

УДК 547.466.7–327/326

О. С. ЛЕБЕДЬ, С. В. ЧЕПЫШЕВ, Н. В. ПАНАСЮК, А. В. ПРОСЯНИК

### 3-АМИНОПИРРОЛ-2,5-ДИОНЫ. 10. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОПИРРОЛ-2,5-ДИОНА

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепропетровск

Установлено, что взаимодействие галоидных алкилов с 3-метиламинопиррол-2,5-дионом в присутствии сильных оснований приводит к продуктам  $C^4$ -алкилирования, тогда как с 3-аминопиррол-2,5-дионом – к продуктам N- (преимущественно) и  $C^4$ -алкилирования. С помощью квантово-химических расчетов объяснены закономерности алкилирования 3-аминопиррол-2,5-дионов в присутствии оснований и их конденсации в присутствии протонных кислот.

Ранее нами предполагалось, что образование триметилмида бензолгексакарбоновой кислоты и 1,1'-диметил-4-метиламино-[3,3']бипирролил-2,5,2',5'-тетраона из 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-диона в присутствии кислот является следствием нуклеофильной атаки атомом C-4 исходного соединения его протонированной формы [1]; блокирование нуклеофильного центра должно запретить катализируемые кислотами реакции конденсации и обеспечить возможность замещения 3-аминогруппы другими нуклеофилами [2].

С целью синтеза C-алкилпроизводных пиррол-2,5-дионов нами изучено алкилирование 1-метил-3-(метил)аминопиррол-2,5-дионов галоидными алкилами в различных условиях. Установлено, что 3-метиламино- (Ia), 3-амино- (Ib) и 3-диметиламинопроизводные (Ic) 1-метилпиррол-2,5-диона не реагируют с бромистым этилом при кипячении как в отсутствие оснований, так и в присутствии поташа в различных растворителях (ме-

танол, ацетон или ацетонитрил). Этилирование не происходит и при кипячении реагентов в присутствии метилата натрия в метаноле, тогда как в ацетонитриле образуется 4-этил-1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-дион (IIa) с выходом 5,9%, при этом реакция сопровождается синтезом продукта конденсации ацетонитрила – 2,4-диметил-6-аминопиримидина. Применение в качестве основания гидрида натрия в тетрагидрофуране незначительно (до 7,9%) повышает выход продукта (IIa). Наилучший выход (32%) соединения (IIa) получен при использовании метилата натрия в абс. диоксане. В этих условиях пиррол-2,5-дион (Ia) алкилируется бромистым бутилом или хлористым бензилом с образованием продуктов C-алкилирования (IIb,c).

Алкилирование в аналогичных условиях 3-аминопроизводного (Ib) бромистым этилом приводит к смеси продуктов N-, C- и N,C-алкилирования в соотношении 4,9:3,7:1 (схема 2), тогда

© О.С. Лебедь, С.В. Чепышев, Н.В. Панасюк, А.В. Просяник, 2012

как 1-метил-3-диметиламинопиррол-2,5-дион (Ic) инертен в данной реакции.

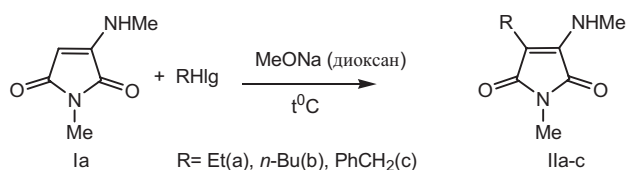


Схема 1

Как и предполагалось, 1-метил-4-этил-3-метиламинопиррол-2,5-дион гладко гидролизует водно-метанольным раствором 3–5 кратного избытка соляной или серной кислот с образованием 1-метил-4-этилпирролидин-2,3,5-триона (IVa) и 1-метил-4-этил-3-оксипиррол-2,5-диона (IVb); продукты конденсации при этом отсутствуют. Наблюдаемое по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CDCl}_3$  соотношение таутомеров (IVa):(IVb) 1:3 согласуется с расчетными значениями разницы полных внутренних энергий их основных состояний ( $\Delta G^0$  19,0 кДж/моль) и константы равновесия между ними ( $K_{\text{равн}}$   $4,7 \cdot 10^{-4}$ ) [3].

