

Д. М. Антонов, Л. И. Беленький, А. А. Дудинов,
М. М. Краюшкин

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПОЛИГАЛОГЕНАЛКАНОВ К НЕПРЕДЕЛЬНЫМ СИСТЕМАМ

6*. ТРАНСФОРМАЦИИ *гем*-ТРИХЛОРЭТИЛЬНОЙ ГРУППЫ 2-МЕТИЛ-3-(2,2,2-ТРИХЛОРЭТИЛ)-4-*R*-АМИНОФУРО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ, ИЗОМЕРНЫХ ИМ СТРУКТУР И НЕКОТОРЫХ ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Исследованы условия дегидрохлорирования 2-метил-3-(2,2,2-трихлорэтил)-4-*R*-аминофуоро[2,3-*d*]пиримидинов, изомерных им структур и некоторых их предшественников. Показано, что дегидрохлорирование под действием этилата натрия легко протекает лишь для 2-метил-3-(2,2,2-трихлорэтил)-4-имино-5-*R*-2,3-дигидрофуоро[2,3-*d*]пиримидинов, которые с хорошими выходами превращаются в соответствующие 2,2-дихлорвинилзамещенные. Последние в условиях перегруппировки Димрота легко рециклизуются в 2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)-4-*R*-аминофуоро[2,3-*d*]пиримидины. Синтезированы и исследованы также некоторые замещенные фуоро[2,3-*d*]пиримидин-4-оны.

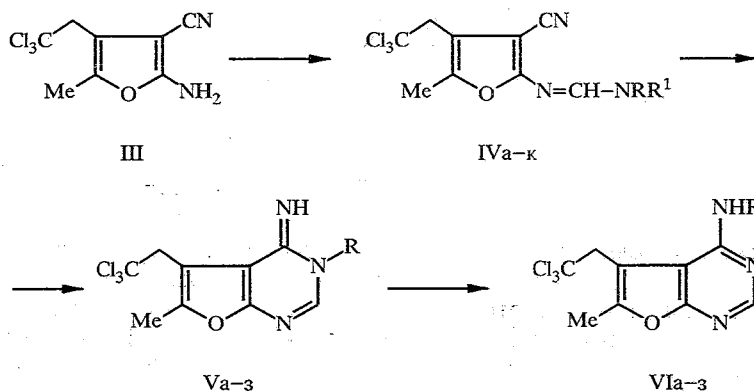
Авторы большинства статей, посвященных радикальному присоединению CCl_4 к непредельным соединениям, отмечают возможность и перспективность функционализации трихлорметильной группы получаемых соединений. Однако, как показывает изучение литературы, немногочисленные разработанные к началу 70-х годов методы так и не получили дальнейшего развития и практически не использовались. Известные пути функционализации рассматриваемых соединений (см. обзор [2]) и некоторые более поздние работы [3, 4]) основаны либо на гидролизе трихлорметильной или получаемой из нее при дегидрохлорировании дихлорметиленовой группы до карбоксильной группы, идущем в сильноокислых средах (концентрированная серная, азотная, хлорная кислоты, кислоты Льюиса), либо на окислении перекисью водорода или сопряженном окислительном хлорировании β,β -дихлорвинильных производных в кислых средах с выходом к α -хлоркарбовым кислотам и соответствующим аминокислотам. Дихлорвинильная группировка, легко образующаяся путем дегидрохлорирования *гем*-трихлорэтильной группы, представляет также самостоятельный интерес, так как встречается в большом числе биологически активных соединений.

Ранее нами были описаны превращения доступного 3,5,5,5-тетрахлорпентано-2 (I) — продукта присоединения CCl_4 к метилвинилкетону [5] — при взаимодействии с малодинитрилом через замещенный 4-окса-3-(2,2,2-трихлорэтил)-2-циановалеронитрил (II), приводящие к аминифуронитрилу (III) [6].

