

В. Сядрявичюте, П. Вайнилавичюс

РЕАКЦИИ ИЗОМЕРНЫХ 6-МЕТИЛ-2-МЕТИЛТИО-4-ЦИАНОМЕТОКСИПИРИМИДИНА И 6-МЕТИЛ-2-МЕТИЛТИО-3-ЦИАНОМЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

6-Метил-2-метилтио-4-цианометоксипириимидин (О-изомер) реагирует по цианогруппе с аммиаком и гидроксиламином, образуя амидин и амидоксим соответственно. С первичными и вторичными аминами О-изомер в аналогичных условиях не взаимодействует. Нуклеофильное замещение ими по положению 2 О-изомера удается провести, превратив 2-метилтиогруппу в 2-метилсульфонильную. 6-Метил-2-метилтио-3-цианометилпириимидинон-4 (N₃-изомер) с аммиаком и первичными аминами образует имидазо[1,2-а]пириимидиноны-5, со вторичными — 2-амино-6-метил-3-цианометилпириимидиноны-4, а с гидроксиламином в зависимости от температуры реакционной среды — амидоксим или имидазо[1,2-а]пириимидинон-5.

Ранее [1] мы сообщали о синтезе двух N₃- (I) и О- (II) изомерных пириимидинилацетонитрилов методом селективного алкилирования 4-гидрокси-6-метил-2-метилтиопириимидина хлорацетонитрилом.

Наличие в молекулах соединений I и II двух реакционноспособных электрофильных центров — цианогруппы и положения 2 кольца пириимидина с различным окружением — делает их перспективными в химическом плане.

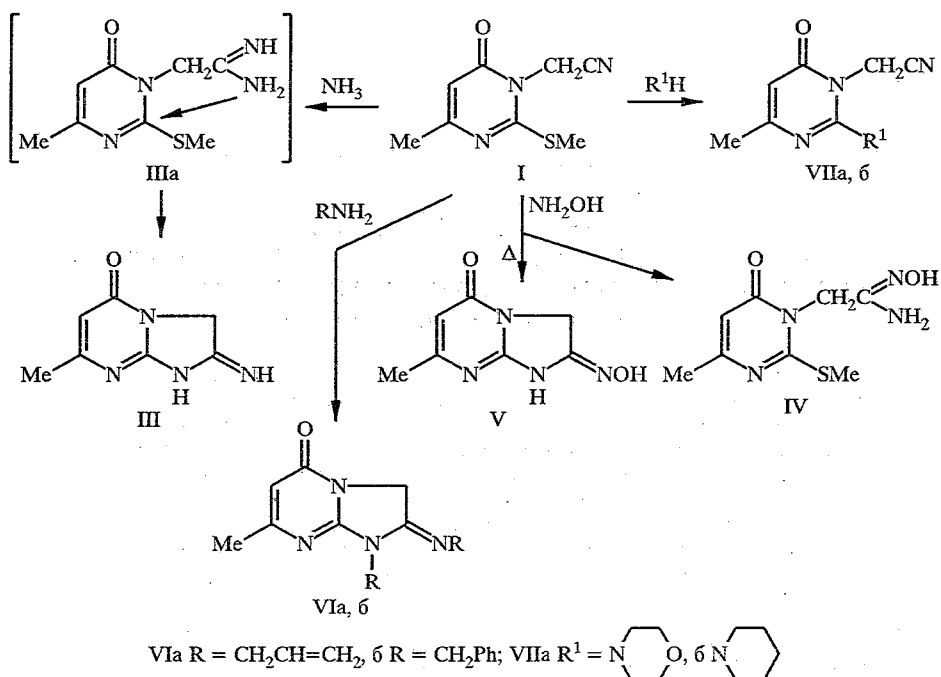
Цель настоящей работы — изучить взаимодействие нитрилов I и II с N-нуклеофилами: аммиаком, гидроксиламином, первичными и вторичными аминами, выявить различия, обусловленные строением изомерных нитрилов I и II в однотипных реакциях, а также синтезировать новые производные пириимидина, представляющие интерес в качестве биологически активных веществ.

На присоединении аммиака, аминов и гидроксиламина к цианогруппе основан наиболее часто применяемый метод синтеза различных амидинов и амидоксимов [2].

