

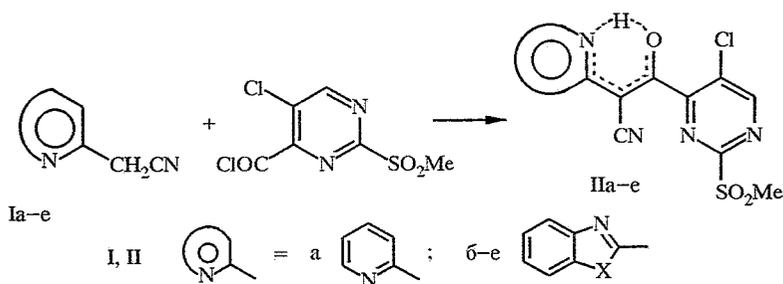
Ю. М. Воловенко, Е. В. Блюмин

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ-5-ХЛОРПИРИМИДИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Взаимодействием хлорангидрида 2-метилсульфонил-5-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты с 2-цианометилазагетероциклами получены α -(2-метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-2-азагетарилацетонитрилы. Изучено замещение метилсульфонильной группы NH- и SH-нуклеофилами.

Ранее было изучено взаимодействие хлорангидридов 2-галогензамещенных ароматических и гетероциклических карбоновых кислот с 2-цианометилазагетероциклами I [1—3]. Полученные С-ацилпроизводные, содержащие подвижный атом галогена, далее вступали в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного гетарилирования с образованием конденсированных гетероциклов.

Целью настоящей работы является исследование реакционной способности С-ацилпроизводных II, содержащих две уходящие группы различной подвижности по отношению к нуклеофильным агентам. α -(2-Метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-2-азагетарилацетонитрилы IIa—e получены взаимодействием 2-азагетарилацетонитрилов I с хлорангидридом 2-метилсульфонил-5-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты в присутствии пиридина.



б X = NH; в X = NMe; г X = NCH₂Ph; д X = S; е X = CH=CH-

Спектральные характеристики соединений II хорошо согласуются с данными, приведенными в предыдущих работах [1—4]. Так, в ИК спектрах наблюдаются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний сульфонильной группы в области 1130...1120 и 1315...1300, характеристичная полоса поглощения сопряженной нитрильной группы при 2205...2195, а также поглощение при 3400...3100 см⁻¹, соответствующее внутримолекулярной водородной связи. В спектрах ПМР (DMCO-D₆) наблюдается сигнал обменивающегося протона в области 13,25...15,16 м. д., химический сдвиг которого не зависит от концентрации раствора, что подтверждает образование внутримолекулярной водородной связи. Характерны также сигналы протона пиримидинового кольца при 9,41...9,47 и протонов метилсульфонильной группы в области 3,46...3,49 м. д.