На основе аминонитрила III были последовательно получены фурилформамидины (IV) и изомерные фуропиримидины (V, VI) [6, 7].

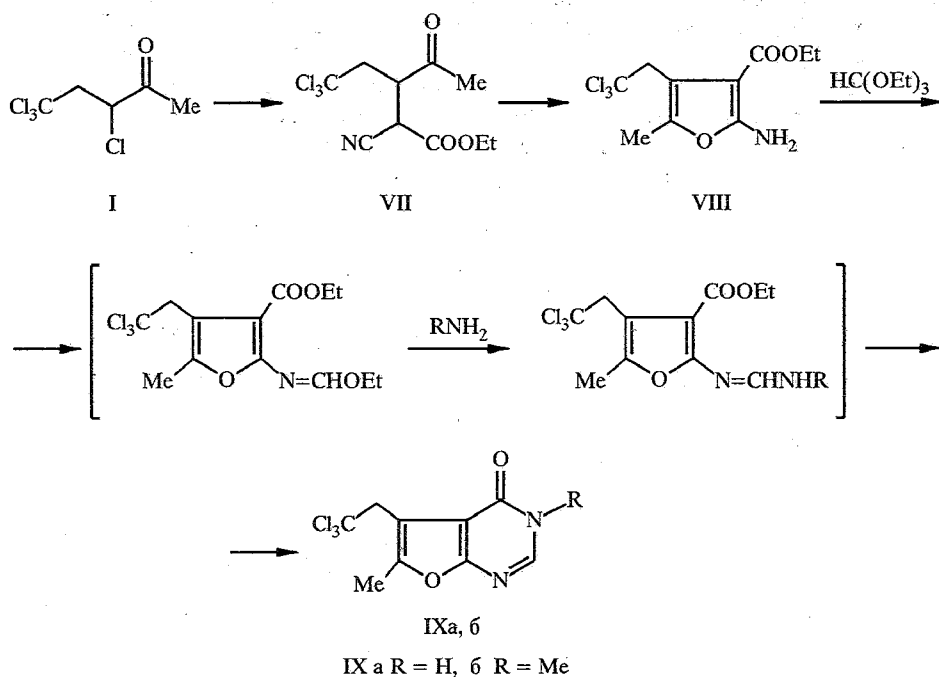
В данной работе исходя из кетона I без выделения промежуточного продукта его конденсации с циануксусным эфиром, кетонитрила (VII),

* Сообщение 5 см. [1].

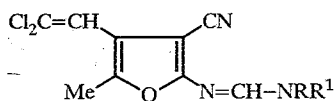


IV—VIa—3 а R = H, б R = Me, в R = *i*-Pr, г R = CH₂Ph, д R = *цикло*-C₆H₁₁, е R = Bu, ж R = *i*-Bu,
 з R = *p*-ClC₆H₄, IV и R = *t*-Bu; IVa—и R¹ = H, IVк R + R¹ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

получен замещенный эфир 2-аминофуран-3-карбоновой кислоты (VIII). Последний далее был превращен в оксофуоропиримидины (IX), а для соединений III—VI, VIII, IX предприняты попытки дегидрохлорирования их β,β-трихлорэтильных заместителей.



Замещенные аминфураны III, VIII получают в среде основания и не подвергаются дегидрохлорированию при кипячении в спиртовых растворах этилата натрия или едкого натра. Возможность дегидрохлорирования фурилформамидинов IV изучалась на примере соединений IVи и IVк, которые не претерпевают циклизации в условиях основного катализа. Даже при длительном их кипячении с этилатом натрия в спирте не удалось выделить соответствующие дихлорвинильные производные (Ха,б). Судя по спектру ПМР реакционной смеси, реакция все же идет, соотношение продукта X и исходного соединения составляет 1 : 2 для IVи и 1 : 3 для IVк.

