

В. Сядярвичюте, П. Вайнавичюс

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

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

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

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

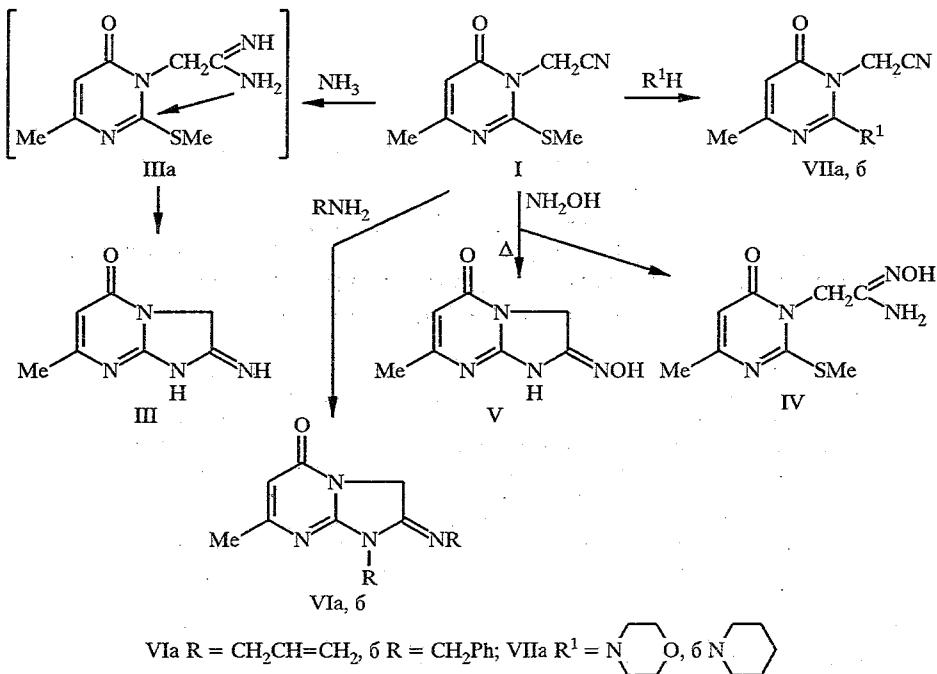
Цель настоящей работы — изучить взаимодействие нитрилов I и II с N-нуклеофилами: аммиаком, гидроксиламином, первичными и вторичными аминами, выявить различия, обусловленные строением изомерных нитрилов I и II в однотипных реакциях, а также синтезировать новые производные киримидина, представляющие интерес 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 O-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 IIIa. Склонность гидразидов (5-алкил-3,4-дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-3-киримидинил)уксусных кислот, родственных амидину IIIa, к внутримолекулярной нуклеофильной атаке по положению 2 кольца киримидина [3] дает основание предполагать, что аминогруппа амидина IIIa, образовавшегося на первой стадии, атакует положение 2 кольца киримидина. В результате происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение с выделением метилмеркаптана и образуется имидазо[1,2-*a*]киримидинон-5 III.

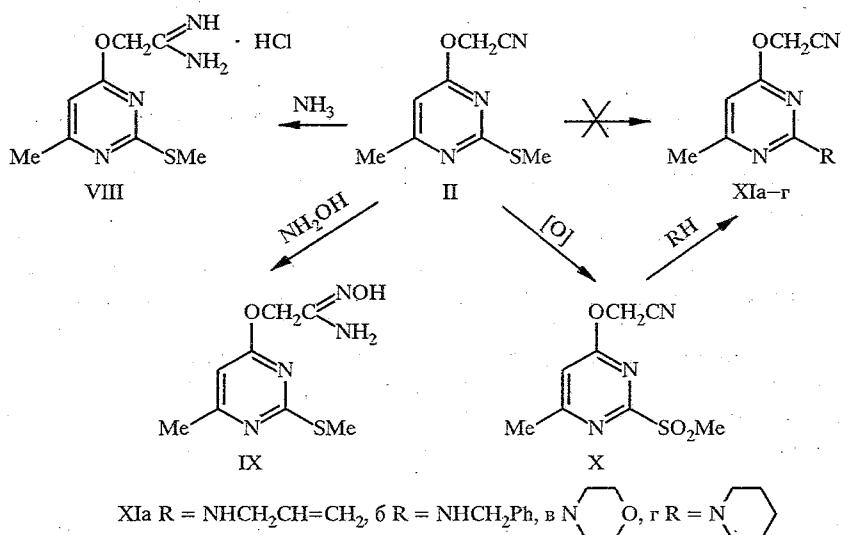
O-Нитрил II после 2 ч нагревания с гидроксиламином в метаноле превращается в амидоксим IX. Направление реакции N₃-нитрила I с гидроксиламином зависит от температуры. При комнатной температуре реакция заканчивается образованием амидоксима IV, а при кипячении реакционной смеси в метаноле происходит гетероциклизация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

