

УДК 547.57 + 547.86

НИТРОВАНИЕ 3,4-ДИГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНОВ**В.И. Теренин, М.А. Буткевич***(кафедра органической химии; e-mail: vter@org.chem.msu.ru)*

Изучено нитрование 3,4-дигидропирроло[1,2- α]пиперазинов, содержащих алкильные, аралкильные и гетарильные заместители в положениях 1 и 6 гетероцикла. Показано, что электрофильной атаке может подвергаться как гетероциклическая система, так и заместитель в положении 1. Были получены продукты замещения β -положения пиррольного кольца.

В продолжение исследования поведения пирроло[1,2-*a*]пиперазина в условиях реакций электрофильного замещения [1, 2] изучено нитрование его 3,4-дигидроаналога – 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина. Рассмотрено взаимодействие 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов, содержащих алкильные, аралкильные и гетарильные заместители в положениях 1 и 6 гетероциклической системы, с нитрующей смесью, ацетилнитратом и тетрафторборатом нитрония.

Изученное ранее нитрование 5,6-дигидропирроло[1,2-*a*;2',1'-*c*]пиперазинов показало, что наилучшие результаты можно получить при действии смеси азотной кислоты ($d = 1,42$) и уксусного ангидрида при -10°C , причем во всех случаях в качестве основных продуктов образуются 3-мононитропроизводные. Ион нитрония атакует свободное α -положение пиррольного кольца, а именно положение 3 [3]).

Однако в случае 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов использование ацетилнитрата с азотной кислотой различной концентрации не приводит к каким-либо удовлетворительным результатам. Как и в случае пирроло[1,2-*a*]пиперазинов, продукты нитрования получали при действии нитрующей смеси [2].

Реакция 1-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1a**) и 1-тиенил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1b**) приводит к образованию ди- и тринитропроизводных, в зависимости от концентрации и избытка азотной кислоты. Помимо α - и β -положений пиррольного кольца 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов атаке подвергаются также и кольца заместителей. В случае соединения **1a** образуются *m*-нитропроизводные – 7-нитро-1-(3-нитрофенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**2**) и 6,7-динитро-1-(3-нитрофенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**3**), а тиофеновое кольцо, аналогично пиррольному, реагирует как по α -, так и по β -положениям с образованием 7-нитро-1-(5-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**4**), 7-нитро-1-(4-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидро-

пирроло[1,2-*a*]пиперазина (**5**), 6,7-динитро-1-(5-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**6**) и 6,7-динитро-1-(4-нитро-2-тиенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**7**) (схема 1).

Интересно, что исследовавшиеся ранее реакции формилирования, ацетилирования, трифторацетилирования 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов со свободным α -положением пиррольного кольца не приводят к электрофильной атаке β -положения. Реакция идет только по атому азота во втором положении гетероциклической системы [4–6]. Образование продукта замещения именно β -положения подтверждает константа спин-спинового взаимодействия, характерная для сигналов протонов в α - и β' -положениях пиррольного ядра ($J_{68} = J_{86} \approx 1-2$ Гц).

В том случае, когда вместо фенила или тиенила находится алкильный или бензильный заместитель, образуются смеси большого количества веществ с низким суммарным выходом. Однако для 1-этил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1c**) удалось с выходом 4% выделить 1-[1-(гидроксиимино)этил]-6,7-динитро-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**8**). Вероятно, вначале образуется нитропроизводное (по метиленовой группе в положении 1), которое затем превращается в оксим (схема 2).

При взаимодействии 1,6-диметил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазина (**1d**) с нитрующей смесью образуются моно- и динитропродукты замещения пиррольного кольца – 1,6-диметил-3,4-дигидро-7(8)-нитропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**9**) и 1,6-диметил-3,4-дигидро-7,8-динитропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**10**) (схема 3).

6-Метил-1-пропил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**1e**) даже при использовании концентрированной азотной кислоты дает только монопродукт – 6-метил-1-пропил-3,4-дигидро-7(8)-нитропирроло[1,2-*a*]пиперазин (**11**) (схема 4). Точное положение нитрогрупп в соединениях **9** и **10** сложно определить однозначно.