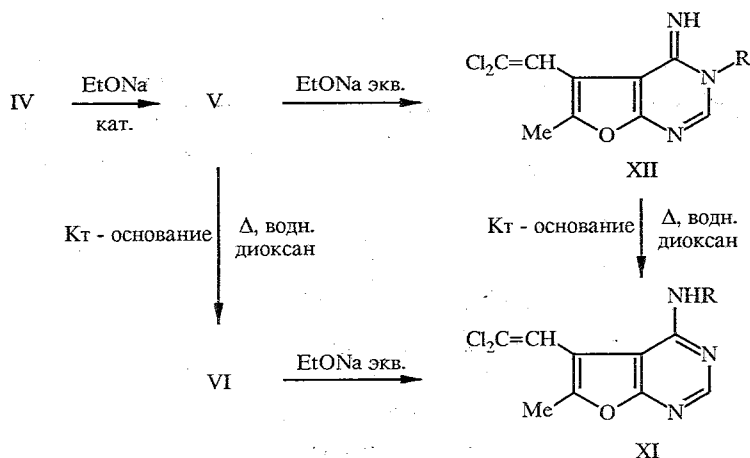


Xa, 6

X a R = *t*-Bu, R¹ = H; 6 R + R¹ = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-

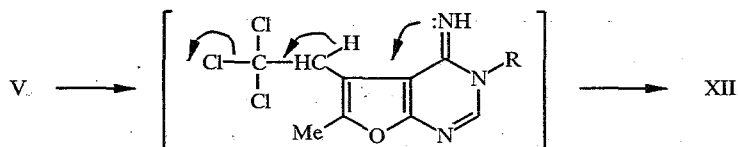
Жесткие условия требуются также для дегидрохлорирования фуропиримидинов VI. Длительное кипячение в растворе, содержащем эквимолярное количество этилата натрия или щелочи, приводит к смесям исходного фуропиримидина с его дихлорвинильным производным (XI), которые не удалось разделить. Для соединения VIa было показано, что частичное дегидрохлорирование идет при длительном кипячении в пиридине и при возгонке, однако даже при многократной возгонке в присутствии BaO реакция не проходит до конца. Соответствующее дихлорвинильное производное XIa (R = H) удалось получить при кипячении исходного аминифурунитрила в формамиде с последующей возгонкой (выход 10%), а также при нагревании соединения XIb (R = *i*-Pr) в концентрированной H₂SO₄.

В то же время фуропиримидинонимины строения V легко переводятся в соответствующие дихлорвинильные производные (XII) с хорошими выходами действием эквимолярного количества этилата натрия на холоду. Избыток основания или повышенная температура приводят также к продуктам VI, XI, возникающим в результате перегруппировки Димрота, которая в этих условиях идет заметно медленнее дегидрохлорирования. Наиболее удобным для препаративного получения соединений XI оказалось кипячение в водном диоксане фуропиримидинов XII, причем последние могут быть использованы без выделения из реакционной смеси.

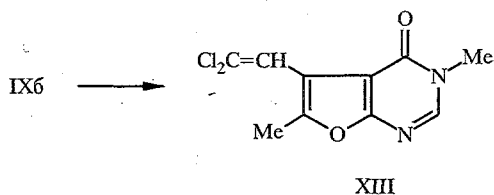


Для объяснения необычной легкости дегидрохлорирования трихлорэтильной группировки иминов V по сравнению с изомерными им амидинами IV и аминифурунитрилами VI рассмотрим следующие факторы. В присутствии этилата натрия соединения IV—VI могут находиться в равновесии со своей депротонированной по amino- или иминогруппе формой, причем структура соединений IV и VI допускает мезомерное распределение отрицательного заряда по всему гетероароматическому остатку. Для иминов V такая возможность отсутствует и заряд будет локализован на экзоциклическом азоте, что должно облегчать перенос протона с

метиленовой группы. В случае соединений V можно предположить также участие в реакции сильноосновной иминогруппы фуропиримидинового фрагмента, пространственная близость которой может способствовать отрыву метиленового протона:



Такая активация невозможна для формамидина IV и должна быть значительно меньше для аминифуropyrimидина VI. Те же факторы должны распространяться и на аминифурунитрил III. В случае оксофуropyrimидинов IX пониженная основность оксогруппы по сравнению с иминовой не способствует дегидрохлорированию, которое протекает не до конца (соотношение продукта дегидрохлорирования XIII и исходного IXб составляет 7 : 2).



