

В. Л. Иванов, В. А. Артемов, А. М. Шестопапов,
В. П. Литвинов

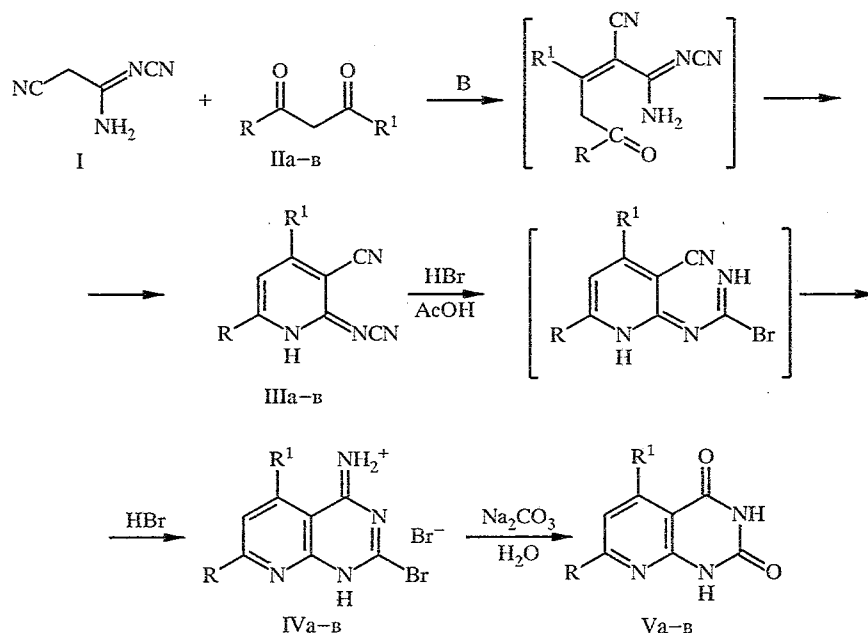
2,N-ДИЦИАНОАЦЕТАМИДИН В РЕГИОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ ПИРИДО[2,3-d]УРАЦИЛОВ

Предложен новый региоселективный метод синтеза функционально замещенных пиридо[2,3-d]урацилов на основе 2,N-дицианоацетамидина. В качестве промежуточных соединений получены 3-цианопиридинцианамимины и гидробромиды 4-амино-2-бромпиридо[2,3-d]пиримидинов. Строение полученных соединений установлено по данным элементного анализа, ЯМР, ИК и масс-спектров.

Функционально замещенные пиридо[2,3-d]пиримидины представляют большой интерес как соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности, такой, как антивирусная, диуретическая, антибактерицидная и т. д., однако известные методы получения таких соединений, основанные на замыкании пиридинового или пиримидинового цикла, характеризуются низкими выходами и требуют жестких условий [1—7]. Нами предложен новый, удобный метод региоселективного синтеза функционально замещенных пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе полученного ранее [8—10] 2,N-дицианоацетамидина (I).

Ацетамидин I вступает в реакцию с β -дикарбонильными соединениями (IIa—в) в спирте в присутствии основания, что приводит к 3-цианопиридинцианамиминам-2 (IIIa—в) с выходами 42...93% (см. таблицу).

Образование пиридониминов III происходит, по-видимому, путем конденсации по Кневенагелю с участием кислой группы CH_2 соединения I и карбонильной группы дикетона II с последующим замыканием пиридинового цикла:



II-V a R = R¹ = Me; б R = Ph, R¹ = Me; в R = Ph, R¹ = CF₃

Выходы и характеристики соединений III, IV, V

Соединение	Брутто-формула	Данные элементного анализа, %, найдено вычислено			T _{пл.} , °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ПМР, δ , м. д.	Масс-спектр, m/z (Iотн. %)	Выход*, %
		C	H	N					
IIIa* ²	C ₉ H ₈ N ₄	<u>63,46</u> 62,78	<u>4,51</u> 4,68	<u>33,13</u> 32,54	210...212 (возг.)	3440, 3352, 3400(NH), 2213, 2184, 2135 (CN)	2,38 (6H, c, 2CH ₃), 6,65 (1H, c, 5-H)	172 (100, M ⁺), 131 (15), 130 (17)	56; 82
IIIб* ²	C ₁₄ H ₁₀ N ₄	<u>71,65</u> 71,78	<u>4,61</u> 4,30	<u>24,20</u> 23,92	>280	3350, 3180 (NH), 2228, 2182, 2120 (CN)	2,52 (3H, c, CH ₃), 7,54 (3H, м, Н _{рн}), 7,78 (1H, c, 5-H), 8,13 (2H, м, Н _{рн})	234 (100, M ⁺), 293 (11), 292 (8)	42; 58
IIIв* ²	C ₁₄ H ₇ F ₃ N ₄	<u>57,34</u> 58,34	<u>2,52</u> 2,45	<u>20,63</u> 19,44	165...167 (возг.)	3380, 3120 (NH), 2280, 2254, 2230 (CN)	7,56 (3H, м, Н _{рн}), 7,92 (1H, c, 5-H), 8,25 (2H, м, Н _{рн}), 8,25 (2H, м, Н _{рн})	288 (100, M ⁺), 247 (8), 246 (3)	80; 79
IVa* ³	C ₉ H ₉ BrN ₄ •HBr	—	—	—	>280	3400... 3200, 2420 (NH), 1710 (C=N)	2,72 (3H, c, 7-CH ₃), 2,92 (3H, c, 5-CH ₃), 7,05 (1H, c, 6-H), 8,45 и 9,61 (2H, c. c, NH ₂), 12,30 (1H, c, 1-H)	252, 254 (24, M ⁺), 173 (31), 80,82 (100)	93
IVб* ³	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ •HBr	—	—	—	>280	3400...3200, 2440 (NH), 1705 (C=N)	2,83 (3H, c, CH ₃), 7,58 (3H, м, Н _{рн}), 7,92 (1H, c, 6-H), 8,20 (2H, м, Н _{рн}), 8,95 и 9,48 (2H, c. c, NH ₂), 12,55 (1H, c, 1-H)	316, 314 (18, M ⁺), 235 (22), 80,82 (100)	58
Va* ²	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	<u>56,33</u> 56,54	<u>4,82</u> 4,74	<u>22,40</u> 21,98	>280	3516, 3076 (NH), 1636, 1590 (C=O)	2,50 (3H, c, 7-CH ₃), 2,82 (3H, c, 5-CH ₃), 7,19 (1H, c, 6-H), 11,5 (2H, уш. c, NH)	191 (20, M ⁺), 190 (100), 148 (81)	67
Vб* ²	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>66,31</u> 66,40	<u>4,35</u> 4,38	<u>16,44</u> 16,59	>280	3495, 3298, 3207 (NH), 1630, 1580 (C=O)	2,87 (3H, c, CH ₃), 7,55 (3H, м, Н _{рн}), 7,99 (1H, c, 6-H), 8,23 (2H, м, Н _{рн}), 11,5 (2H, уш. c, NH)	253 (31, M ⁺), 252 (100), 210 (90)	51
Vв* ²	C ₁₄ H ₈ F ₃ N ₃ O ₂	<u>54,12</u> 54,73	<u>2,48</u> 2,62	<u>15,07</u> 13,68	>280	3540, 3256 (NH), 1680, 1592 (C=O)	7,55 (3H, м, Н _{рн}), 8,00 (1H, c, 6-H), 8,19 (2H, м, Н _{рн}), 11,5 (2H, уш. c, NH)	307 (27, M ⁺), 306 (100), 264 (92)	65

* Для соединений IIIе--в слева направо приведены выход по методу А; выход по методу Б.

*² Из-за обмена с D₂O, содержащейся в ДМСО-*d*₆, интенсивность сигналов протонов групп NH снижена.*³ Выделить соединения IVа,б в аналитически чистом виде не удалось.