Схема 1

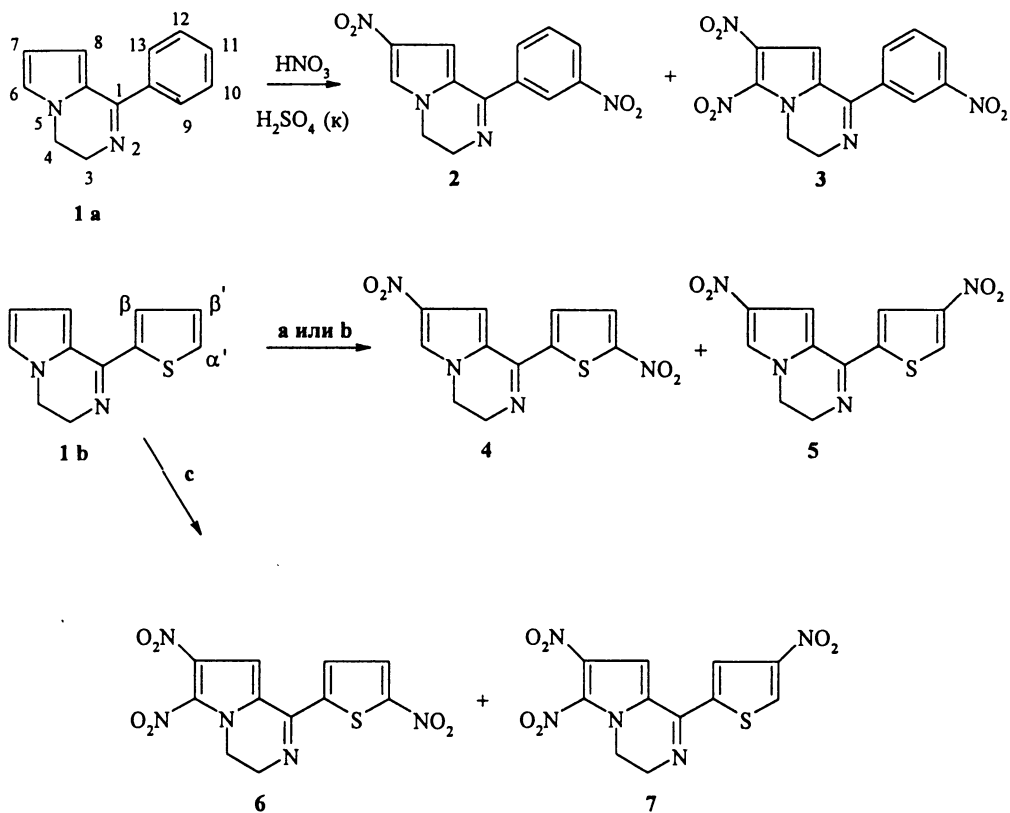


Схема 2

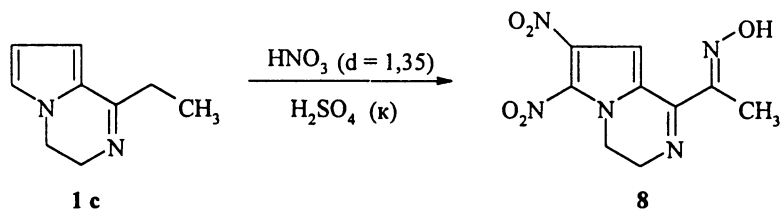
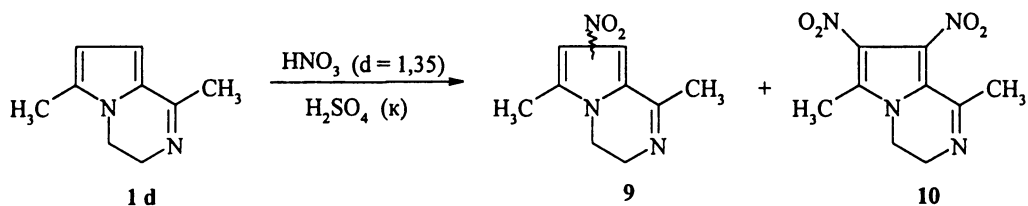


Схема 3



При использовании в качестве нитрующего агента тетрафторбората нитрония образуются исключительно соли 12–16, а не продукты нитрования пиррольного кольца или боковых групп (схема 5).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах "Varian VXR-400" (рабочая частота прибора 400 МГц), "Bruker Ultra Shield-400" (рабочая частота