ИК спектры дихлорвинилзамещенных соединений XI содержат характерные для пиримидинового фрагмента полосы поглощения в интервале 1584...1596 и 1488...1512, а соединений XII — интенсивную полосу экзациклической иминогруппы при 1630...1650 см^{-1} , которые обнаруживаются также в спектрах исходных аминов VI и иминов-V [7]. Соединения XI и XII имеют также полосы поглощения в областях 880...915 и 590...610 см^{-1} , являющиеся характеристическими для колебаний связи C—Cl дихлорвинильного фрагмента [8], однако в этих же областях имеются полосы поглощения трихлорметильной группы исходных соединений V и VI. Определенные сложности возникают также при отнесении полос в интервале 1610...1630 см^{-1} , так как кроме связи C=C дихлорвинильной группы соединения XI и XII содержат связи C=C и C=N гетероцикла. Таким образом, ИК спектры не могут быть использованы для однозначного подтверждения описанных структурных изменений. Строение полученных соединений было доказано спектрами ПМР (см. табл. 1), масс-спектрами (см. табл. 2) и подтверждено результатами элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на радиоспектрометре Bruker WM-250 (250 МГц) в ДМСО- D_6 . ИК спектры сняты на приборах Perkin-Elmer 577 и Spеcord M-80 в таблетках с KBr или в виде раствора в хлороформе. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT CH-6 с прямым вводом образца в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ, ток эмиссии 100 мкА.

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

Спектры ПМР дихлорвиниламещенных соединений XI—XIII
(в ДМСО-D₆)

Соединение	Химические сдвиги, м. д.				
	Cl ₂ C=CH	H в пиримидин. цикле	Me в фуран. цик- ле	NH	R
XIIб	7,31 с	8,03 с	2,25 с	6,70 уш.	Me: 3,35 д
XIIв	7,37 с	8,10 с	2,25 с	6,78 уш.	<i>i</i> -Pr: 5,20 уш. (1H), 1,37 д (6H), <i>J</i> = 6,7 Гц
XIIг	7,31 с	8,25 с	2,27 с	6,78 уш.	PhCH ₂ : 7,22...7,38 м (5H), 5,19 с (2H)
XIIд	7,45 с	8,17 с	2,40 с	7,10 уш.	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ : 4,8 т (1H), 1,60...1,90 м (4H); 1,15...1,40 м (6H)
XIIж	7,32 с	7,90 с	2,25 с	6,75 уш.	<i>i</i> -Bu: 3,75 д (2H), 2,10...2,25 м (1H), 0,85 д (6H), <i>J</i> = 7,5 Гц
XIа	7,34 с	8,13 с	2,32 с	7,10 уш. (2H)	Me: 2,94 д, <i>J</i> = 6,0 Гц
XIб	7,30 с	8,23 с	2,30 с	6,92 кв	<i>i</i> -Pr: 4,35 м (1H), 2,21 д (6H), <i>J</i> = 6,5 Гц
XIв	7,47 с	8,20 с	2,30 с	6,25 д	PhCH ₂ : 4,72 д (2H), <i>J</i> = -6,0 Гц, 7,18...7,33 м (5H)
XIг	7,38 с	8,20 с	2,33 с	7,50 т	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ : 4,05 уш. (1H), 1,87...1,97 м (4H), 1,58...1,80 м (4H), 1,15...1,42 м (2H)
XIд	7,50 с	8,20 с	2,30 с	6,23 д	Bu: 3,8 м (2H), 1,50...1,62 (2H), 1,27...1,40 м (2H), 0,92 уш. т, <i>J</i> = 7 Гц
XIе	7,33 с	8,20 с	2,31 с	6,87 т	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ : 7,37...7,70 д. д
XIз	7,42 с	8,38 с	2,40 с	8,78 с	Me: 3,48 с (3H)
XIII	7,05 с	8,39 с	2,32 с	—	