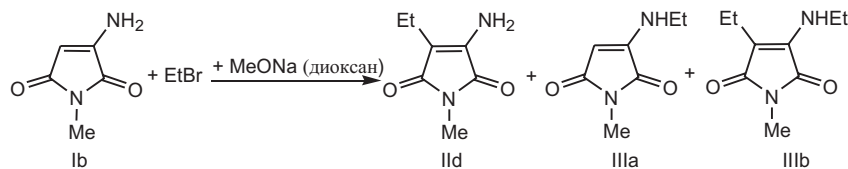
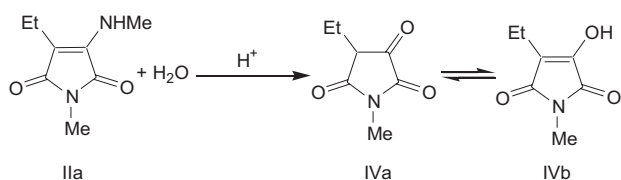


Схема 2

Строение полученных соединений установлено на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Состав выделенных соединений подтвержден элементным анализом.

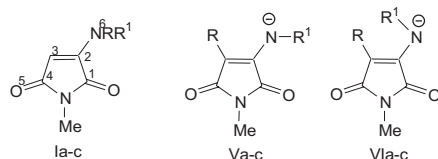
Результаты реакций указывают, что алкилирование 3-аминопиррол-2,5-дионов возможно лишь в присутствии сильных оснований при наличии у 3-аминогруппы хотя бы одного протона, т.е., реакции происходят при предварительном депротонировании с образованием соответствующих амид-анионов. Отсутствие алкилирования в протонном растворителе — метаноле в присутствии метилата натрия, вероятно, обусловлено сольватацией образующихся амид-анионов, значительно снижающей их нуклеофильность.

Дополнительно с помощью квантово-химические расчеты в приближении PBE/def2-TZVP [4–6] основных состояний исследованных пиррол-2,5-дионов (Ia–c) и их амидов проведен анализ полученных данных, так как расчетные данные должны достаточно достоверно отражать свойства рассматриваемых родственных соединений вследствие сравнимого влияния сольватации на них (табл. 1).

Расчеты показывают, что хотя с увеличением степени алкилирования 3-аминогруппы пиррол-2,5-дионов (Ia–c) энергия их высших занятых молекулярных орбиталей (ВЗМО) увеличивается, она остается очень малой и, по-видимому, не

Таблица 1

Данные квантово-химических расчетов 3-аминопиррол-2,5-дионов (Ia–c) и их амид-анионов



I R=H, R<sup>1</sup>=Me(a), H(b), R=R<sup>1</sup>=Me(c); V, VI R=H, R<sup>1</sup>=Me(a), H(b); R=Me R<sup>1</sup>=H(c)

Соединение	Евн <sup>1</sup> , хартри	Заряды на атомах, e					Е <sub>ВЗМО</sub> , кДж/моль	Вклады АО атомов в ВЗМО, %				
		C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>	O <sup>5</sup>	N <sup>6</sup>		C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>	O <sup>5</sup>	N <sup>6</sup>
Ia	-493,0597	0,13	-0,43	0,58	-0,51	-0,49	-532,2	2,7	17,7	0,3	1,6	15,4
Ib	-453,7943	0,13	-0,41	0,59	-0,51	-0,71	-547,9	3,9	17,5	0,3	1,2	14,5
Ic	-532,3169	0,13	-0,42	0,58	-0,52	-0,29	-514,9	2,1	17,6	0,4	2,0	17,1
Va	-492,4977	0,11	-0,50	0,53	-0,64	-0,47	-4,2	0,3	21,1	2,1	7,3	13,5
VIa	-492,5023	0,10	-0,55	0,54	-0,63	-0,46	-22,1	0,4	21,3	1,5	5,8	13,5
Vb	-453,2418	0,11	-0,52	0,53	-0,64	-0,70	-12,9	0,4	21,9	1,9	7,0	13,4
VIb	-453,2363	0,11	-0,54	0,54	-0,64	-0,69	-13,7	0,3	22,2	1,7	6,3	13,6
Vc	-492,5166	0,12	-0,31	0,54	-0,63	-0,71	-1,1	0,5	22,0	2,2	6,8	12,7
VIc	-492,5114	0,12	-0,33	0,55	-0,65	-0,69	-5,0	0,5	21,8	2,0	6,2	12,8

