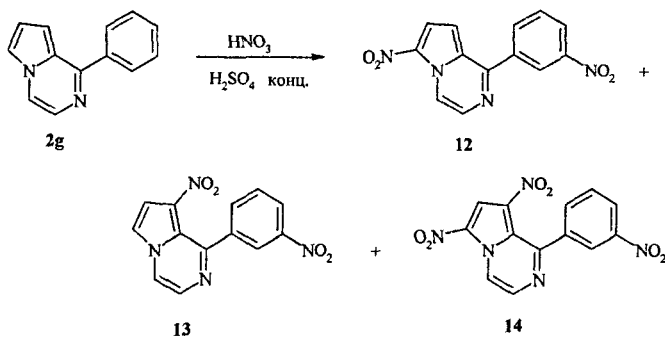
Соединение	Ацетилнитрат	HNO ₃ (d=1,42 г/мл)
6	44%	92%
8	31%	65%

Нитрогруппы в 8-нитро-1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазине (6) и 6-метил-8-нитро-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазине (8) были восстановлены до аминогрупп никелем Ренея в присутствии гидразингидрата или же дитионитом натрия в щелочной среде:



6, 10) R = Me; 8, 11) R = Et

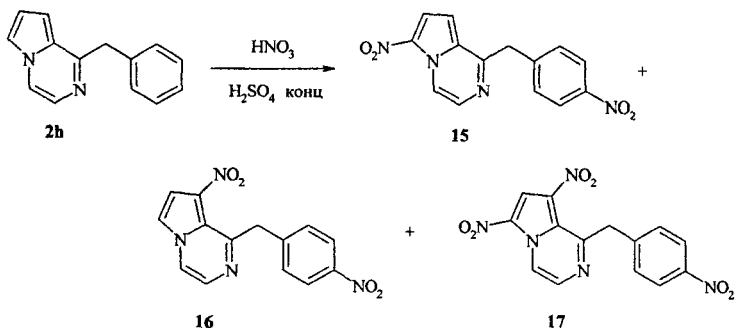
В случае, когда в положении 1 гетероцикла имеется арильный заместитель, а α -положение пиррольного цикла свободно, атаке электрофила подвергается как пиррольное кольцо гетероциклической системы, так и арильный заместитель. Так, 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин (2g) нитруется с образованием 6- и 8-нитропроизводных, также при этом замещается атом водорода в *meta*-положении бензольного кольца:



Соединение	HNO ₃ (d=1,35 г/мл)+H ₂ SO ₄	HNO ₃ (d=1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄
12	6%	-
13	17%	-
14	49%	31%

В результате взаимодействия 1-бензилпирроло[1,2-*a*]пиазина (2h) с нитрующей смесью (HNO₃, d = 1,42 г/мл) из реакционной смеси было выделено три соединения: с наибольшим выходом – (18%) – 8-нитро-1-(4-нитробензил)пирроло[1,2-*a*]пиазин (16), а также 6-нитро-1-(4-нитробензил)пирроло[1,2-*a*]пиазин (15) с выходом 13% и 6,8-динитро-1-(4-

нитробензил)пирроло[1,2-*a*]пиазин (17) с выходом 11%:

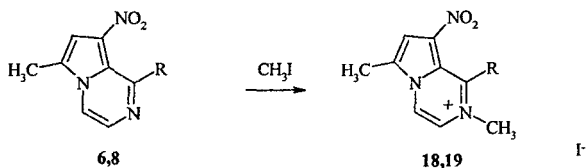


В случае 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазина (2g) и 1-бензилпирроло[1,2-*a*]пиазина (2h) нитрование азотной кислотой удовлетворительных результатов не дало, т.к. образуются смеси большого количества продуктов нитрования и ацилирования по пиррольным кольцам гетероциклов и бензольным кольцам заместителей, которые не удается разделить.

Нитрование 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиазина (2i) нитрующей смесью с азотной кислотой различной концентрации также приводит к смеси нескольких продуктов, которые при попытке их разделить подвергаются деструкции на носителе.

Введение электроноакцепторного заместителя – нитрогруппы – могло бы способствовать рециклизации пирроло[1,2-*a*]пиазинов в индолизины по реакции Коста-Сагитуллина. Первоначально проводились попытки рециклизовать некватернизованные основания под действием спиртового раствора метиламина, но удовлетворительных результатов не было получено.