Мы воздействовали на нитрилы I и II аммиаком в метаноле. В случае О-изомера II после 3 ч перемешивания при комнатной температуре выделили амидин VIII. В случае N₃-изомера I реакция, проводимая в аналогичных условиях, не останавливается на стадии образования амидина IIIа. Склонность гидразидов (5-алкил-3,4-дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-3-пириимидинил)уксусных кислот, родственных амидину IIIа, к внутримолекулярной нуклеофильной атаке по положению 2 кольца пириимидина [3] дает основание предполагать, что аминогруппа амидина IIIа, образовавшегося на первой стадии, атакует положение 2 кольца пириимидина. В результате происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение с выделением метилмеркаптана и образуется имидазо[1,2-а]пириимидинон-5 III.

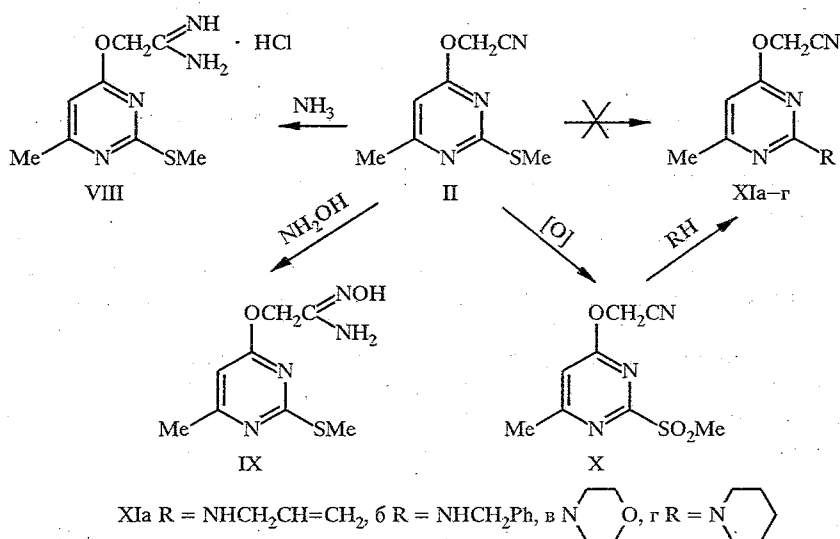
О-Нитрил II после 2 ч нагревания с гидроксиламином в метаноле превращается в амидоксим IX. Направление реакции N₃-нитрила I с гидроксиламином зависит от температуры. При комнатной температуре реакция заканчивается образованием амидоксима IV, а при кипячении реакционной смеси в метаноле происходит гетероциклизация образовавшегося на первой стадии амидоксима IV в имидазо[1,2-а]пириимидинон-5 V посредством внутримолекулярного нуклеофильного замещения, аналогичного реакции N₃-изомера I с аммиаком.

Схема 1

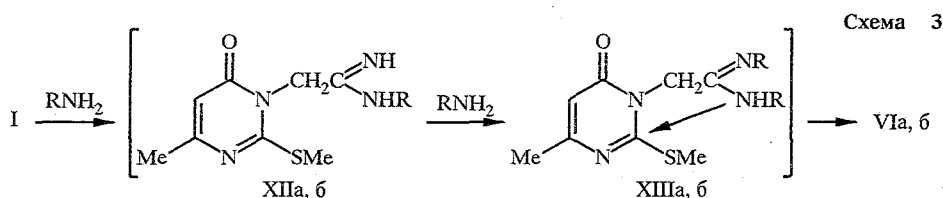


O-Нитрил II после кипячения с первичными (аллиламин, бензиламин) и вторичными (пиперидин, морфолин) аминами остается без изменения; нуклеофильное замещение по положению 2 кольца пиримидина этими аминами удастся провести с 2-метилсульфонилпроизводным (X) O-нитрила II.

Схема 2



Иначе ведет себя в реакции с аминами N₃-нитрил I. Нагревание его при 110...190 °С с избытком первичного амина приводит к имидазо[1,2-а]пиримидинам-5 VIa,б. Вероятно, при этом протекает последовательное образование N-монозамещенного амидина XII, его превращение, характерное для монозамещенных амидинов [4, 5], в N₁,N₂-дизамещенный амидин XIII и гетероциклизация последнего.



В аналогичных условиях вторичные амины не взаимодействуют с цианогруппой, а замещают метилтиогруппу N3-нитрила I, что приводит к образованию 2-аминопроизводных VIIa, 6.