Характеристики соединений Па—е и III—X

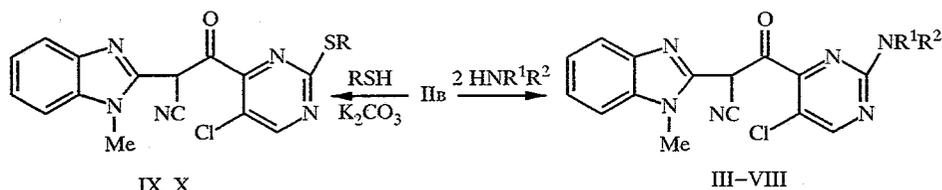
Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} °С*, растворитель	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ПМР, δ, м. д. (ДМСО-D ₆)	Выход, %
		Cl	N	S				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Па	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₃ S	<u>10,68</u> 10,53	<u>16,76</u> 16,64	<u>9,50</u> 9,52	229...232 диоксан	1310, 1130 (SO ₂) 2192 (CN)	15,16 (H, c, H* ²); 9,42 (H, c, H пиримид.); 8,49, 8,25, 7,46 (4H, м, H пиридина); 3,47 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	91
Пб	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₃ S	<u>9,37</u> 9,43	<u>18,64</u> 18,64	<u>8,50</u> 8,53	282...284 диоксан	1310, 1125 (SO ₂) 2195 (CN)	13,36 (2H, c, NH и H* ²); 9,41 (H, c, H пиримид.); 7,5 (4H, симметр. м, H бензимидазола); 3,48 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	89
Пв	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S	<u>9,21</u> 9,09	<u>17,95</u> 17,97	<u>8,17</u> 8,22	257...259 диоксан	1310, 1130 (SO ₂) 2195 (CN)	13,49 (H, c, H* ²); 9,42 (H, c, H пиримид.); 7,77, 7,40 (4H, м, H бензимидазола); 4,02 (3H, c, N—CH ₃); 3,48 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	94
Пг	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ S	<u>7,73</u> 7,61	<u>15,22</u> 15,03	<u>6,91</u> 6,88	241...243 ДМФА	1305, 1130 (SO ₂) 2190 (CN)	13,70 (H, c, H* ²); 9,40 (H, c, H пиримид.); 7,1...7,9 (9H, м, H аром.); 5,87 (2H, c, CH ₂); 3,46 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	93
Пд	C ₁₅ H ₉ ClN ₄ O ₃ S ₂	<u>8,94</u> 9,02	<u>14,19</u> 14,26	<u>16,40</u> 16,32	256...259 ДМФА	1315, 1128 (SO ₂) 2200 (CN)	14,50 (H, c, H* ²); 9,44 (H, c, H пиримид.); 7,3...8,2 (4H, м, H бензотиазола); 3,48 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	90
Пе	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ S	<u>9,25</u> 9,16	<u>14,54</u> 14,48	<u>8,18</u> 8,29	255...257 диоксан	1305, 1130 (SO ₂) 2190 (CN)	15,03 (H, c, H* ²); 9,47 (H, c, H пиримид.); 8,68, 7,5...8,25 (6H, м, H хинолина); 3,49 (3H, c, SO ₂ CH ₃)	91
III	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₆ O	<u>10,96</u> 10,85	<u>26,88</u> 25,72		275...277 ДМФА	3300 (NH ₂) 2195 (CN)	13,25 (H, c, H* ²); 8,4 (H, c, H пиримид.); 7,72...7,28 (4H, м, H бензимидазола); 6,95 (2H, c, NH ₂); 3,97 (3H, c, N—CH ₃)	85