Для повышения π -дефицитности пиазинового ядра были синтезированы соли пирролопиазиния 18 и 19, которые затем вводили в реакцию:



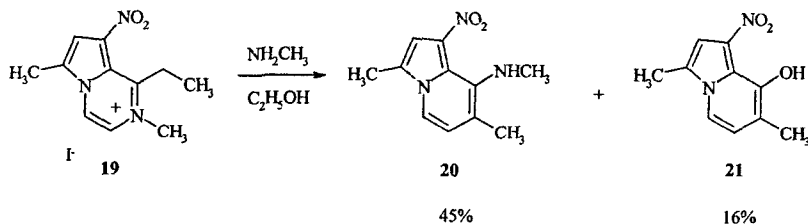
6, 18) R = Me; 8, 19) R = Et

Наличие акцепторных заместителей затрудняет кватернизацию; с удовлетворительным выходом удалось получить лишь соли пирроло[1,2-*a*]пиазинов, содержащих только одну нитрогруппу в пиррольном кольце.

В отличие от рециклизации солей пирроло[1,2-*a*]пиазинов, не имеющих акцепторных заместителей в пиррольном кольце, перегруппировка йодида нитропирролопиазиния не требует нагревания до 100-180°C, а идет уже при комнатной температуре. Для увеличения выходов

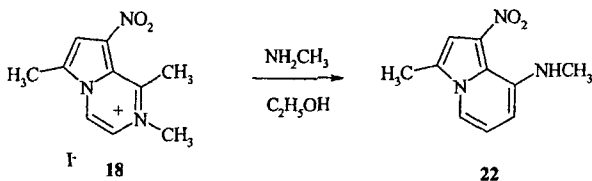
продуктов реакции достаточно нагревания до 50-60°C; при температуре же 100-140°C происходит осмоление реакционной массы.

Нагреванием йодида 2,6-диметил-8-нитро-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиперазина (19) с 36%-ным спиртовым раствором метиламина в запаянной ампуле в течение 6 часов при 50°C был получен 3,7-диметил-8-метиламино-1-нитроиндолизин (20) с выходом 45%, кроме этого с выходом 16% был получен продукт, которому на основании ЯМР ¹H и масс-спектрометрии (*m/z* 206) было приписано строение 3,7-диметил-1-нитроиндолизин-8-ола (21):



Образование 3,7-диметил-1-нитроиндолизин-8-ола (21) является первым примером замещения метиламиногруппы на гидроксигруппу в процессе рециклизации пирроло[1,2-*a*]пиперазинов. Для пирроло[1,2-*a*]пиперазинов, не содержащих акцепторных заместителей в пиррольном кольце, подобные продукты получены не были.

Нагреванием йодида 8-нитро-1,2,6-триметилпирроло[1,2-*a*]пиперазина (18) со спиртовым раствором метиламина в запаянной ампуле при 60°C в течение 10 часов был получен 3-метил-8-метиламино-1-нитроиндолизин (22) с выходом всего 9%. Образование продукта обмена метиламиногруппы на гидроксигруппу в этом случае не наблюдалось:

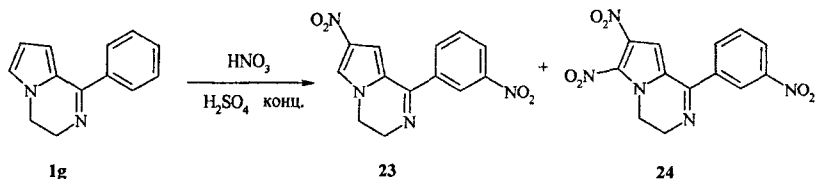


Таким образом, было показано, что рециклизация четвертичных солей пирроло[1,2-*a*]пиперазинов с алкильным заместителем в положении 1 и акцепторным заместителем в пиррольном кольце приводит к образованию 8-аминоиндолизина и 8-гидроксииндолизина, при этом реакция идет в значительно более мягких условиях, чем для солей пирроло[1,2-*a*]пиперазинов без акцепторных заместителей.

1.2 3,4-Дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазины

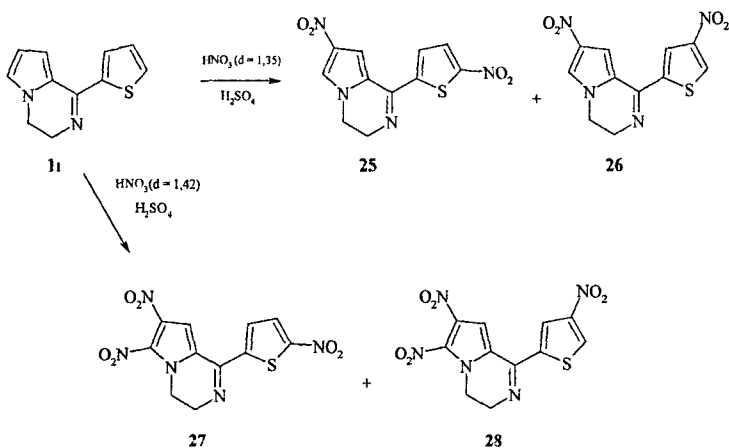
Более реакционноспособные по сравнению с ароматическими пирроло[1,2-*a*]пиперазинами 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазины нитруются менее селективно. При нитровании алкил-, арил- и гетарилзамещенных 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов **1b,e,g-i** были получены продукты