Таблица 1

Соединение	T _{пл} , °С	ЯМР ¹ H, δ, м.д., J (Гц)	Выход, %
2	152-154	(CDCl ₃) 4.16 - 4.20 (м, 4H, H(3,4)), 6.96 (д, 1H, H(8)), J ₈₆ = 1.69, H(8)), 7.70 (т, 1H, H(11)), J ₁₂₁₁ - J ₁₂₁₃ = 8.00), 7.75 (д, 1H, H(6)), J ₆₈ = 1.69), 8.13 (дт, 1H, H(12)), J ₁₃₁₂ = 8.00, J ₁₃₉ = J ₁₃₁₁ = 1.44), 8.40 (ддд, 1H, H(10)), J ₁₁₁₂ = 8.00, J ₁₁₉ = J ₁₁₁₃ = 1.44), 8.65 (т, 1H, H(9)), J ₉₁₁ = J ₉₁₃ = 1.44)	21 ^{b)}
3	142-144	(CDCl ₃) 4.25 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.59), 4.38 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.59), 6.90 (с, 1H, H(8)), 7.72 (т, 1H, H(11)), J ₁₂₁₁ - J ₁₂₁₃ = 7.87), 8.06 (дт, 1H, H(12)), J ₁₃₁₂ = 7.87, J ₁₃₉ = J ₁₃₁₁ = 1.43), 8.42 (ддд, 1H, H(10)), J ₁₁₁₂ = 7.87, J ₁₁₉ = J ₁₁₁₃ = 1.43), 8.61 (т, 1H, H(9)), J ₉₁₁ = J ₉₁₃ = 1.43)	41 ^{b)} , 21 ^{b)} , 71 ^{c)}
4	192-194	(CDCl ₃) 4.14 (с, 4H, H(3,4)), 7.21 (д, 1H, H(8)), J ₈₆ = 1.13), 7.59 (д, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 4.29), 7.75 (д, 1H, H(6)), J ₆₈ = 1.13), 7.93 (д, 1H, H(β')), J _{ββ'} = 4.29)	32 ^{a)}
5	240	(CDCl ₃) 4.12 (с, 4H, H(3,4)), 7.27 (д, 1H, H(8)), J ₈₆ = 1.85), 7.74 (д, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 1.23), 8.12 (д, 1H, H(6)), J ₆₈ = 1.85), 8.43 (д, 1H, H(α)), J _{αβ} = 1.23)	22 ^{a)}
6	*	(CDCl ₃) 4.20 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.57), 4.35 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.57), 7.17 (с, 1H, H(8)), 7.49 (д, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 4.29), 7.94 (д, 1H, H(β')), J _{ββ'} = 4.29)	14 ^{c)}
7	*	(CDCl ₃) 4.18 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.51), 4.35 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.51), 7.23 (с, 1H, H(8)), 8.05 (д, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 1.26), 8.47 (д, 1H, H(α)), J _{αβ} = 1.26)	10 ^{c)}
8	178-180	(CDCl ₃) 2.21 (с, 3H, CH ₃), 4.14 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.24), 4.25 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.24), 7.41 (с, 1H, H(8)), 7.85 (уш.с., 1H, OH)	4 ^{a)}
9	*	(CDCl ₃) 2.32 (с, 3H, CH ₃ (1)), 2.63 (с, 3H, CH ₃ (6)), 3.95 (м, 4H, H(3,4)), 7.04 (1H, с, H(8 или 7))	10 ^{a)}
10	*	(CDCl ₃) 2.23 (с, 3H, CH ₃ (1)), 2.63 (с, 3H, CH ₃ (6)), 3.91 (м, 4H, H(3,4))	24 ^{a)}
11	масло	(CDCl ₃) 1.01 (т, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J = 7.52), 1.73 (секст, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J = 7.52), 2.58 (т, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J = 7.52), 2.65 (с, 3H, CH ₃ (1)), 3.86 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.51), 3.94 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.51), 7.51 (с, 1H, H(8 или 7))	10 ^{b)}
12	140-142	(CDCl ₃) 4.27 (уш.с, 2H, H(3)), 4.59 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.26), 6.59 (дд, 1H, H(7)), J ₇₈ = 4.36, J ₇₆ = 2.22), 7.09 (дд, 1H, H(8)), J ₈₇ = 4.36, J ₈₆ = 0.98), 7.45 (уш.с, 1H, H(6)), 7.63 (т, 2H, H(10,12)), J ₁₀₉ = J ₁₀₁₁ = J ₁₂₁₁ = J ₁₂₁₃ = 7.54), 7.75 (т, 1H, H(11)), J ₁₁₁₀ = J ₁₁₁₂ = 7.54), 7.85 (д, 2H, H(9,13)), J ₉₁₀ = J ₁₃₁₂ = 7.54)	76 ^{a)}
13	120-122	(CDCl ₃) 4.24 (уш.с, 2H, H(3)), 4.47 (уш.с, 2H, H(4)), 6.60 (дд, 1H, H(7)), J ₇₈ = 4.31, J ₇₆ = 1.79), 7.40 (т, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 4.61, J _{ββ'} = 3.75), 7.43 (д, 1H, H(8)), J ₈₇ = 4.31), 7.45 (уш.с, 1H, H(6)), 7.97 (д, 1H, H(α')), J _{αβ'} = 4.61), 8.18 (д, 1H, H(β)), J _{ββ'} = 3.75)	76 ^{a)}
14	масло	(ацетон-d ₆) 1.86 (т, 3H, CH ₂ CH ₃ , J = 7.61), 3.56 (кварт, 2H, CH ₂ CH ₃ , J = 7.61), 4.63 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.57), 5.01 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.57), 7.05 (дд, 1H, H(7)), J ₇₈ = 4.27, J ₇₆ = 2.39), 8.02 (дд, 1H, H(8)), J ₈₇ = 4.27, J ₈₆ = 1.37), 8.11 (уш.с, 1H, H(6))	93 ^{a)}
15	масло	(ацетон-d ₆) 2.46 (с, 3H, CH ₃ (1)), 2.67 (с, 3H, CH ₃ (6)), 4.11 (т, 2H, H(3)), J ₃₄ = 6.51), 4.41 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.51), 6.43 (д, 1H, H(7)), J ₇₈ = 4.31), 7.49 (д, 1H, H(8)), J ₈₇ = 4.31),	75 ^{a)}
16	масло	(CDCl ₃) 4.08 (уш.с, 2H, H(3)), 4.22 (с, 2H, CH ₂ Ph), 4.33 (т, 2H, H(4)), J ₄₃ = 6.49), 6.48 (дд, 1H, H(7)), J ₇₈ = 4.39, J ₇₆ = 2.31), 7.23 (дд, 1H, H(8)), J ₈₇ = 4.39, J ₈₆ = 1.02), 7.31 - 7.35 (м, 6H, H(6, 9, 10, 11, 12, 13))	78 ^{a)}