Примечание: <sup>1</sup> — полная внутренняя энергия основного состояния

обеспечивает нуклеофильного замещения атома галогена в алкилгалогенидах. Так, энергия низшей свободной МО (НСМО)  $\sigma$ -связи C–Br в бромэтано ( $E\sigma_{C-Br}^* - 103,7$  кДж/моль), как минимум, на 410 кДж/моль больше энергии ВЗМО пиррол-2,5-дионов (Ia-c). Образование амид-анионов приводит к резкому (на ~530 кДж/моль) увеличению энергии их ВЗМО, что и обуславливает наблюдающееся алкилирование. При этом, образование продуктов N- и C-этилирования происходит в соответствии с распределением зарядов в образующемся анионе (Vb) (соотношение ~1,3:1), хотя в ВЗМО больший вклад вносят АО атома C<sup>3</sup>, а не N<sup>6</sup>. Следует отметить, что энергия аниона (Vb), имеющего внутримолекулярную водородную связь с атомом O  $\alpha$ -карбонильной группы, на 14,8 кДж/моль меньше энергии аниона (VIb), тогда как энергия аниона (Va) с цис-расположением связей Me–N и C=O вследствие стерического отталкивания на 12 кДж/моль больше энергии аниона (VIa).

Предполагавшаяся при синтезе триметилида бензолгексакарбонической кислоты и 1,1'-диметил-4-метиламино-[3,3']бипирролил-2,5,2',5'-тетраона конденсация 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-диона (VIIa) [1], по-видимому, происходит путем нуклеофильного присоединения пиррол-2,5-диона к одной из трех его протонированных форм (табл. 2); при этом протонироваться должен преимущественно атом O<sup>5</sup>  $\beta$ -карбонильной группы с образованием более выгодной (на 10,3 и 79,7 кДж/моль) иминиевой соли (IXa) по сравнению с солями (Xa) и (VIIIa), соответственно. Наблюдающееся при этом резкое снижение энергии НСМО (на ~500 кДж/моль) благоприятствует нуклеофильной атаке атомом C<sup>3</sup> пиррол-2,5-диона (VIIa) атома C<sup>2</sup> иминиевой формы (Xa). В присутствии комплекса пиррол-2,5-диона (VIIa) с BF<sub>3</sub>, как известно, продукты конденсации в аб-

солютированных диоксане и ацетонитриле не образуются [7] и соответствующая соль (IXb) стабильна. Этот факт объясняется незначительным (~85 кДж/моль) снижением энергии НСМО в комплексной соли (IXb). Добавление капли воды или метанола инициирует быстрое образование 1,1'-диметил-4-метиламино-[3,3']бипирролил-2,5,2',5'-тетраона [7], что обусловлено появлением более сильных протонных кислот BF<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O и BF<sub>3</sub>·MeOH [8].

Таким образом, использование расчетных данных позволяет удовлетворительно объяснять наблюдающиеся закономерности как алкилирования 3-аминопиррол-2,5-дионов в присутствии оснований, так и их конденсации в присутствии протонных кислот.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Varian GEMINI–2000 (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт TMS,  $\delta$ , м.д., J, Гц), элементный анализ проведен на автоматическом CHN-анализаторе Perkin-Elmer 2400.

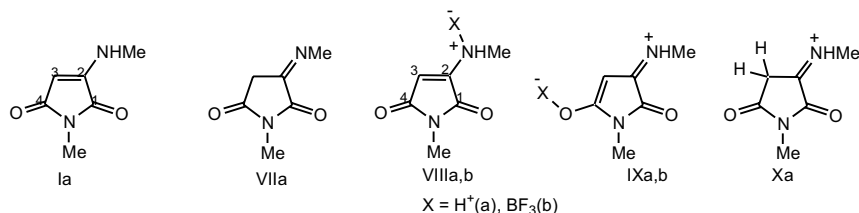
Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV254 в системе CHCl<sub>3</sub>–MeOH 10:1, проявляли в УФ свете и/или в парах йода.