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV	$C_{15}H_{12}ClN_7O$	$\frac{10,20}{10,37}$	$\frac{28,80}{28,69}$		255 ДМФА	3280 (NHNH ₂) 2190 (CN)	12,8 (3H, ш. с, NH ₂ и H* ²); 10,08 (H, с, NH); 8,57 (H, с, H пиримид.); 7,72, 7,39 (4H, м, H бензимидазола); 3,98 (3H, с, N-CH ₃)	82
V	$C_{22}H_{17}ClN_6O$	$\frac{8,77}{8,50}$	$\frac{20,02}{20,16}$		226...227 (без разл.) диоксан	2200 (CN)	13,39 (H, с, H* ²); 8,44 (H, с, H пиримид.); 8,18 (H, т, NH); 7,7, 7,3 (9H, м, H аром.); 4,51 (2H, д, CH ₂); 3,98 (3H, с, N-CH ₃)	94
VI	$C_{25}H_{23}ClN_6O_3$	$\frac{7,35}{7,22}$	$\frac{17,16}{17,12}$		222...223 (без разл.) н-бутанол	2195 (CN)	13,4 (H, с, H* ²); 8,48 (H, с, H пиримид.); 7,7, 7,4 (5H, м, NH и H бензимидазола); 6,8 (3H, м, H аром.); 3,99 (3H, с, N-CH ₃); 3,70 (6H, с, -3,4(CH ₃ O) ₂); 3,34, 2,80 (4H, м, -HNCH ₂ CH ₂ -Ar)	91
VII	$C_{20}H_{19}ClN_6O$	$\frac{8,91}{8,98}$	$\frac{21,38}{21,28}$		282...284 ДМФА	2195 (CN)	13,41 (H, с, H* ²); 8,46 (H, с, H пиримид.); 7,72, 7,37 (4H, м, H бензимидазола); 4,00 (3H, с, N-CH ₃); 3,74, 3,42, 1,58 (10H, CH ₂ пиридина)	95
VIII	$C_{19}H_{17}ClN_6O_2$	$\frac{9,05}{8,93}$	$\frac{21,36}{21,18}$		268...270 диоксан	2195 (CN)	13,41 (H, с, H* ²); 8,56 (H, с, H пиримид.); 7,73, 7,37 (4H, м, H бензимидазола); 3,98 (3H, с, N-CH ₃); 3,69 (8H, м, CH ₂ морфолина)	96
IX* ³	$C_{19}H_{16}ClN_5O_3S$	$\frac{8,44}{8,25}$	$\frac{16,33}{16,29}$	$\frac{7,55}{7,46}$	208...209 (без разл.) н-бутанол	2200 (CN) 1725 (CO)	13,47 (H, с, H* ²); 8,56 (H, с, H пиримид.); 7,43 (4H, м, H бензимидазола); 4,22 (2H, кв, CH ₂ CH ₃); 4,10 (2H, с, SCH ₂); 3,98 (3H, с, N-CH ₃); 1,24 (3H, т, CH ₂ CH ₃)	78
X	$C_{17}H_{14}ClN_5O_2S$	$\frac{9,14}{9,14}$	$\frac{17,96}{18,05}$	$\frac{8,23}{8,26}$	218...220 этанол	2195 (CN)	13,41 (H, с, H* ²); 8,88 (H, с, H пиримид.); 7,75...7,4 (4H, м, H бензимидазола); 5,00 (H, т, OH); 4,00 (3H, с, N-CH ₃); 3,69 (2H, м, -CH ₂ OH); 3,25 (2H, т, SCH ₂)	73

*. Синтезированные соединения плавятся с разложением.
² Сигнал протона, включенного в хелатное кольцо.
³ Спектр записан в CDCI₃.

В пиримидиновом ядре полученных С-ацилпроизводных Па—е присутствуют две уходящие группы. Известно, что атом галогена в положении 5 пиримидинового цикла с трудом замещается нуклеофильными агентами [5], однако в данном случае он активирован метилсульфонильной и карбонильной группами. Поэтому можно было ожидать внутримолекулярной атаки атомом азота гетероцикла, как это наблюдалось для менее подвижных галогенов [1—3]. Оказалось, что при действии первичных и вторичных алифатических аминов и меркаптанов региоселективно замещается метилсульфонильная группа.

Реакцию проводили в кипящем диоксане с избытком амина; при этом исходное соединение Пв постепенно растворялось, реакция заканчивалась за 3...5 ч с выходами, близкими к количественным. В случае SH-нуклеофилов в качестве основания для генерирования тиолятов использовали поташ.



IX R = CH₂CO₂Et;
X R = CH₂CH₂OH

III R¹, R² = H, H; IV R¹, R² = H, NH₂;
V R¹, R² = H, CH₂Ph;
VI R¹, R² = H, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃CH₂-;
VII R¹, R² = -(CH₂)₅-;
VIII R¹, R² = -(CH₂)₂-O-(CH₂)-

Более слабые нуклеофилы (ариламины и арилгидразины) не взаимодействовали с соединением Пв даже при длительном кипячении в диоксане.