В спектрах ПМР имидазо[1,2-*a*]пиримидинонов-5 III, V, VIa, 6 отсутствует сигнал протонов группы SCH₃, характерный для исходного нитрила I, и присутствуют сигналы двух протонов группы NH (соединение III) в области 8,29...8,55, сигналы протонов группы NH и OH (соединение V) в области 10,35 и 11,0 соответственно, сигналы протонов двух экзоциклических групп NCH₂ в области 3,93 и 4,39 (соединение VIa), 4,46 и 4,97 м. д. (соединение VIб).

В масс-спектрах соединений III и V присутствуют пики молекулярных ионов с m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 164 (100) и 180 (100) соответственно.

Соединения III и V могут существовать в виде нескольких таутомерных форм. Хорошее соответствие частоты $\nu_{\text{C=O}}$ в ИК спектрах соединений III (1672 см⁻¹) и V (1680 см⁻¹) с частотой в ИК спектрах соединений VIa (1680 см⁻¹) и VIб (1676 см⁻¹), в молекулах которых положение 1 фиксировано, а также схожесть их УФ спектров дают основание утверждать, что соединения III и V существуют в виде таутомера, в котором подвижный атом водорода находится у атома азота имидазольного кольца.

Данные элементного анализа соединений III—XI

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | |
|------------|--|----------------------------|------|-------|
| | | C | H | N |
| III | C ₇ H ₈ N ₄ O | 51,35 | 4,88 | 33,96 |
| | | 51,24 | 4,91 | 34,13 |
| IV | C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S | 42,00 | 5,32 | 24,43 |
| | | 42,09 | 5,30 | 24,54 |
| V | C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ | 46,28 | 4,51 | 31,24 |
| | | 46,67 | 4,48 | 31,10 |
| VIa | C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O | 63,82 | 6,71 | 22,91 |
| | | 63,92 | 6,60 | 22,93 |
| VIб | C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O | 73,52 | 6,20 | 16,24 |
| | | 73,23 | 5,85 | 16,27 |
| VIIa | C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂ | 56,08 | 6,29 | 23,79 |
| | | 56,40 | 6,02 | 23,92 |
| VIIб | C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O | 62,46 | 6,94 | 24,22 |
| | | 62,05 | 6,93 | 24,12 |
| VIII | C ₈ H ₁₂ N ₄ OS · HCl | 38,45 | 5,18 | 22,45 |
| | | 38,63 | 5,27 | 22,52 |
| IX | C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S | 42,41 | 5,49 | 24,17 |
| | | 42,09 | 5,30 | 24,54 |
| X | C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ S | 42,01 | 4,07 | 18,85 |
| | | 42,28 | 3,99 | 18,49 |
| XIa | C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O | 58,86 | 5,78 | 27,44 |
| | | 58,81 | 5,92 | 27,43 |
| XIб | C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O | 66,31 | 5,66 | 22,17 |
| | | 66,13 | 5,55 | 22,03 |
| XIв | C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂ | 56,28 | 6,00 | 24,17 |
| | | 56,40 | 6,02 | 23,92 |
| XIг | C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O | 61,97 | 6,91 | 24,37 |
| | | 62,05 | 6,94 | 24,12 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol UV-254. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-587 А (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. УФ спектры измерены на спектрометре Specord UV-vis, ИК спектры сняты на спектрофотометре Specord 80 в суспензии вазелинового масла, масс-спектры — на спектрометре Kratos MS-50 (70 эВ) при прямом вводе образцов в источник ионов.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

Соединения I и II синтезированы по методу [1].

2,3-Дигидро-2-амино-7-метил-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5 (III, $C_7H_8N_4O$) и гидрохлорид (6-метил-2-метилтио-4-пиримидинилокси)ацетамида (VIII, $C_8H_{12}N_4OS \cdot HCl$). К метанольному раствору метилата натрия, приготовленного из 0,046 г (2 ммоль) натрия и 15 мл метанола, добавляют 1,95 г (10 ммоль) соединения I или II и перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Добавляют 0,59 г (11 ммоль) хлористого аммония и перемешивают при той же температуре 3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют.

Выход соединения III 73%. $T_{пл}$ 308...310 °C (из воды). УФ спектр (в воде), λ_{max} (lg ϵ): 246 (4,05), 296 нм (3,88). ИК спектр: 1672 (C=O), 3248 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 2,12 (3H, с, CH_3), 4,64 (2H, с, NCH_2), 5,76 (1H, с, CH), 8,29...8,55 м. д. (2H, м, NH).