замещения по положению 7, в отличие от ароматических пирроло[1,2-*a*]пиазинов, которые вступают в данную реакцию по положениям 6 и 8 гетероциклической системы. Так, нитрование нитрующей смесью 1-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**1g**) приводит к 7-нитро-1-(3-нитрофенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазину (**23**) и 6,7-динитро-1-(3-нитрофенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазину (**24**). Аналогично ароматическому 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазину (**2g**), бензольное кольцо заместителя также подвергается нитрованию по *meta*-положению:



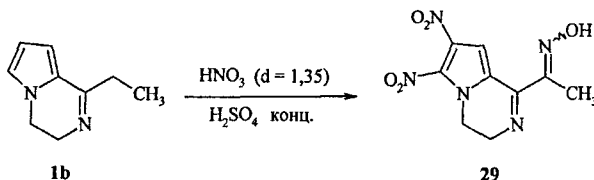
Соединение	HNO ₃ (<i>d</i> =1,35 г/мл) + H ₂ SO ₄	HNO ₃ (<i>d</i> =1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄ субстрат-реагент 1:3	HNO ₃ (<i>d</i> =1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄ субстрат-реагент 1:10
23	-	21%	-
24	41%	21%	71%

В случае 1-(2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**1i**) при нитровании нитрующей смесью тиофеновое кольцо, аналогично пиррольному, нитруется как по α' -, так и по β' -положениям с образованием, в зависимости от концентрации используемой азотной кислоты, 7-нитро-1-(5-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**25**), 7-нитро-1-(4-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**26**), 6,7-динитро-1-(5-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**27**) и 6,7-динитро-1-(4-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазина (**28**):

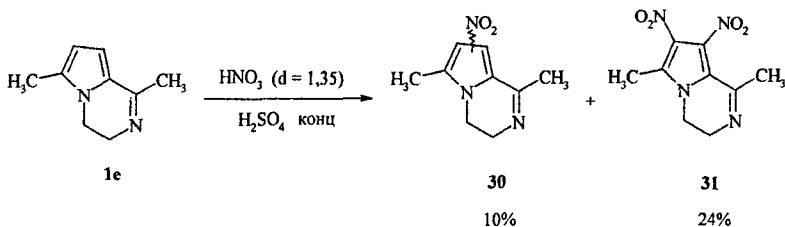


Соединение	HNO ₃ (d=1,35 г/мл) + H ₂ SO ₄	HNO ₃ (d=1,42 г/мл)+H ₂ SO ₄ субстрат-реагент 1:10
25	32%	-
26	22%	-
27	-	14%
28	-	10%

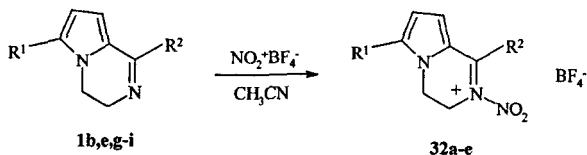
Когда в молекуле 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина вместо фенила или тиенила содержится алкильный или бензильный заместитель, при нитровании образуются смеси большого количества веществ с низким суммарным выходом. Только при нитровании 1-этил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1b**) с выходом всего 4% удалось выделить 1-[1-(гидроксиимино)этил]-6,7-динитро-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**29**):



В том случае, когда в α -положении пиррольного кольца находится метильный радикал, замещение идет по свободным β - и β' -положениям пиррольного кольца. Так при взаимодействии 1,6-диметил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1e**) с нитрующей смесью образуются два продукта замещения пиррольного кольца - 1,6-диметил-7,8-динитро-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**31**) (выход 24%) и продукт монозамещения **30** (выход 10%), в котором положение нитрогруппы не удастся определить однозначно:



Чтобы увеличить выходы продуктов, а возможно и изменить направление реакции, нами в качестве нитрующего реагента также был использован тетрафторборат нитрония. При нитровании тетрафторборатом нитрония соединений **1b,e,g-i** в качестве продуктов реакции образуются четвертичные иминные соли **32a-e**, то есть атаке электрофила подвергается исключительно пиперазиновый атом азота в положении 2:



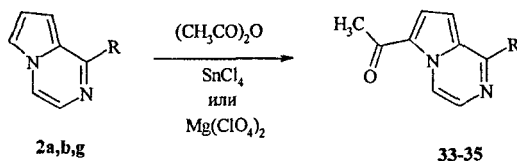
1b, 32a) R¹ = H, R² = Et; **1e, 32b)** R¹ = Me R² = Me; **1g, 32c)** R¹ = H, R² = Ph,
1h, 32d) R¹ = H, R² = CH₂Ph, **1i, 32e)** R¹ = H, R² = 2-тиенил

Соединение	Выход
32a	93%
32b	75%
32c	76%
32d	78%
32e	76%

2. Ацилирование.

Ранее было установлено, что ацетилирование 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазинов уксусным ангидридом (в присутствии перхлората магния как кислоты Льюиса) протекает селективно по пиазиновому атому азота N₍₂₎ и с выходами 25-87% образуются N-ацилзамещенные продукты реакции [1].

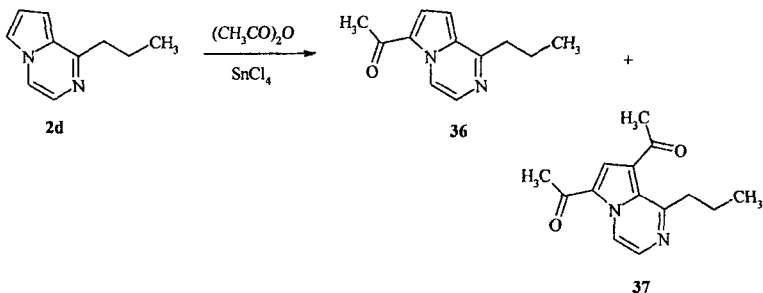
В отличие от гидрированных, ацилирование ароматических пирроло[1,2-а]пиазинов идет по свободному α-положению пиррольного кольца. При кипячении пирроло[1,2-а]пиазинов **2a, b, g** с уксусным ангидридом в присутствии хлорида олова(IV) или перхлората магния реакция протекает селективно и образуются продукты монозамещения **33-35**, однако выходы ацильных производных в данной реакции не превышают 14%:



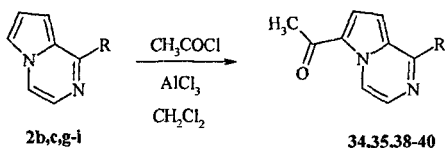
2a, 33) R = Me; **2b, 34)** R = Et; **2g, 35)** R = Ph

В аналогичных условиях 1-пропилпирроло[1,2-а]пиазин (**2d**) реагирует с образованием смеси двух продуктов с низким суммарным выходом (10%) – 6-ацетил-1-пропилпирроло[1,2-а]пиазина (**36**) и 6,8-диацетил-1-пропилпирроло[1,2-а]пиазина (**37**):

1. Теренин В.И., Кабанова Е.В., Целищева Н.А., Ковалкина М.А., Плешкова А.П. Ацилирование 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазинов. // ХГС-2004 -№ 3-р. 431-442



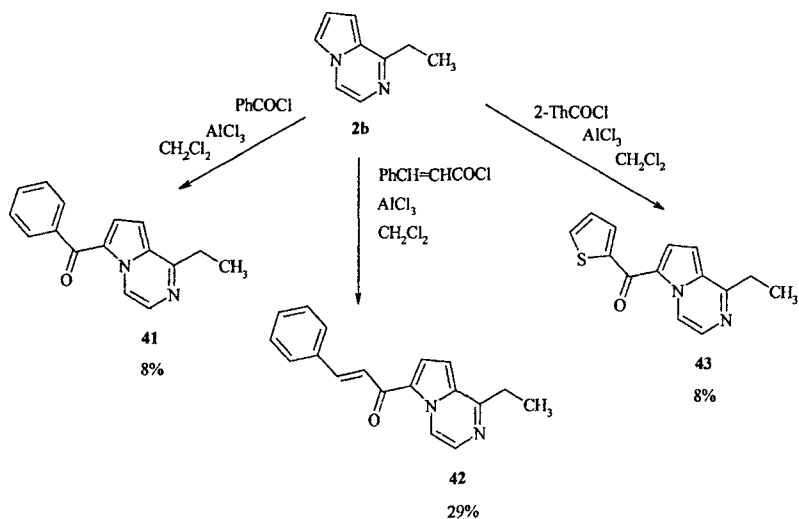
С целью увеличения выходов продуктов реакции нами в качестве ацилирующего агента был использован ацetylхлорид в присутствии хлорида алюминия. При ацетилировании 1-этил- (**2b**), 1-изопропил- (**2c**), 1-фенил- (**2g**), 1-бензил- (**2h**) и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиазина (**2i**) с выходами 33-74% были получены ожидаемые продукты ацетилирования по α -положению пиррольного цикла:



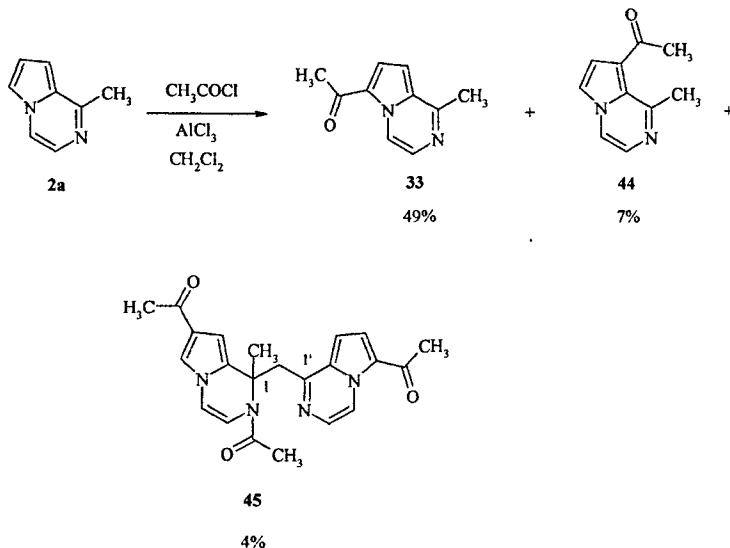
2b, 34) R = Et; **2c, 38**) R = *i*-Pr; **2g, 35**) R = Ph, **2h, 39**) R = CH₂Ph; **2i, 40**) R = 2-тиенил

Соединение	Выход
34	74%
35	45%
38	51%
39	33%
40	51%

На примере наиболее реакционноспособного 1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2b**) было исследовано ацилирование хлорангидридами бензойной, коричной и 2-тиофенкарбоновой кислот. Найдено, что во всех случаях реакция протекает селективно с образованием исключительно 6-ацил-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазинов **41-43**, однако выходы продуктов снижаются до 8-29%:



При ацилировании 1-метилпирроло[1,2-*a*]пипразина (**2a**) ацетилхлоридом, помимо продуктов замещения пиррольного кольца по α - и β' -положениям **33** и **44**, неожиданно был выделен с выходом 4% продукт конденсации двух молекул гетероцикла **45**:



Спектр ЯМР ^1H соединения **45** содержит удвоенный набор сигналов пиррольного и пипразинового колец, четыре синглета протонов метильных групп и два дублета при 3.60 м.д. и 4.32 м.д. с КССВ 13.20 Гц, принадлежащие двум протонам при мостиковом атоме углерода. Пик молекулярного иона m/z 390 соответствует молекулярной массе продукта **45**.

Спектр ЯМР ^{13}C показал наличие сигнала атома углерода в положении 1' при 152.77 м.д. ($J = 4.13, J = 10.98$ Гц), представляющего собой дублет триплетов, на основании которого был сделан вывод, что молекулы соединяются через метильный заместитель в первом положении молекулы гетероцикла. Строение полученного продукта было также подтверждено данными рентгено-структурного анализа:

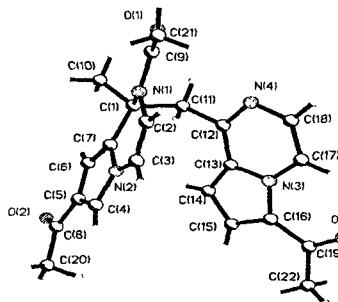
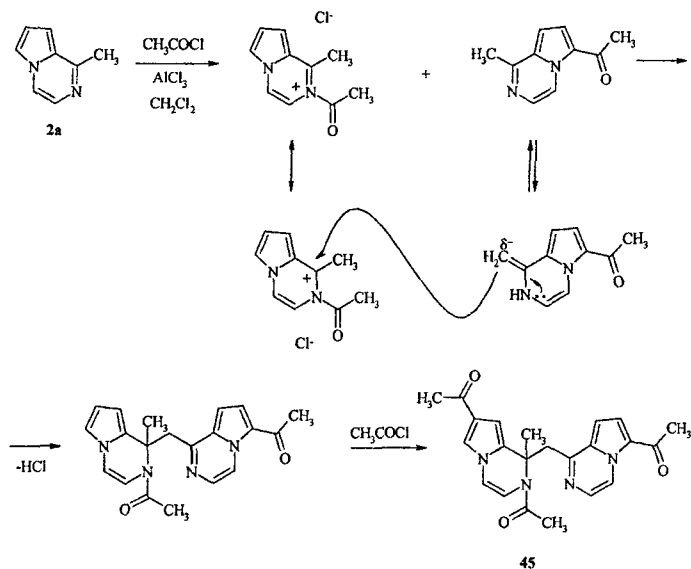