Схема 1

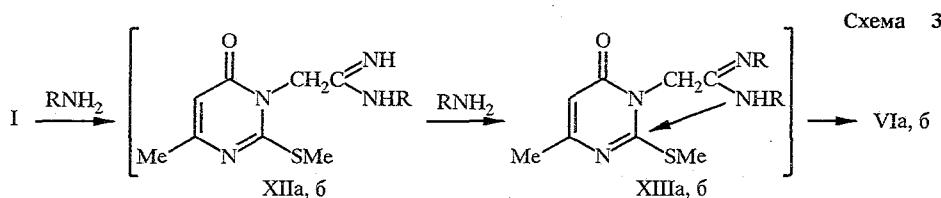


О-Нитрил II после кипячения с первичными (аллиламин, бензиламин) и вторичными (пиперидин, морфолин) аминами остается без изменения; нуклеофильное замещение по положению 2 кольца пиридинина этими аминами удается провести с 2-метилсульфонилпроизводным (X) О-нитрила II.

Схема 2



Иначе ведет себя в реакции с аминами N_3 -нитрил I. Нагревание его при 110...190 °C с избытком первичного амина приводит к имидазо[1,2-*a*]пиридинам-5 VIa,б. Вероятно, при этом протекает последовательное образование N-монозамещенного амидина XII, его превращение, характерное для монозамещенных амидинов [4, 5], в N_1,N_2 -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, VIIa,6 отсутствует сигнал протонов группы SCH_3 , характерный для исходного нитрила I, и присутствуют сигналы двух протонов групп NH (соединение III) в области 8,29...8,55, сигналы протонов групп NH и OH (соединение V) в области 10,35 и 11,0 соответственно, сигналы протонов двух экзоциклических групп NCH_2 в области 3,93 и 4,39 (соединение VIIa), 4,46 и 4,97 м. д. (соединение VIIb).

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 VIIa (1680 см^{-1}) и VIIb (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	
III	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$		<u>51,35</u> 51,24	<u>4,88</u> 4,91	<u>33,96</u> 34,13
IV	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$		<u>42,00</u> 42,09	<u>5,32</u> 5,30	<u>24,43</u> 24,54
V	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$		<u>46,28</u> 46,67	<u>4,51</u> 4,48	<u>31,24</u> 31,10
VIIa	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$		<u>63,82</u> 63,92	<u>6,71</u> 6,60	<u>22,91</u> 22,93
VIIb	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$		<u>73,52</u> 73,23	<u>6,20</u> 5,85	<u>16,24</u> 16,27
VIIa	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$		<u>56,08</u> 56,40	<u>6,29</u> 6,02	<u>23,79</u> 23,92
VIIb	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$		<u>62,46</u> 62,05	<u>6,94</u> 6,93	<u>24,22</u> 24,12
VIII	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$		<u>38,45</u> 38,63	<u>5,18</u> 5,27	<u>22,45</u> 22,52
IX	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$		<u>42,41</u> 42,09	<u>5,49</u> 5,30	<u>24,17</u> 24,54
X	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$		<u>42,01</u> 42,28	<u>4,07</u> 3,99	<u>18,85</u> 18,49
XIa	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$		<u>58,86</u> 58,81	<u>5,78</u> 5,92	<u>27,44</u> 27,43
XIb	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$		<u>66,31</u> 66,13	<u>5,66</u> 5,55	<u>22,17</u> 22,03
XIb	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$		<u>56,28</u> 56,40	<u>6,00</u> 6,02	<u>24,17</u> 23,92
XIc	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$		<u>61,97</u> 62,05	<u>6,91</u> 6,94	<u>24,37</u> 24,12

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинах Silufol UV-254. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-587 A (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-имино-7-метил-1Н-имидазо[1,2-*a*]пиrimидинон-5 (III, C₇H₈N₄O) и гидрохлорид (6-метил-2-метилтио-4-пиrimидинилокси)ацетамидина (VIII, C₈H₁₂N₄OS · 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 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (в DMSO-D₆): 2,12 (3H, с, CH₃), 4,64 (2H, с, NCH₂), 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 DMSO-D₆): 2,36 (3H, с, CH₃), 2,48 (3H, с, SCH₃), 5,19 (2H, с, OCH₂), 6,63 м. д. (1H, с, CH).