Для несимметричных β -дикетонов процесс протекает строго региоселективно. Так, в случае бензоилацетона получается исключительно продукт с метильной группой в положении 4, что было установлено сравнением спектра ПМР соединения IIIб со спектром 4-метил-6-фенил-3-циано-пиридин-2(1H)-тиона, строение которого однозначно установлено методом РСА [11]. Такую региоселективность можно объяснить тем, что первоначальная конденсация протекает избирательно по наиболее активной карбонильной группе.

В качестве основания для проведения конденсации использовался пиперидин. При каталитическом количестве последнего (метод А) хорошие выходы были получены только для бензоилтрифторацетона IIв, обладающего наиболее активной карбонильной группой. Для других β -дикетонов выходы существенно увеличиваются при использовании эквимолярного количества пиперидина (метод Б).

Соединения IIIа—в — желтые кристаллические вещества, люминесцирующие в УФ свете. Их строение было подтверждено данными элементного анализа, ПМР, ИК, масс-спектров (см. таблицу).

В ИК спектрах соединений III проявляются три полосы поглощения в области 2250...2100 см^{-1} . Полоса в районе 2220 см^{-1} была отнесена к 3-CN группе. Две полосы в областях 2180 и 2140 см^{-1} характерны для цианамидинового фрагмента [12, 13], и, следовательно, соединения III, подобно их N-нитроаналогам [14], существуют в имино-форме.

Синтезированные циано-пиридонцианимины IIIа—в оказались удобными исходными соединениями для построения пиридо[2,3-*d*]пиримидиновой системы: при обработке соединений IIIа,б сухим НВг в ледяной уксусной кислоте получены соли (IVа,б) с выходами 93 и 58% соответственно. Реакция замыкания пиримидинового цикла протекает региоселективно, что подтверждают данные ИК и ПМР спектров (см. таблицу). Наличие в спектрах ПМР соединений IVа,б двух сильно различающихся однопротонных сигналов аминогруппы в области 8,4...8,9 и 9,5...9,6 м. д., а также узкого сигнала группы NH при 12,3...12,5 м. д. позволяет предположить для них указанную на схеме структуру бромидов 4-имино-2-бром-1,4-дигидро[2,3-*d*]пиримидинов. В аналогичных условиях из пиридинцианимина IIIв, по-видимому, также образуется соответствующая соль (IVв). Однако выделить последнюю не удалось, что, возможно, связано с ее высокой растворимостью (см. ниже).

Региоселективность образования рассматриваемых солей обусловлена, вероятно, большей основностью атома азота группы =NCN по сравнению с нитрильной группой, связанной с углеродом.

Соединения IVа,б представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде и возгоняющиеся при нагревании. При их нейтрализации водным раствором соды происходит одновременный гидролиз с образованием пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов (Va,б). Поскольку, как указывалось выше, нам не удалось выделить соль IVв из реакционной смеси, последняя была обработана раствором Na_2CO_3 непосредственно и было выделено соединение Vв. Такая легкость нуклеофильного замещения в пиримидиновом ядре, по-видимому, объясняется акцепторным влиянием аннелированного пиридинового цикла, которое еще более усиливается при введении в пиридиновый цикл электроноакцепторных групп, таких, как CF_3 . Выходы продуктов V составляют 51...67%.

Строение соединений Va—в подтверждено данными элементного анализа, ПМР, ИК и масс-спектров (см. таблицу). Так, в ИК спектрах пиридопиримидиндионов Va—в имеются две полосы поглощения карбонильных групп около 1630 и 1580 см^{-1} , характерные для конденсированных урацилов [15]. Основное направление фрагментации в масс-спектрах — отщепление HNCO — также характерно для пиримидиндионов и согласуется с предложенной структурой.

Таким образом, нами на основе 2,N-дицианацетоамидина и β -дикарбонильных соединений разработан новый региоселективный метод синтеза пиридоурацилов, потенциально обладающих широким спектром биологической активности. Кроме того, легкость нуклеофильного замещения в пиридиноновом ядре солей IVб, возможно, позволит получить различные функционально замещенные 5-дезаптеридины, также представляющие интерес в качестве биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. ИК спектры снимали на приборе Spresord M-80 в таблетках KBr, спектры ИМР — на приборе Bruker WM-250 в растворах ДМСО- D_6 , масс-спектры — на приборе Varian MAT CN-6 (70 эВ). Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser. Выходы и характеристики соединений IIIа—в, IVа,б, Va—в приведены в таблице.