Таблица 2

Характеристики соединений IX, XI—XIII

Соединение	Брутто-формула	M ⁺	T _{пл.} °C	Выход, %
IXа	C ₉ H ₇ Cl ₃ N ₂ O ₂	279	238...239	76
IXб	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂	284	200...202	85
XIа	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₃ O	243	225...226	73* ²
XIб	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	257	157...160	87
XIв	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	283	158...160	97
XIг	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	333	131...133	95
XIд	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O	325	115...117	62
XIе	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	299	98...99	80
XIз	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O	353	155...156	20
XIIб	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	257	152...153	90
XIIв	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	283	105...108	56
XIIг	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	333	149...150	81
XIIд	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O	325	148...150	36
XIIж	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	299	109...110	40
XIII	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	258	180...184	32

* Величины M⁺ соответствуют изотопу ³⁵Cl.*² Приведен выход по методике Б, по методике А он составляет 10%.

Этиловый эфир 2-амино-5-метил-4-(2,2,2-трихлорэтил)фуран-3-карбоновой кислоты (VIII, $C_{10}H_{12}Cl_3NO_3$). Растворяют 1,05 г натрия в 10 мл абс. спирта, добавляют 5,1 г этилового эфира циануксусной кислоты и нагревают до растворения натриевого производного. К теплому раствору добавляют при перемешивании 10 г хлоркетона I, выдерживают при 70 °С до завершения реакции (ТСХ на Силуфол, элюент — смесь этилацетата с гексаном, 1 : 3, R_f продукта 0,64). Эфир VIII высаживают водой, отфильтровывают, перекристаллизовывают из водного этанола. $T_{пл}$ 82...84 °С. Выход 8,82 г (65,7%).

2-Метил-3-(2,2,2-трихлорэтил)фуро[2,3-*d*]пиримидин-4 (IXа). Эфир VIII кипятят 4...5 ч в избытке ортомуравьиного эфира, окончание реакции определяют по ТСХ (силуфол, этилацетат—гексан, 1 : 3, R_f исходного соединения 0,5, продукта реакции — 0,8). Далее реакционную смесь упаривают, остаток (темно-коричневое масло), содержащий промежуточный иминоэфир, без дополнительной очистки растворяют в эфире и в раствор пропускают ток аммиака. Выпадает осадок N^1 -[5-метил-4-(2,2,2-трихлорэтил)-3-этоксикарбонил-2-фурил]- N^2 -формамидина, который отфильтровывают, $T_{пл}$ 131...132 °С (из спирта). Спектр ПМР: 7,90 (1H, д. д, $CH_{амидин}$), 7,62 (1H, д. д, NH), 7,38 (1H, д. д, $J = 14,5, \sim 2,5$ Гц, NH), 4,11 (2H, с, CH_2), 4,08 (2H, кв, OCH_2), 2,22 (3H, с, Me_{Ar}), 1,20 (3H, т, $J_{CH_2,CH_3} = 7$ Гц, CH_2CH_3). Выход 70%.

В результате действия на указанный формамидин эквимолярного количества этилата натрия в абс. спирте (~20 °С, 10...15 ч), последующего высаживания водой и перекристаллизации из водного спирта получают пиримидин IXа. ИК спектр: 3500, 2900 (NH), 1670, 1554 cm^{-1} (C=O, C=N). Спектр ПМР: 12,5 (1H, уш., NH), 8,08 (1H, с, CH_{Ar}), 4,20 (2H, с, CH_2), 2,45 (3H, с, Me).