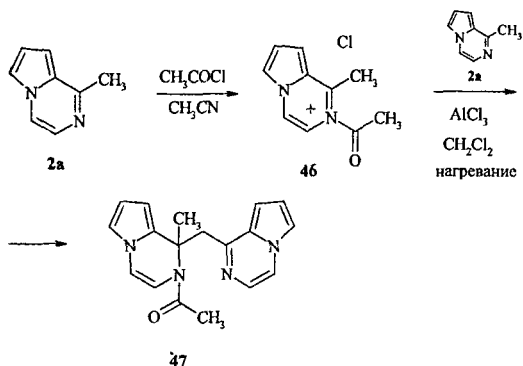
Рис. 1. Данные РСА для соединения 45.

Образование продукта 45 может протекать по следующей схеме:



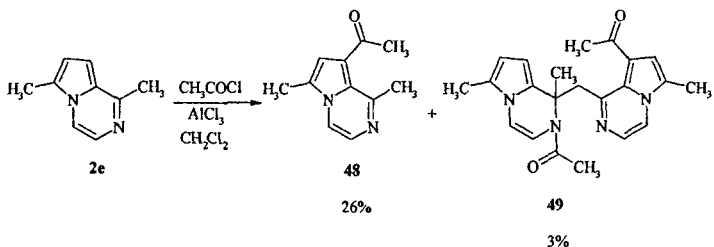
Для подтверждения данной схемы был получен продукт ацетилирования по атому азота $\text{N}_{(2)}$ 46 действием ацetylхлорида в ацетонитриле на 1-метилпирроло[1,2-а]пипразин (2a).

Полученная четвертичная соль далее вводилась в присутствии хлорида алюминия в реакцию с исходным 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазином (**2a**) в соотношении 1:1:

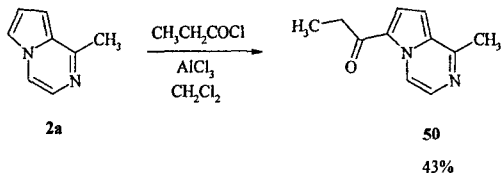


Как и следовало ожидать, после нагревания в течение нескольких дней в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси, помимо основных сигналов протонов 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2a**), были зафиксированы сигналы продукта реакции **47** с набором сигналов и КССВ, характерных для продуктов конденсации двух молекул пирролопиазинов.

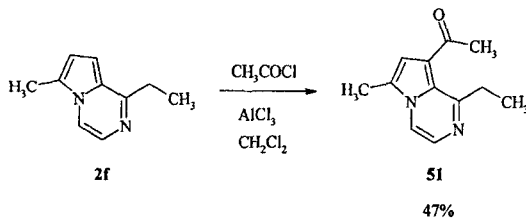
Похожая картина наблюдается и при ацилировании ацетилхлоридом 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2e**): образуется смесь двух продуктов – 8-ацетил-1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**48**) (выход 26%) и пирролопиазина **49** (выход 3%). Снижение суммарного выхода реакции можно объяснить тем, что β' -положение пиррольного кольца менее реакционноспособно в реакциях ацилирования, а α -положение уже занято метильным заместителем:



Образование конденсированных продуктов наблюдается только в том случае, когда в положении 1 пирроло[1,2-*a*]пиазина находится метильный заместитель и когда в качестве ацилирующего агента используется ацетилхлорид. При ацилировании в аналогичных условиях 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2a**) пропионилхлоридом образуется исключительно продукт замещения α -положения пиррольного кольца **50** с выходом 43%:



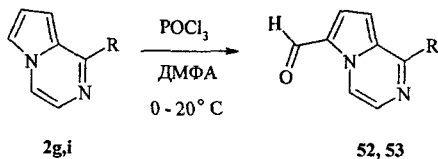
Ацетилирование 6-метил-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2f**) ацетилхлоридом, в отличие от 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2e**), приводит только к 8-ацетилпроизводному **51**:



3. Формилирование.

