

Л. П. Приказчикова, Л. И. Рыбченко, С. В. Ключко,
В. В. Пироженко, Б. С. Драч

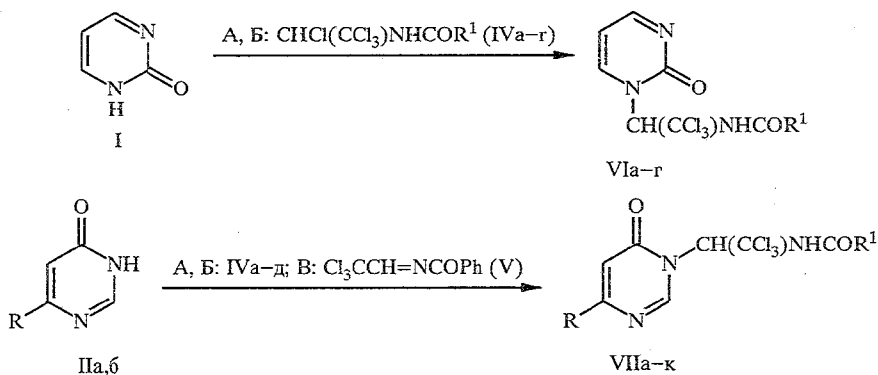
**АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ 2- и 4-ГИДРОКСИПИРИМИДИНОВ
N-(1,2,2,2-ТЕТРАХЛОРЭТИЛ)АМИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

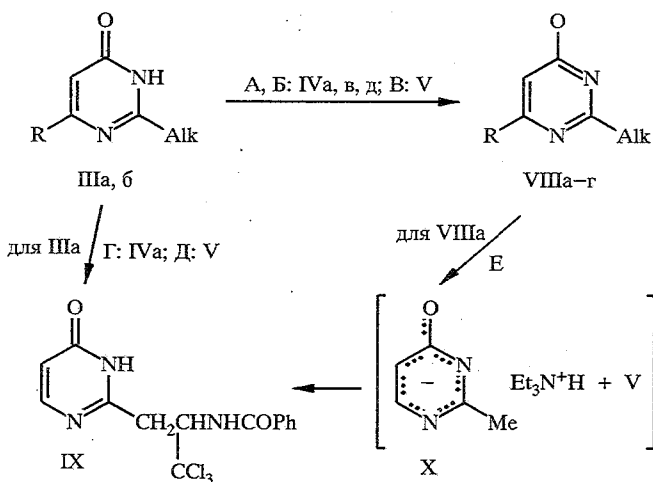
При взаимодействии 2- и 4-гидроксипиримидинов с N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот в присутствии гидроксида натрия или триэтиламина образуются продукты амидоалкилирования по атому N₍₁₎ и N₍₃₎ соответственно. Вместе с тем 2-алкил-4-гидроксипиримидины дают с указанными реагентами продукты O- или C-амидоалкилирования, что обусловлено, очевидно, стерическими факторами, а также кинетическим и термодинамическим контролем.

Систематическое исследование амидоалкилирования функциональных производных пиримидиновых оснований представляет значительный интерес в связи с разработкой синтезов ациклических аналогов нуклеозидов, среди которых найдены эффективные противовирусные препараты и другие биорегуляторы. Ранее нами было исследовано амидоалкилирование урацила и его производных [1], а в настоящей работе изучено взаимодействие трех типов моногидроксипиримидинов (I—III) с типичными амидоалкилирующими агентами — N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот (IVa—д) и N-(бензоил)трихлорацетальдимином (V) (см. схему). При этом применялось несколько методов амидоалкилирования. По методу А щелочной раствор гидроксипириимидина I, II или III обрабатывали при охлаждении до 0 °С раствором тетрачлорэтиламида IV в ацетоне. По методу Б реакцию проводили с теми же реагентами при 20...25 °С в ацетонитриле в присутствии триэтиламина.

По методу В гидроксипириимидин II или III обрабатывали N-(бензоил)трихлорацетальдимином в ацетонитриле при комнатной температуре. Как видно из табл. 1, выходы продуктов амидоалкилирования нередко существенно зависят от метода его осуществления. Однако условия амидоалкилирования не влияют на его региоселективность, которая обусловлена главным образом природой гидроксипириимидинового основания.