Выход соединения VIII 77%. $T_{пл}$ 179...180 °C (из изопропанола—этилацетата, 2 : 1). УФ спектр (в воде), λ_{max} (lg ϵ): 252 нм (4,20). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 2,36 (3H, с, CH_3), 2,48 (3H, с, SCH_3), 5,19 (2H, с, OCH_2), 6,63 м. д. (1H, с, CH).

(3,4-Дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-3-пиримидинил)ацетамидоксим (IV, $C_8H_{12}N_4O_2S$), 2,3-дигидро-2-гидроксиимино-7-метил-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5 (V, $C_7H_8N_4O_2$) и (6-метил-2-метилтио-4-пиримидинилокси)ацетамидоксим (IX, $C_8H_{12}N_4O_2S$). К метанольному раствору метилата натрия, приготовленного из 0,23 г (10 ммоль) натрия и 15 мл метанола, добавляют 0,7 г (10 ммоль) гидроксиламина гидрохлорида и кипятят 1 ч. Выделившийся NaCl отфильтровывают, фильтрат охлаждают до 20 °C и добавляют 1,95 г (10 ммоль) соединения I или II. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре (в случае V, IX кипятят) 2 ч. Осадок отфильтровывают (в случае V, IX после охлаждения), промывают смесью эфира с метанолом (1 : 1) и кристаллизуют.

Выход соединения IV 74%. $T_{пл}$ 185...186 °C (из ацетонитрила). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 223 пл, 240 пл, 293 нм (3,75). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 2,16 (3H, с, CH_3), 2,48 (3H, с, SCH_3), 4,58 (2H, с, NCH_2), 5,53 (2H, с, NH_2), 6,03 (1H, с, CH), 9,23 м. д. (1H, с, OH).

Выход соединения V 45%. $T_{пл}$ 189...190 °C (из воды). УФ спектр (в воде), λ_{max} (lg ϵ): 240 (4,02), 290 нм (3,80). ИК спектр: 1680 (C=O), 3368 cm^{-1} (NH, OH). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 2,14 (3H, с, CH_3), 4,59 (2H, с, NCH_2), 5,77 (1H, с, CH), 10,35 (1H, с, NH), 11,0 м. д. (1H, с, OH).

Выход соединения IX 69%. $T_{пл}$ 178...179 °C (из этанола). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 251 нм (4,13). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 2,24 (3H, с, CH_3), 2,40 (3H, с, SCH_3), 4,61 (2H, с, OCH_2), 5,34 (2H, с, NH_2), 6,43 (1H, с, CH), 9,06 м. д. (1H, с, OH).

1-Аллил-2-аллилимино-2,3-дигидро-7-метил-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5 (VIa, $C_{13}H_{16}N_4O$), 1-бензил-2-бензилимино-2,3-дигидро-7-метил-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5 (VIб, $C_{21}H_{20}N_4O$), (3,4-дигидро-6-метил-2-морфолино-4-оксо-3-пиримидинил)ацетонитрил (VIIa, $C_{11}H_{14}N_4O_2$) и (3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-2-пиперидино-3-пиримидинил)ацетонитрил (VIIб, $C_{12}H_{16}N_4O$). Реакционную смесь из 1,95 г (10 ммоль) соединения I и 24 ммоль аллил- или бензиламина в случае VIa,б или 12 ммоль морфолина или пиперидина в случае VIIa,б нагревают на масляной бане с температурой 120...130 °C 7 ч (в случае VIa), 180...190 °C 1 ч (в случае VIб), 130...150 °C 0,5 ч (в случае VIIa) и 110...130 °C 0,5 ч (в случае VIIб). В случае VIa реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и кристаллизуют. В случае VIб и VIIa,б реакционную смесь охлаждают до 80 °C, добавляют изопропанол до растворения осадка, кипятят 10 мин и охлаждают. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Выход соединения VIa 64%. $T_{пл}$ 67...68 °C (из гексана). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 236 (4,08), 292 нм (3,83). ИК спектр: 1680 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,22 (3H, с, CH_3), 3,93 (2H, д, $J = 6$ Гц, NCH_2), 4,39 (2H, д, $J = 6$ Гц, $=NCH_2$), 4,54 (2H, с, NCH_2), 5,13...5,34 (4H, м, $CH=CH_2$), 5,72...6,12 м. д. (3H, м, CH).

Выход соединения VIб 65%. $T_{пл}$ 152...153 °C (из этанола). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 238 (4,25), 293 нм (4,06). ИК спектр: 1676 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,24 (3H, с, CH_3), 4,46 и 4,51 (4H, 2с, CH_2), 4,97 (2H, с, NCH_2), 5,84 (1H, с, CH), 7,26...7,57 м. д. (10H, м, $H_{аром}$).