#### 1-метил-4-этил-3-метиламинопиррол-2,5-дион (IIa)

Пример 1. К раствору 1 г (7,14 ммоль) пиррол-2,5-диона (Ia) в 10 мл абс. ацетонитрила добавили 1,17 г (10,71 ммоль) бромэтана и 0,46 г (8,57 ммоль) метилата натрия, кипятили с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 6 ч, охладили, отфильтровали, из фильтрата удалили растворитель при пониженном давлении, очистили колоночной хроматографией на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент – CHCl<sub>3</sub>, перекристаллизовали из метанола. Получили 0,07 г (5,9%) соединения

Таблица 2

Данные квантово-химических расчетов таутомеров 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-диона и их солей



Соединение	E <sub>вн</sub> , хартри	Заряды на атомах, e				E <sub>НСМО</sub> , кДж/моль	Вклады АО атомов в НСМО, %			
		C1	C2	C3	C4		C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>
Ia	-493,0597	0,58	0,13	-0,43	0,58	-268,1	12,1	13,1	5,7	8,7
VIIa	-493,04437	0,54	0,16	-0,56	0,62	-292,7	13,3	11,1	0,5	2,7
VIIIa	-493,3786	0,56	0,04	-0,19	0,58	-784,76	5,8	15,9	17,5	5,3
IXa	-493,4090	0,59	0,19	-0,43	0,58	-769,27	9,9	12,7	0,7	14,2
Xa	-493,4050	0,53	0,32	-0,61	0,63	-837,54	3,5	27,0	0,4	0,6
VIIIb	-817,4502	0,57	0,11	-0,27	0,59	-389,62	8,2	16,4	14,2	7,8
IXb	-817,4660	0,59	0,14	-0,41	0,63	-377,28	11,8	11,8	2,8	12,1

(IIa).  $T_{пл}$  112–114°C. Спектр ЯМР  $^1H$ : 1,10 (3H, т,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,41 (2H, к,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,93 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3,11 (3H, д,  $J=5,6$ ,  $NHCH_3$ ), 5,07 (1H,  $c_{ум}$ , NH). Найдено, %: C – 57,08 H – 7,17 N – 16,62. Вычислено, %: C – 57,13 H – 7,19 N – 16,66.

Пример 2. К суспензии 3,6 г (0,15 моль) гидрида натрия в 90 мл тетрагидрофурана, добавили 10,5 г (0,075 моль) пиррол-2,5-диона (Ia), после прекращения выделения водорода добавили раствор 10,68 г (0,098 моль) бромэтана в 20 мл тетрагидрофурана, выдержали 2 сут. при комнатной температуре, кипятили 2 ч, отфильтровали, из фильтрата удалили растворитель при пониженном давлении, перекристаллизовали из воды. Получили 1,0 г (7,9%) соединения (IIa).

Пример 3. К раствору 5 г (35,71 ммоль) пиррол-2,5-диона (Ia) в 50 мл абс. диоксана добавили 5,84 г (53,57 ммоль) бромэтана и 2,31 г (42,85 ммоль) метилата натрия, кипятили 6 ч при перемешивании, растворитель удалили при пониженном давлении, остаток промыли водой, перекристаллизовали из воды. Получили 1,9 г (32%) соединения (IIa).

Аналогично получены соединения: (IIb), выход (18 %), желтая вязкая жидкость, спектр ЯМР  $^1H$ : 0,92 (3H, т,  $J=7,2$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1,35 (2H, м,  $CH_2CH_3$ ), 1,44 (2H, м,  $CH_2CH_2C=$ ), 2,38 (2H, т,  $J=7,2$ ,  $CH_2C=$ ), 2,94 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3,01 (3H, д,  $J=5,6$ ,  $NHCH_3$ ), 5,04 (1H,  $c_{ум}$ , NH); (IIc), выход (15 %), оранжевая вязкая жидкость, спектр ЯМР  $^1H$ : 2,99 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3,01 (3H, д,  $J=5,6$ ,  $NHCH_3$ ), 3,80 (2H, с,  $CH_2$ ), 5,20 (1H,  $c_{ум}$ , NH), 7,19–7,31 (5H, м, Ph)