2-Гидроксипириимидин I и 4-гидроксипириимидины IIa,б, не содержащие заместителей в положении 2 кольца, образуют продукты амидоалкилирования по атому N₍₁₎ (VI) и N₍₃₎ (VII) соответственно, а в случае 2-алкил-4-гидроксипириимидинов III реакция обычно идет по атому кислорода с образованием соединений (VIII). При проведении амидоалкилирования по методу А или Б его направленность, конечно, нельзя связывать с прототропными формами гидроксипириимидинов, поскольку последние в





IIa R=H, б R=Me; IIIa Alk=Me, R=H, б Alk=*i*-Pr, R=Me; IV, VIa R¹=Ph, б R¹=*t*-Bu, в R¹=H, г R¹=фурил-2; IVд R¹=*p*-Cl-C₆H₄; VIIa—д R=H, а R¹=Ph, б R¹=*t*-Bu, в R¹=H, г R¹=фурил-2, д R=*p*-Cl-C₆H₄; VIIe—к R=Me, е R¹=Ph, ж R=*t*-Bu, з R¹=H, и R¹=фурил-2, к R=*p*-Cl-C₆H₄; VIIIa Alk=Me, R=H, R¹=Ph, б Alk=Me, R=R¹=H, в Alk=*i*-Pr, R=Me, R¹=Ph, г Alk=*i*-Pr, R=Me, R¹=*p*-Cl-C₆H₄

присутствии сильных оснований депротонируются и в дальнейшем важную роль играют мезомерные анионы, в которых избыток электронной плотности сосредоточен в основном на атомах азота и кислорода. Региоселективность последующего амидоалкилирования обусловлена не только различиями в распределении электронной плотности в депротонированных формах гидроксипиримидинов I—III, но и пространственными препятствиями, которые позволяют объяснить, в частности, разную направленность

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений VI—IX

Соединение	Брутто-формула	Тплъ, °C	Растворитель для кристаллизации	Выход, % (метод)
VIa	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂	203...205	MeCN	83,5(A)
VIб	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂	205...206	MeCN	92,0(A), 38,0(Б)
VIв	C ₇ H ₆ Cl ₃ N ₃ O ₂	189...190	MeCN	16,0(A)
VIг	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₃	197...200	MeOH	61,0(A)
VIIa	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂	198...200	EtOH	70,0(A), 34,0(Б), 45,0(В)
VIIб	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂	205...207	MeCN	79,5(A)
VIIв	C ₇ H ₆ Cl ₃ N ₃ O ₂	181...183	MeCN	26,3(Б)
VIIг	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₃	199...201	MeOH	32,7(Б)
VIIд	C ₁₃ H ₉ Cl ₄ N ₃ O ₂	211...213	CCl ₄	63,0(A), 66,0(Б)
VIIе	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂	201...202	MeCN	79,0(A), 58,0(Б), 80,0(В)
VIIж	C ₁₂ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₂	186...187	MeCN	66,0(A)
VIIз	C ₈ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₂	209...210	MeCN	70,4(Б)
VIIи	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₃	206...207	MeOH	25,3(Б)
VIIк	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₄ N ₃ O ₂	192...193	EtOH	75,0(A), 72,1(Б)
VIIIa	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂	143...145	*	56,7(A), 72,0(Б), 48,0(В)
VIIIб	C ₈ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₂	158...159	*	38,7(Б)
VIIIв	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O ₂	128...130	*	75,0(A), 97,0(Б), 80,0(В)
VIIIг	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₄ N ₃ O ₂	141...143	*	41,0(A), 25,0(Б)
IX	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂	226...227	EtOH	38,0(Г), 32,0(Д), 37,0(Е)

* O-замещенные производные VIIIa—г не кристаллизуют, так как они нестабильны.

амидоалкилирования 4-гидроксипиримидинов II и III. Так, в отличие от N-амидоалкилирования II → VII, для 2-алкил-4-гидроксипиримидинов характерно O-амидоалкилирование III → VIII, что, вероятно, связано с пространственным экранированием обоих нуклеофильных центров на атомах азота в соединениях III метильной или изопропильной группой. При длительном кипячении 4-гидрокси-2-метилпиримидина IIIa с амидом IVa в ацетонитриле в присутствии триэтиламина (метод Г) или с альдимином V (метод Д) имеет место C-амидоалкилирование с образованием продукта (IX). Вероятно, превращение IIIa → VIIIa, происходящее в мягких условиях, определяется кинетическим контролем, а превращение IIIa → IX, осуществляемое в условиях длительного нагрева, обусловлено термодинамическим контролем. Можно предположить, что и в последнем случае образуется продукт O-амидоалкилирования VIIIa, который в более жестких условиях в присутствии триэтиламина расщепляется, образуя N-(бензоил)трихлорацетальдимин — очень активный, амидоалкилирующий агент, способный взаимодействовать с метильной группой промежуточного мезомерного иона (X), что приводит к устойчивому продукту C-амидоалкилирования IX. Экспериментально доказано, что соединение IX действительно получается не только из 4-гидрокси-2-метилпиримидина (методы Г и Д), но и его O-замещенного производного VIIIa при кипячении с триэтиламином (метод Е). Интересно, что C-амидоалкилирование 4-гидрокси-6-метилпиримидина не проходит даже в жестких условиях.