Выход соединения VIIa 68%. $T_{пл}$ 250...252 °C (из изопропанола). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 254 (4,22), 307 нм (4,21). ИК спектр: 1672 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,25 (3H, с, CH_3), 3,41...3,52 (2H, м, NCH_2), 3,83...3,96 (6H, м, NCH_2 , $O(CH_2)_2$), 5,87 м. д. (1H, с, CH).

Выход соединения VIIb 56%. $T_{пл}$ 203...205 °C (из изопропанола). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 252 (4,32), 306 нм (4,28). ИК спектр: 1670 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 1,72 (6H, с, CH_2), 2,24 (3H, с, CH_3), 3,39 и 3,84 (4H, 2с, NCH_2), 4,71 (2H, с, NCH_2), 5,83 м. д. (1H, с, CH).

(6-Метил-2-метилсульфонил-4-пиримидинилокси)ацетонитрил (X, $C_8H_9N_3O_3S$). Через суспензию 1,95 г (10 ммоль) соединения II в 15 мл 70% метанола при -10...-5 °C и перемешивании пропускают газообразный хлор до тех пор, пока осадок исходного соединения не перейдет в раствор. Раствор окрашивается в зеленоватый цвет и выпадает новый осадок. Его отфильтровывают, промывают 0,1% раствором $Na_2S_2O_3$ и водой, сушат в эксикаторе над Na_2SO_4 и кристаллизуют из этилацетата. Выход 1,45 г (64%). $T_{пл}$ 90...92 °C. Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,50 (3H, с, CH_3), 3,24 (3H, с, SO_2CH_3), 5,03 (2H, с, OCH_2), 6,75 м. д. (1H, с, CH).

(2-Аминозамещенные 6-метил-4-пиримидинилокси)ацетонитрилы (XIa, $C_{10}H_{12}N_4O$; XIb, $C_{14}H_{14}N_4O$; XIв, $C_{11}H_{14}N_4O_2$; XIг, $C_{12}H_{16}N_4O$). Реакционную смесь из 1,95 г (10 ммоль) соединения II, 11 ммоль соответствующего амина и 15 мл гексаметилтриамидфосфата нагревают на масляной бане с температурой 70...90 °C 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 100 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют.

Выход соединения XIa 59%. $T_{пл}$ 95...96 °C (из воды). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 239 (4,29), 285 нм (3,70). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,30 (3H, с, CH_3), 4,04 (2H, т, $J = 4$ Гц, $NHCH_2$), 4,90 (2H, с, OCH_2), 4,96...5,10 (2H, м, $CH-CH_2$), 5,30 (1H, м, NH), 5,70 (1H, т, $J = 4$ Гц, $CH-CH_2$), 5,96 м. д. (1H, с, CH).

Выход соединения XIb 70%. $T_{пл}$ 134...135 °C (из гексана). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 240 (4,37), 285 нм (3,74). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,26 (3H, с, CH_3), 4,61 (2H, д, $J = 5$ Гц, $NHCH_2$), 4,80 (2H, с, OCH_2), 5,32 (1H, м, NH), 5,96 (1H, с, CH), 7,30 м. д. (5H, с, $H_{аром}$).

Выход соединения XIв 90%. $T_{пл}$ 101...102 °C (из этанола—воды, 2:1). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 246 (4,35), 287 нм (3,64). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 2,19 (3H, с, CH_3), 3,60 (8H, с, CH_2), 4,78 (2H, с, OCH_2), 5,80 м. д. (1H, с, CH).

Выход соединения XIг 60%. $T_{пл}$ 67...68 °C (из этанола—воды, 2:1). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ϵ): 250 (4,35), 292 нм (3,59). Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 1,53 (6H, с, CH_2), 2,16 (3H, с, CH_3), 3,45 (4H, с, NCH_2), 4,77 (2H, с, OCH_2), 5,70 м. д. (1H, с, CH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сядрявичюте В., Вайнилавичюс П. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1525.
2. Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов. — М.: Химия, 1972. — 448 с.
3. Сядрявичюте В., Вайнилавичюс П. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 967.
4. Shriner R. L., Neumann F. W. // Chem. Revs. — 1944. — Vol. 35. — P. 351.
5. Reynaud P., Brion J.-D., Menard G. // Bull. Soc. Chim. France. — 1978. — Pt 2, N 9—10. — P. 449.