Изучено формилирование пирроло[1,2-*a*]пиазинов диметилформамидом в присутствии хлорокси фосфора по методу Вильсмайера-Хаака.

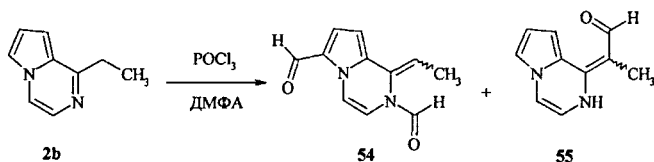
В случае 1-замещенных пирроло[1,2-*a*]пиазинов селективно формилируются только 1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин (**2g**) и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиазин (**2i**). Реакция протекает с образованием соответствующих 6-формилпроизводных **52** и **53**:



2g, 52) R = Ph, **2i, 53**) R = 2-тиенил

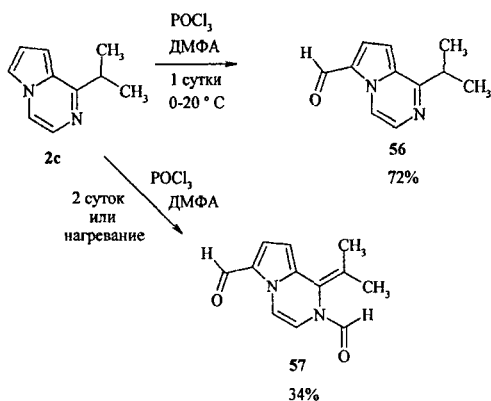
Соединение	Выход
52	72%
53	66%

При замене фенильной или тиенильной группы в положении 1 гетероциклической системы на этильную даже при использовании эквимольных количеств реагента образуется смесь продуктов **54** и **55** в соотношении 1 : 3. Помимо α-положения пиррольного кольца гетероцикла, атаке электрофила подвергаются метиленовая группа этильного заместителя и пиазиновый атом азота:

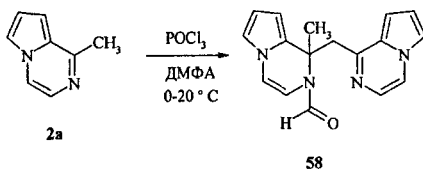


Разделить 1,2-дигидро-2,6-диформил-1-этилиденпирроло[1,2-*a*]пиазирин (**54**) и 1,2-дигидро-1-(1-метил-2-оксоэтилиден)пирроло[1,2-*a*]пиазирин (**55**) не удалось и их строение было установлено на основании данных спектров ЯМР ^1H .

1-Изопропилпирроло[1,2-*a*]пиазирин (**2c**), аналогично 1-фенил- и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиазирину, селективно формилируется по α -положению пиррольного цикла при проведении реакции при комнатной температуре в течение суток с образованием 1-изопропил-6-формилпирроло[1,2-*a*]пиазирин (**56**). Однако при увеличении времени реакции до двух суток или при нагревании образуется исключительно диформильное производное **57**:



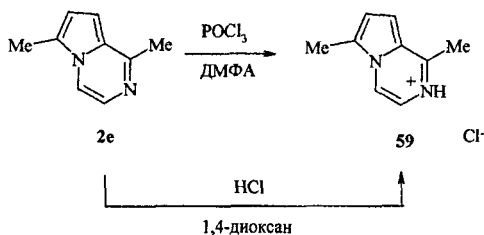
При формилировании 1-метилпирроло[1,2-*a*]пиазирин (**2a**) в условиях, аналогичных пирроло[1,2-*a*]пиазиринам **2g** и **2i**, в присутствии пятикратного избытка хлорокиси фосфора продукты формилирования не образуются. При использовании эквимольных количеств реагента, а также при двукратном избытке хлорокиси фосфора образуется смесь двух веществ в соотношении 8:1. В спектре ЯМР ^1H данной смеси наблюдаются удвоенные сигналы всех протонов для каждого из компонентов. На основании спектра мажорному соединению нами была приписана структура **58**:



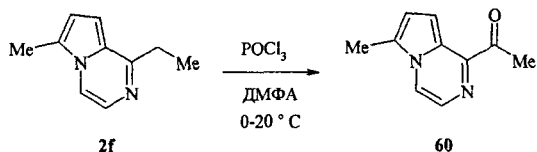
Минорный компонент, видимо, также представляет собой продукт конденсации двух молекул пирролопиазина, однако из-за практически одинаковой хроматографической подвижности выделить и определить его точную структуру не удалось.