В заключение укажем на эффективность применения спектроскопии ЯМР ¹³C для доказательства строения продуктов N- и O-амидоалкилирования гидроксипиримидинов, что использовано ранее для исследования структуры подобных соединений, полученных на основе 2-тиоурацила [2].

Таблица 2

Данные спектров ПМР соединений I—III, VI—IX

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.*					
	2-Н, с (4-Н, д)	5-Н	6-Н, д	СНН, д	NH—CO, д	Другие сигналы* ²
I	(8,24)	6,34 т	8,24	—	—	
IIa	8,20	6,31 д	7,90	—	—	
IIб	8,02	6,22 с	—	—	—	2,24 (3Н, с, CH ₃), 9,23 (1Н, с, NH)
IIIa	—	6,26 д	7,87	—	—	2,42 (3Н, с, CH ₃), 13,20 (1Н, уш. с, OH)
IIIб	—	6,07 с	—	—	—	1,23 [6Н, д, CH(CH ₃) ₂], 2,20 (3Н, с, CH ₃), 2,83 (1Н, ш, СН), 13,07 (1Н, с, OH)
VIa	(8,70)	6,63 т	8,72	* ³	9,75	
VIб	(8,65)	6,60 т	8,71	7,71	8,54	1,61 (9Н, с, 3CH ₃)
VIв	(8,25)	6,63 т	8,68	7,52	10,1 т	8,33 (1Н, д, CHO)
VIIa	8,57	6,39 д	7,85	7,97	9,44	
VIIe	8,15	6,25 с	—	6,69	9,56	2,25 (3Н, с, CH ₃)
VIII	8,13	6,25 с	—	6,60	9,51	2,23 (3Н, с, CH ₃), 7,19...7,23 (2Н, к, 3- и 4-Нфурил), 7,74 (1Н, д, 5-Нфурил)
VIIIк	8,15	6,27 с	—	6,69	9,60	2,26 (3Н, с, CH ₃)
VIIIв	—	6,46 с	—	6,80	7,96	1,26 [6Н, д, CH(CH ₃) ₂], 2,38 (3Н, с, CH ₃), 3,02 (1Н, м, СН)
IX	—	6,11 д	—	5,56 д, т	8,79	3,32 (2Н, д, CH ₂), 12,48 (1Н, с, OH)

* Спектры соединений IIa, VIa—в, IX получены в ДМСО-D₆, IIб, IIIa,б, VIIa,е,и,к, VIIIв — CDCl₃.

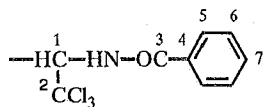
*² Ароматические протоны резонируют в области 7,36...7,87 м. д.

*³ Сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов.

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений II, III, VI—IX в ДМСО- D_6

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*											Другие сигналы
	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C'(1)	C'(2)	C'(3)	C'(4)	C'(5)	C'(6)	C'(7)	
IIб	148,23	164,32	112,93	165,91	—	—	—	—	—	—	—	23,59 (CH ₃)
IIIа	160,39	162,87	113,03	154,59	—	—	—	—	—	—	—	21,35 (CH ₃)
IIIб	166,61	166,29	110,30	167,38	—	—	—	—	—	—	—	20,54 и 24,22 (2CH ₃), 34,66 (CH)
VIа	145,28	154,57	104,55	168,06	68,44	98,54	167,46	128,52	128,18	128,26	132,56	
VIIк	148,74	159,71	112,22	167,07	65,69	98,90	164,47	138,06	129,13	130,64	131,60	23,36 (CH ₃)
VIIIа	160,29	162,87	113,0	154,40	81,56	102,93	167,33	133,78	127,97	128,34	132,94	21,23 (CH ₃)
VIIIв	174,47	167,45	104,21	169,60	81,99	99,63	167,37	133,44	128,33	128,63	132,43	21,32, 21,42, 23,66 (3CH ₃), 36,79 (CH)
IX	159,12	162,64	113,86	154,35	61,96	102,93	134,10	128,00	128,82	128,82	132,25	35,78 (CH ₂)