2,5-Диметил-3-(2,2,2-трихлорэтил)фуро[2,3-*d*]пиримидин-4 (IXб). Соединение IXб получено подобно IXа с тем отличием, что к эфирному раствору иминоэфира добавляют двойное мольное количество метиламина и оставляют на 8...10 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок перекристаллизовывают из водного спирта. ИК спектр: 1700, 1680, 1532 cm^{-1} (C=O, C=N).

4-Имино-2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)-5-*R*-4,5-дигидрофуро-[2,3-*d*]пиримидины (XIIб—д,з). К раствору соответствующего соединения V в минимальном количестве абс. этанола добавляют эквимолярное количество этилата натрия. Реакционную смесь оставляют на ночь при 4 °С. Окончание реакции контролируют методом ТСХ (элюент этилацетат). Продукт высаживают и промывают водой, перекристаллизовывают из водного метанола.

4-*R*-Амино-2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)фуро[2,3-*d*]пиримидины (XIб—д). Водно-диоксанный раствор соединения XII или выдержанный 10 ч при комнатной температуре раствор соответствующего соединения V с эквимолярным количеством этилата натрия в абс. этаноле, разбавленный двойным объемом водного диоксана, кипятят в течение 20 ч. Продукт высаживают водой, перекристаллизовывают из водного метанола или диоксана.

2-Метил-4-(*n*-хлоранилино)-3-(2,2-дихлорвинил)фуро-[2,3-*d*]пиримидин (XIж). Раствор амидина IV с небольшим избытком этилата натрия оставляют стоять в течение 5 дней при комнатной температуре. Выпадает осадок продукта, дополнительное количество которого можно высадить водой.

4-Амино-2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)фуро[2,3-*d*]пиримидин (XIа). А. Аминотриил III кипятят в течение 20 ч в формамиде в присутствии каталитического количества уксусного ангидрида. После упаривания и возгонки смолообразного остатка выделяют продукт XIа.

Б. 4-Изопропиламино-2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)фуро[2,3-*d*]пиримидин XIв выдерживают при ~100 ° в течение 12 ч в 93% серной кислоте. Разбавляют водой, нейтрализуют 10% водным раствором NaOH, при этом выпадает кристаллический осадок соединения XIа, выход 60%, экстракцией фильтрата хлороформом можно выделить дополнительно ~20% продукта XIа.

В. Кипячение аминифуропиримидина VIа в пиридине приводит к смеси исходного соединения и продукта дегидрохлорирования XIа в соотношении 2 : 1. Многократная возгонка амина VIа в присутствии BaO или CaO позволяет получить лишь смесь тех же соединений с соотношением VIа : XIа = 1 : 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дудинов А. А., Белецкий Л. И., Краюшкин М. М. // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1120.
2. Несмеянов А. Н., Фрейдлина Р. Х., Захаркин Л. И. // Усп. химии. — 1956. — Т. 25. — С. 665. Quart. Rev. — 1956. — Vol. 10. — P. 330.
3. Nakano T., Arai H., Matsumoto H., Nagai Y. // Org. Prep. Proced. Int. — 1978. — Vol. 10, N 2. — P. 35.

4. Гарибян В. А., Шахназарян Г. М., Саакян Л. А., Восканян Л. А., Дангян М. Т. // Арм. хим. журн. — 1966. — Т. 19. — С. 814.
5. Sasson Y., Rempel G. // Synthesis. — 1975. — N 5. — P. 448.
6. Антонов Д. М., Бельский Л. И., Богданов В. С., Дудинов А. А., Краюшкин М. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Уграк Б. И. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1451.
7. Бельский Л. И., Антонов Д. М., Дудинов А. А., Лубуж Е. Д., Краюшкин М. М. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 124.
8. Гасанов Р. Г. // Сб. Оптика и спектроскопия. — Л.: Наука, 1967. — Т. 3. — С. 76.

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

Поступило в редакцию 03.03.94