а) реагент H₂SO₄ + HNO₃ (d = 1.35 г/мл) (HNO₃ : 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин = 3 : 1); б) реагент H₂SO₄ + HNO₃ (d = 1.42 г/мл) (HNO₃ : 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин = 3 : 1); в) реагент H₂SO₄ + HNO₃ (d = 1.42 г/мл) (HNO₃ : 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин = 10 : 1); д) реагент HNO₃ (d = 1.42 г/мл); е) реагент NO₂⁺BF₄⁻; *) смесь изомеров.

Схема 4

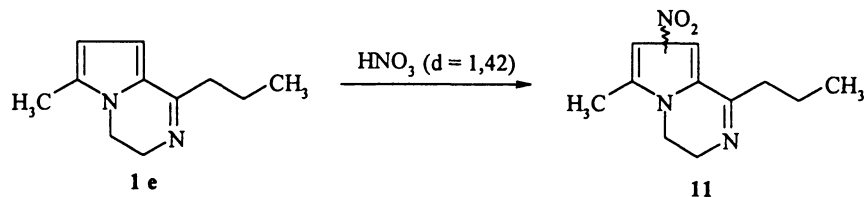
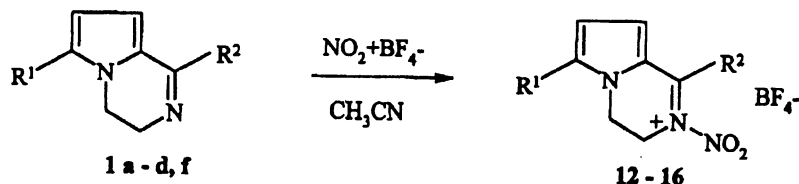


Схема 5



1a, 12 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **1b, 13** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Th}$; **1c, 14** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$; **1d, 15** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; **1f, 16** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2$