В том случае, когда в α -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 (**2e**) при проведении реакции с пятикратным избытком хлорокси фосфора образует неразделимую смесь большого количества продуктов. 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 ^1H данного соединения наблюдаются только слабопольные сдвиги сигналов всех протонов по сравнению с исходным соединением. Кроме того, данный спектр идентичен спектру ЯМР ^1H гидрохлорида 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**59**), полученного действием раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане на 1,6-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазин (**2e**):



В случае 6-метил-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиазина (**2f**) в условиях реакции Вильсмайера-Хаака из реакционной смеси было выделено только непрореагировавшее исходное соединение. Использование в качестве растворителя хлористого метилена и варьирование температурного режима также 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 **60**:



ВЫВОДЫ.

1. Систематически исследована реакционная способность алкил-, арил- и гетарилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов в реакциях электрофильного замещения.

2. Изучено нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов и их 3,4-дигидроаналогов в различных условиях (нитрующей смесью, ацетилнитратом и тетрафторборатом нитрония). Показано, что нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов, не содержащих заместителей в пиррольном ядре, идет по положениям 6 и 8, т.е. по α - и β' -положениям пиррольного ядра. Нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов с арильными и алкильными заместителями идет как по пиррольному кольцу гетероцикла, так и по бензольному кольцу заместителя. Установлено, что при наличии в α -положении пиррольного цикла метильного заместителя, при нитровании происходит его частичное окисление. В случае алкил-, арил- и гетарил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов при нитровании нитрующей смесью получены продукты замещения β -положения пиррольного кольца.

3. На примерах 1,6-диметил-8-нитропирроло[1,2-*a*]пиперазина и 6-метил-8-нитро-1-этилпирроло[1,2-*a*]пиперазина осуществлена циклотрансформация пирроло[1,2-*a*]пиперазинов, содержащих акцепторные группы в пиррольном ядре, в нитроиндолизины. Показано, что введение нитрогруппы в гетероароматическое ядро позволяет провести перегруппировку в мягких условиях.

4. Исследовано ацилирование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов такими ацилирующими агентами, как уксусный ангидрид, ацетилхлорид, хлорангидриды бензойной, коричной и 2-тиофенкарбоновой кислот. Показано, что пирроло[1,2-*a*]пиперазины селективно ацилируются по α -положению пиррольного кольца в том случае, когда оно свободно. Впервые получены продукты конденсации 1-метилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов в условиях реакции ацилирования. Строение одного из них подтверждено данными рентгено-структурного анализа.

5. Изучено поведение пирроло[1,2-*a*]пиперазинов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака. Селективно по α -положению пиррольного кольца формируются 1-фенил- и 1-(2-тиенил)пирроло[1,2-*a*]пиперазин. В случае 1-алкилпирроло[1,2-*a*]пиперазинов атаке электрофила подвергается также и атом азота пиперазинового цикла.

6. Проведен подробный анализ спектров ЯМР ^1H ряда замещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов и установлена закономерность смещения характерных сигналов протонов в зависимости от введения функциональных групп в различные положения гетероциклического ядра.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. В.И. Теренин, М.А. Буткевич. Окисление боковой цепи при нитровании 1,6-замещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // ХГС-2005-№ 2-с. 300-301.
2. В.И. Теренин, М.А. Буткевич, А.П. Плешкова. Нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // ХГС-2005-№ 10-с. 1579-1586.
3. В.И. Теренин, М.А. Буткевич. Нитрование 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер.2. Химия.-2005-т. 46, № 5-с. 340-344.
4. В.И. Теренин, М.А. Буткевич, А.С. Иванов. Димеризация 1-метилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов в процессе ацелирования. // ХГС-2006-№ 8-с. 1265-1267.
5. М.А. Буткевич. Нитрование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2004”-Москва 2004-с. 46.
6. М.А. Буткевич. Необычное нитрование 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // Четвертая международная конференция молодых ученых по органической химии “Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования”-Санкт-Петербург 2005-с. 118.
7. М.А. Буткевич, В.И. Теренин. Синтез нитрозамещенных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов и их 3,4-дигидроаналогов. // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста.-Москва-2005-с. 37.
8. М.А. Буткевич, А.С. Иванов, В.И. Теренин. Ацилирование пирроло[1,2-*a*]пиперазинов. // Международная конференция “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности”-Санкт-Петербург-2006-с. 245.

Подписано в печать 14.02.2007
Формат 60×88 1/16. Объем 1.5 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ № 603
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»
119992 г.Москва, Ленинские горы, д.1
Главное здание МГУ, к. А-102

24