(3,4-Дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-3-пиrimидинил)ацетамидоксим (IV, C₈H₁₂N₄O₂S), 2,3-дигидро-2-гидроксимино-7-метил-1Н-имидазо[1,2-*a*]пиrimидинон-5 (V, C₇H₈N₄O₂) и (6-метил-2-метилтио-4-пиrimидинилокси)ацетамидоксим (IX, C₈H₁₂N₄O₂S). 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 DMSO-D₆): 2,16 (3H, с, CH₃), 2,48 (3H, с, SCH₃), 4,58 (2H, с, NCH₂), 5,53 (2H, с, NH₂), 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 см⁻¹ (NH, OH). Спектр ПМР (в DMSO-D₆): 2,14 (3H, с, CH₃), 4,59 (2H, с, NCH₂), 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 DMSO-D₆): 2,24 (3H, с, CH₃), 2,40 (3H, с, SCH₃), 4,61 (2H, с, OCH₂), 5,34 (2H, с, NH₂), 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-*a*]пиrimидинон-5 (VIa, C₁₃H₁₆N₄O), 1-бензил-2-бензилимино-2,3-дигидро-7-метил-1Н-имидазо[1,2-*a*]пиrimидинон-5 (VIb, C₂₁H₂₀N₄O), (3,4-дигидро-6-метил-2-морфолино-4-оксо-3-пиrimидинил)ацетонитрил (VIIa, C₁₁H₁₄N₄O₂) и (3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-2-пиперидино-3-пиrimидинил)ацетонитрил (VIIb, C₁₂H₁₆N₄O). Реакционную смесь из 1,95 г (10 ммоль) соединения I и 24 ммоль аллил- или бензиламина в случае VIa,b или 12 ммоль морфолина или пиперидина в случае VIIa,b нагревают на масляной бане с температурой 120...130 °C 7 ч (в случае VIa), 180...190 °C 1 ч (в случае VIb), 130...150 °C 0,5 ч (в случае VIIa) и 110...130 °C 0,5 ч (в случае VIIb). В случае VIIa реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и кристаллизуют. В случае VIb и VIIa,b 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 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР (в CDCl₃): 2,22 (3H, с, CH₃), 3,93 (2H, д, *J* = 6 Гц, NCH₂), 4,39 (2H, д, *J* = 6 Гц, =NCH₂), 4,54 (2H, с, NCH₂), 5,13...5,34 (4H, м, CH=CH₂), 5,72...6,12 м. д. (3H, м, CH).

Выход соединения VIb 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 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР (в CDCl₃): 2,24 (3H, с, CH₃), 4,46 и 4,51 (4H, 2c, CH₂), 4,97 (2H, с, NCH₂), 5,84 (1H, с, CH), 7,26...7,57 м. д. (10H, м, Наром).

Выход соединения VIIa 68 %. $T_{\text{пл}}$ 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 , $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 5,87 м. д. (1H, с, CH).

Выход соединения VIIb 56 %. $T_{\text{пл}}$ 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, 2c, NCH_2), 4,71 (2H, с, NCH_2), 5,83 м. д. (1H, с, CH).

(6-Метил-2-метилсульфонил-4-пирамидинилокси)ацетонитрил (X, $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$). 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой, сушат в эксикаторе над Na_2SO_4 и кристаллизуют из этилацетата. Выход 1,45 г (64%). $T_{\text{пл}}$ 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-пирамидинилокси)ацетонитрилы (XIa, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$; XIb, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$; XIb, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$; XIg, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$). Реакционную смесь из 1,95 г (10 ммоль) соединения II, 11 ммоль соответствующего амина и 15 мл гексаметилтриамидофосфата 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 %. $T_{\text{пл}}$ 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, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,30 (1H, м, NH), 5,70 (1H, т, $J = 4$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,96 м. д. (1H, с, CH).

Выход соединения XIb 70 %. $T_{\text{пл}}$ 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, Наром).

Выход соединения XIb 90 %. $T_{\text{пл}}$ 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 XIg 60 %. $T_{\text{пл}}$ 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. Сядярьвичюте В., Вайнилавичюс П. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1525.
2. Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов. — М.: Химия, 1972. — 448 с.
3. Сядярьвичюте 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.