*1-метил-4-этил-3-аминопиррол-2,5-дион (IIId)*

Пример 1. К раствору 2 г (15,87 ммоль) пиррол-2,5-диона (Ib) в 50 мл абс. диоксана добавили 1,73 г (15,87 ммоль) бромэтана и 0,86 г (15,87 ммоль) метилата натрия, кипятили 6 часов при перемешивании, растворитель удалили при пониженном давлении, остаток анализировали методом ЯМР  $^1H$ : (IIId) 1,10 (3H, т,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,25 (2H, к,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,95 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4,63 (2H,  $c_{ум}$ ,  $NH_2$ ); (IIIa) 1,27 (3H, т,  $J=7,2$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,96 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3,22 (2H, д. к.,  $J=7,2$ ,  $J=6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 4,79 (1H, с, =CH), 5,45 (1H,  $c_{ум}$ ,  $NH_2$ ); (IIIb) 1,08 (3H, т,  $J=7,6$ , =CCH $_2$ CH $_3$ ), 1,20 (3H, т,  $J=7,2$ ,  $NHCH_2CH_3$ ), 2,36 (2H, к,  $J=7,6$ , =CCH $_2$ ), 2,94 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3,42 (2H, д. к.,  $J=7,2$ ,  $J=6$ ,  $NHCH_2CH_3$ ).

Остаток промыли водой, очистили колоночной хроматографией  $Al_2O_3$ , элюент –  $CHCl_3$ . Получили 0,34 г (14%) соединения (IIa).  $T_{пл}$  152–154°C. Найдено, %: C – 54,58 H – 6,51 N – 18,21. Вычислено, %: C – 54,54 H – 6,54 N – 18,17.

*1-Метил-4-этил-3-окси-пиррол-2,5-дион*

(IVa), *1-метил-4-этилпиррол-2,3,5-трион (IVb)*

К раствору 1 г (5,95 ммоль) пиррол-2,5-диона (IIa) в 10 мл метанола добавили 5,19 мл (17,85 ммоль) 3,44M раствора соляной кислоты, выдержали 2 сут. при комнатной температуре, растворитель удалили при пониженном давлении, остаток экстрагировали бензолом, удалили растворитель при пониженном давлении, перекристаллизовали из гексана. Получили 0,57 г (62%) продуктов гидролиза. Спектр ЯМР  $^1H$ : (IVa) 1,16 (3H, т,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,35 (2H, к,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2,99 (3H, с,  $NCH_3$ ), 7,07 (H,  $c_{ум}$ , OH). (IVb) (3H, т,  $J=7,6$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1,96–2,10 (2H, м,  $CH_2CH_3$ ), 3,08 (1H, т,  $J=6$ , CH) 3,26 (3H, с,  $NCH_3$ ).

$T_{пл}$  63–64°C. Найдено, %: C – 54,17 H – 5,81 N – 9,08. Вычислено, %: C – 54,19 H – 5,85 N – 9,03.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез триметилимида бензолгексакарбонической кислоты и 1,1'-диметил-4-метиламино[3,3']бипирролил-2,5,2',5'-тетраона реакцией 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-диона с хлороводородом / С.В. Чепышев, Ю.Н. Чепышева, А.Б. Рябидкий, А.В. Просяник // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 7. – С.1040-1044.
2. 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 9. Синтез 1,4-диалкил-3-аминопиррол-2,5-дионов / О.С. Лебедь, С.В. Чепышев, Н.В. Панасюк, А.В. Просяник // Вопр. химии и хим. технологии. – 2012. – № 5. – С. XX–XX.
3. 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 5. Взаимодействие 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов с солями N-нуклеофилов / О.С. Лебедь, Н.С. Третьяков, С.В. Чепышев, А.В. Просяник // Вопр. химии и хим. технологии. – 2009. – № 5. – С.13-15.
4. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. – 1997. – Vol.281. – Is.1–3. – P.151-156.
5. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // Phys. Rev. Lett. – 1996. – Vol.77. – P.3865-3868.
6. RI-MP2: optimized auxiliary basis sets and demonstration of efficiency / F. Weigend, M. Hдser, H. Patzelt, R. Ahlrichs // Chem. Phys. Lett. – 1998. – Vol.294. – Is.1-3. – P.143-152.
7. 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 4. Взаимодействие 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов с ариламинами в присутствии эфира трѳхфтористого бора / О.С. Лебедь, С.В. Чепышев, Е.В. Просяник, А.В. Просяник // Вопр. химии и хим. технологии. – 2009. – № 4. – С.22-25.
8. Буз Г. Мартин Д. Химия трѳхфтористого бора и его производных: Пер. с нем. – М.: Изд-во иностр. лит., 1955. – 183 с.

Поступила в редакцию 10.07.2012