2,N-Дицианоацетамидин I был получен по методике, предложенной в работе [8].

3-Цианопиридин-4-R-6-R¹-2(II)-цианимины (IIIа—в). А. Раствор 10 ммоль ацетамидина I и 10 ммоль diketона II и 2...3 капли пиперидина в 10 мл этанола выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь добавляют разбавленную соляную кислоту до pH 7. Выпавшие кристаллы продукта III отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе.

Б. Продукты IIIа—в синтезируют как описано выше, но в присутствии 10 ммоль пиперидина.

Идентичность соединений, полученных методами А и Б, была установлена по данным ИК спектров.

Гидробромиды 4-имино-5-R¹-7-R-1,4-дигидро-2-бромпиридо[2,3-d]пиримидинов (IVа,б). В суспензию 10 ммоль цианимина III в 50 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании и охлаждении пропускают сухой HBr до полного растворения исходного соединения и появления кристаллов продукта. После этого реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике, выпавшие кристаллы гидробромида IV отфильтровывают, промывают эфиром и сушат на воздухе.

5-R¹-7-R-Пиридо-[2,3-d]пиримидин-2,4-дионы (Va,б). К раствору 10 ммоль гидробромида IVа,б в 10 мл воды прибавляют водный раствор Na₂CO₃ до слабощелочной реакции. Выпавшие кристаллы продукта IVа,б отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат на воздухе.

5-Трифторметил-7-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-дион Vв. В суспензию 10 ммоль цианимина IIIв в 50 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании и охлаждении пропускают сухой HBr до полного растворения исходного соединения. После 3 ч выдерживания при комнатной температуре реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют содой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат на воздухе.

Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-08823а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ger. Offen 1963152 (1971)/ Wiedermann F., Thiel M., Stach K., Hardebeck K. // С. А. — 1971. — Vol. 75. — 76844.
2. Minami S., Shono T., Matsumoto J. // Chem. Pharm. Bull. — 1971. — Vol. 19, N 7. — P. 1482.
3. Osselaere J. P., Lapiere C. L. // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. — 1974. — Vol. 9. — P. 305; С. А. — 1975. — Vol. 82. — 16766.
4. Robins R. K., Hitchings G. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 3449.
5. Oakes V., Pascoe R., Rydon H. N. // J. Chem. Soc. — 1956. — N 4. — P. 1045.
6. Albert A., Reich F. // J. Chem. Soc. — 1960. — N 3. — P. 1370.
7. Coppola G. M., Shapiro M. J. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 495.
8. Hirayama T., Kamada M., Mimura M. // Heterocycles. — 1974. — Vol. 2. — P. 457.
9. Japan Kokai 75-100069. / Hirayama T., Kamada M., Mimura M. // С. А. — 1976. — Vol. 84. — 17414.

10. *Hirayama T., Kamada M., Tsurumi H, Mimura M.* // Chem. Pharm. Bull. — 1976. — Vol. 24. — P. 26.
11. *Литвинов В. П., Шаранин Ю. А., Родиновская Л. А., Мортиков В. Ю., Промоненков В. К.* // Изв. АИ СССР. Сер. Хим. — 1984. — № 12. — С. 2760.
12. *Huffman K. R., Schaefer F. C.* // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 1812.
13. *Артемов В. А., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П.* // Mendeleev Commun. — 1993. — N 4. — P. 149.
14. *Kraus W., Pietrzycki W., Tomasik P.* // Chem. Scr. — 1984. — Vol. 23. — P. 93.
15. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А. Р. Катрицкого. — М.: Химия, 1966. — С. 558.

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913*

Поступило в редакцию 11.04.95