Полученные соединения III—X представляют собой высокоплавкие кристаллические, устойчивые при хранении вещества. Спектральные характеристики и данные элементного анализа подтверждают их структуру. Так, все полученные вещества содержат хлор. В спектрах ПМР соединений III—X (DMCO-D₆) отсутствует сигнал метилсульфонильной группы. Сигнал протона пиримидинового цикла наблюдается при 8,44...8,57 м. д.; сдвиг его почти на 1 м. д. в сильное поле объясняется электронодонорными свойствами введенного заместителя. Сигнал протонов NH, исчезающих при добавлении к образцу D₂O, наблюдается для соединений III—VI. Замена метилсульфонильной группы в соединении Пв существенно не влияет на спектральные характеристики остального фрагмента молекулы. Полоса поглощения нитрильной группы в ИК спектрах соединений IV—X находится в области 2205...2195 см⁻¹. Соответствующие сигналы в спектрах ПМР этих соединений совпадают с аналогичными для соединения Пв.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ—метанол, 9 : 1. ИК спектры записаны на приборе Pye Unikam SP-300 в таблетках KBr. Спектры ПМР синтезированных соединений записаны в DMCO-D₆ или в CDCl₃ на приборе Bruker WP-100 с TMS в качестве внутреннего стандарта. Величины химических сдвигов измерялись с точностью до 0,01 м. д.

Хлорангидрид 2-метилсульфонил-5-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты получают нагреванием 0,01 моль соответствующей кислоты [6] и 5 мл хлористого тионила в 30 мл бензола 7 ч.

После упаривания досуха в вакууме остаток обрабатывают новой порцией бензола с последующим упариванием. Полученный хлорангидрид используют без дальнейшей очистки.

α -(2-Метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-2-азагетарилацетонитрилы (IIa—e). К раствору 0,01 моль соответствующего 2-цианометилазагетероцикла Ia—e в 25 мл диоксана добавляют 0,01 моль пиридина и 0,01 моль хлорангидрида 2-метилсульфонил-5-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты II. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 2...3 ч; затем растворитель упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают водой, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

α -(2-Амино-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрил (III). Суспензию 0,6 г (1,54 ммоль) α -(2-метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила (IIв) в 20 мл диоксана нагревают до 60...80 °С и при перемешивании добавляют по каплям 25% водный раствор аммиака до исчезновения исходного соединения IIв. Полученный раствор упаривают, остаток промывают водой, отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА.

α -(2-Гидразино-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрил (IV). К суспензии 0,6 г (1,54 ммоль) α -(2-метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила (IIв) в 25 мл диоксана добавляют 2,2 ммоль гидразингидрата. Смесь кипятят 3...3,5 ч, при этом исходное соединение постепенно растворяется. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА.

α -(2-Алкиламино-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрилы (V—VIII) получают аналогично соединению IV.

α -(2-Алкилмеркапто-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрилы (IX, X). К смеси 0,6 г (1,54 ммоль) α -(2-метилсульфонил-5-хлорпиримидиноил-4)-1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила и 1,6 ммоль соответствующего меркаптана в 20 мл диоксана добавляют 0,44 г (3 ммоль) поташа, смесь кипятят 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме. К остатку добавляют 80 мл воды и нейтрализуют уксусной кислотой до pH 7. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воловенко Ю. М., Немазаний А. Г., Весельская Г. Л., Тяхтенко С. И., Бабичев Ф. С. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1986. — № 12. — С. 30.
2. Воловенко Ю. М., Немазаний А. Г., Весельская Г. Л., Бабичев Ф. С. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1986. — № 6. — С. 36.
3. Воловенко Ю. М., Немазаний А. Г., Весельская Г. Л., Бабичев Ф. С. // Укр. хим журн. — 1987. — Т. 53, № 10. — С. 1085.
4. Воловенко Ю. М., Блюмин Е. В., Шокол Т. В., Дубинина Г. Г., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1997. — № 4. — С. 520.
5. Бартон Д., Оллис У. Д. // Общая органическая химия. — М.: Химия, 1985. — Т. 8. — С. 132.
6. Budesinsky Z. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1972. — Vol. 37. — С. 1721.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 252033, Украина
e-mail: dov@fosfor.kiev.ua

Поступило в редакцию 28.08.97