Таблица 2

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Масс-спектр, m/z (I , %)
		Вычислено, %			
		C	H	N	
2	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$	54.21 54.55	3.21 3.49	19.09 19.58	286[M] ⁺ (100), 269[M-OH] ⁺ (18.43), 240[M-NO ₂] ⁺ (5.64), 194[M-2NO ₂] ⁺ (5.60), 166[M-2NO ₂ -C ₂ H ₄] ⁺ (10.06)
3	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6$	47.43 47.13	3.05 2.72	21.26 21.15	331[M] ⁺ (100), 314[M-OH] ⁺ (68.69), 285[M-NO ₂] ⁺ (17.99), 239[M-2NO ₂] ⁺ (12.72), 193[M-3NO ₂] ⁺ (21.33), 165[M-3NO ₂ -C ₂ H ₄] ⁺ (21.37)
4	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	45.22 45.21	2.88 2.74	19.27 19.18	292[M] ⁺ (100), 275[M-OH] ⁺ (16.05), 246[M-NO ₂] ⁺ (19.63), 200[M-2NO ₂] ⁺ (21.18), 172[M-2NO ₂ -C ₂ H ₄] ⁺ (13.75)
5	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	45.19 45.21	2.35 2.74	19.55 19.18	292[M] ⁺ (100), 275[M-OH] ⁺ (26.73), 246[M-NO ₂] ⁺ (8.44), 200[M-2NO ₂] ⁺ (10.24), 172[M-2NO ₂ -C ₂ H ₄] ⁺ (10.99)
8	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$	39.97 40.45	3.20 3.37	26.61 26.22	267[M] ⁺ (100), 250[M-OH] ⁺ (34.79), 236[M-NOH] ⁺ (24.03), 221 [M-NO ₂] ⁺ (6.41), 206 [M-NO ₂ -CH ₃] ⁺ (6.17)
11	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	60.48 60.55	5.59 5.50	19.02 19.27	221[M] ⁺ (47.62), 193 [M-C ₂ H ₄] ⁺ (100), 178 [M-C ₃ H ₇] ⁺ (1.59), 175 [M-NO ₂] ⁺ (5.69), 132 [M-NO ₂ -C ₃ H ₇] ⁺ (8.95)

прибора 400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе "MS Kratos" с энергией ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах *Silufol UV-254*. Исходные 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразины синтезированы по методике [7]. Выходы, константы и данные спектров ЯМР полученных соединений приведены в табл. 1, данные элементного анализа и масс-спектров – в табл. 2.

Общая методика нитрования нитрующей смесью

К охлажденному до 0°C раствору 2 ммоль 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразин **1 a-e** в 3 мл конц. H₂SO₄ при перемешивании по каплям прибавляют 6 ммоль азотной кислоты соответствующей концентрации. Перемешивают 72 ч при 20°C, затем выливают на измельченный лед. Водный раствор

нейтрализуют карбонатом натрия, отфильтровывают выпавший осадок и промывают его теплой водой. Маточный раствор экстрагируют бензолом, сушат ситами (3 Å), растворитель упаривают. Осадок и экстракт объединяют и хроматографируют на колонке с силикагелем *Silpearl*, в системе бензол–этилацетат (3:1).

Общая методика нитрования тетрафторборатом нитрония

К охлажденному до 10°C раствору 2,2 ммоль тетрафторбората нитрония в 2 мл CH₃CN (сухого) при перемешивании прибавляют 2 ммоль 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразин **1 a-d, f** в течение 20 мин. Перемешивают 7 ч при 20°C, затем растворитель упаривают. В случае соединений **12** и **13** при добавлении минимального количества эфира происходит кристаллизация.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Теренин В.И., Буткевич М.А. // Химия гетероцикл. соединений. 2005. С. 300 [Chem. Heterocycl. Comp. 2005. 300 (Engl. Transl)].
2. Теренин В.И., Буткевич М.А., Плешкова А.П. // Химия гетероцикл. соединений. 2005. в печати [Chem. Heterocycl. Comp., 2005 (Engl. Transl) in press.].
3. Теренин В.И., Ручкина Е.Л., Лецева И.Ф., Плешкова А.П., Бундель Ю.Г. // Химия гетероцикл. соединений. 1997. 52 [Chem. Heterocycl. Comp., 1997, 52 (Engl. Transl)].
4. Теренин В.И., Кабанова Е.В., Целищева Н.А., Ковалкина М.А., Плешкова А.П., Зык Н.В. // Химия гетероцикл. соединений. 2004. 431 [Chem. Heterocycl. Comp., 2004, 431 (Engl. Transl)].
5. Теренин В.И., Целищева Н.А., Кабанова Е.В., Плешкова А.П., Зык Н.В. // Химия гетероцикл. соединений. 2000. 1395 [Chem. Heterocycl. Comp. 2000. 1395 (Engl. Transl)].
6. Castellote I., Vaquero J.J., Fernandez-Gadea J., Alvarez-Builla J. // J. Org. Chem. 2004 (69). P. 8668.
7. Теренин В.И., Кабанова Е.В., Бундель Ю.Г. // Химия гетероцикл. соединений. 1991. 763 [Chem. Heterocycl. Comp. 1991. 763 (Engl. Transl)].

Поступила в редакцию 20.06.05

NITRATION OF 3,4-DIHYDROPYRROLO[1,2-A]PYRAZINES

V.I. Terenin, M.A. Butkevich

(Division of Organic Chemistry)

The nitration of 3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, containing alkyl, aralkyl and hetaryl substituents in positions 1 and 6 of heterocycle is studied. It is shown, that both of heterocyclic system and a substituent in the position 1 can be attacked by an electrophyl. Products substituted by *v*-position of pyrrolic ring have been obtained.