* Химические сдвиги атомов углерода C(2), C(4)—C(6) пиримидинового кольца и атомов углерода C'(1)—C'(7) амидоалкильной группы



Химический сдвиг α -углеродного атома амидоалкильного фрагмента в соединениях VI, VII составляет 65...70, а в соединениях VIII — 81...82 м. д., что позволяет надежно различать фрагменты N—CH—N и —O—CH—N. Строение продукта С-амидоалкилирования IX следует из рассмотрения спектра ПМР, в котором обнаружены дублетный сигнал протона метиленовой группы (3,32 м. д.) и сигнал протона метиновой группы (5,56 м. д.) в виде дублета триплетов, что обусловлено спин-спиновым взаимодействием с протонами групп CH₂- и NH-. При помощи спектров ПМР получены также дополнительные подтверждения строения соединений VI—VIII (см. табл. 2). Так, в спектре ПМР соединения VIIa наблюдается низкопольное смещение сигнала протона в положении 2 пиримидинового кольца ($\Delta\delta$ 0,37 м. д.) по сравнению с исходным соединением и нет смещения сигнала протона в положении 6 кольца, что доказывает замещение по атому N(3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Varian VXP-300 в DMSO-D₆ и CDCl₃, внутренний стандарт TMS.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на C, H, Cl, N соответствуют расчетным.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

1-(1-Бензоиламино-2,2,2-трихлорэтил)-2-оксопиримидин (VIa). А. К раствору 1,33 г (10 ммоль) гидрохлорида 2-гидроксипиримидина в 20 мл 4% NaOH при 0 °С и перемешивании добавляют по каплям раствор 2,87 г (10 ммоль) соединения IVa в 20 мл ацетона. Сразу же выпадает осадок, его отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют.

1-(1-Пивалоиламино-2,2,2-трихлорэтил)-2-оксопиримидин (VIб). Б. К суспензии 1,33 г (10 ммоль) гидрохлорида 2-гидроксипиримидина и 2,0 г (20 ммоль) триэтиламина в 20 мл абсолютного ацетонитрила добавляют по каплям при комнатной температуре и перемешивании раствор 2,67 г (10 ммоль) соединения IVб в 50 мл абсолютного ацетонитрила. Выделившийся продукт обрабатывают как VIa и кристаллизуют.

3-(1-Бензоиламино-2,2,2-трихлорэтил)-4-оксопиримидин (VIIa). В. К суспензии 0,48 г (5 ммоль) 4-гидроксипиримидина в 15 мл абсолютного ацетонитрила добавляют по каплям при комнатной температуре и перемешивании раствор 1,25 г (5 ммоль) N-(бензоил) трихлорацетальдимида в 15 мл абсолютного ацетонитрила. После добавления альдимида образуется раствор и через 5 мин выпадает осадок, который обрабатывают как VIa.

По описанным выше методикам синтезируют 1-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтил)-2-оксопиримидины VIa—г, 3-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтил)-4-оксопиримидины VIIa—к и 4-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтоксид)-2-алкилпиримидины VIIIa—г (см. табл. 1).

2-(2-Бензоиламино-3,3,3-трихлорпропил)-4-гидроксипиримидин (IX). Г. К суспензии 4,4 г (40 ммоль) соединения IIIa и 4 г (40 ммоль) триэтиламина в 40 мл абсолютного ацетонитрила добавляют при перемешивании раствор 11,4 г (40 ммоль) соединения IVa в 100 мл абсолютного ацетонитрила. Суспензию кипятят 20 ч до полного растворения. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Д. К суспензии 1,1 г (10 ммоль) соединения IIIa в 25 мл абсолютного ацетонитрила добавляют при перемешивании раствор 2,5 г (10 ммоль) N-(бензоил) трихлорацетальдимида в 25 мл абсолютного ацетонитрила. Суспензию кипятят 20 ч до растворения. Реакционная смесь сильно темнеет. При охлаждении выпадает осадок, его отфильтровывают и кристаллизуют.

Е. Суспензию 0,54 г (1,5 ммоль) соединения VIIIa и 0,15 г (1,5 ммоль) триэтиламина в 15 мл абсолютного ацетонитрила кипятят 20 ч. При этом образуется темно-коричневый раствор, который упаривают в вакууме и остаток кристаллизуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хутова Б. М., Ключко С. В., Приказчикова Л. П. // ХГС. — 1991. — № 4. — С. 512.
2. Ключко С. В., Хутова Б. М., Роженко А. Б., Романенко Е. А., Вдовенко С. И., Рыбченко Л. И., Приказчикова Л. П., Драч Б. С. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 95.