

А. С. Шестаков*, И. С. Бушмаринов^а, О. Е. Сидоренко,
А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. Ю. Антипин^а

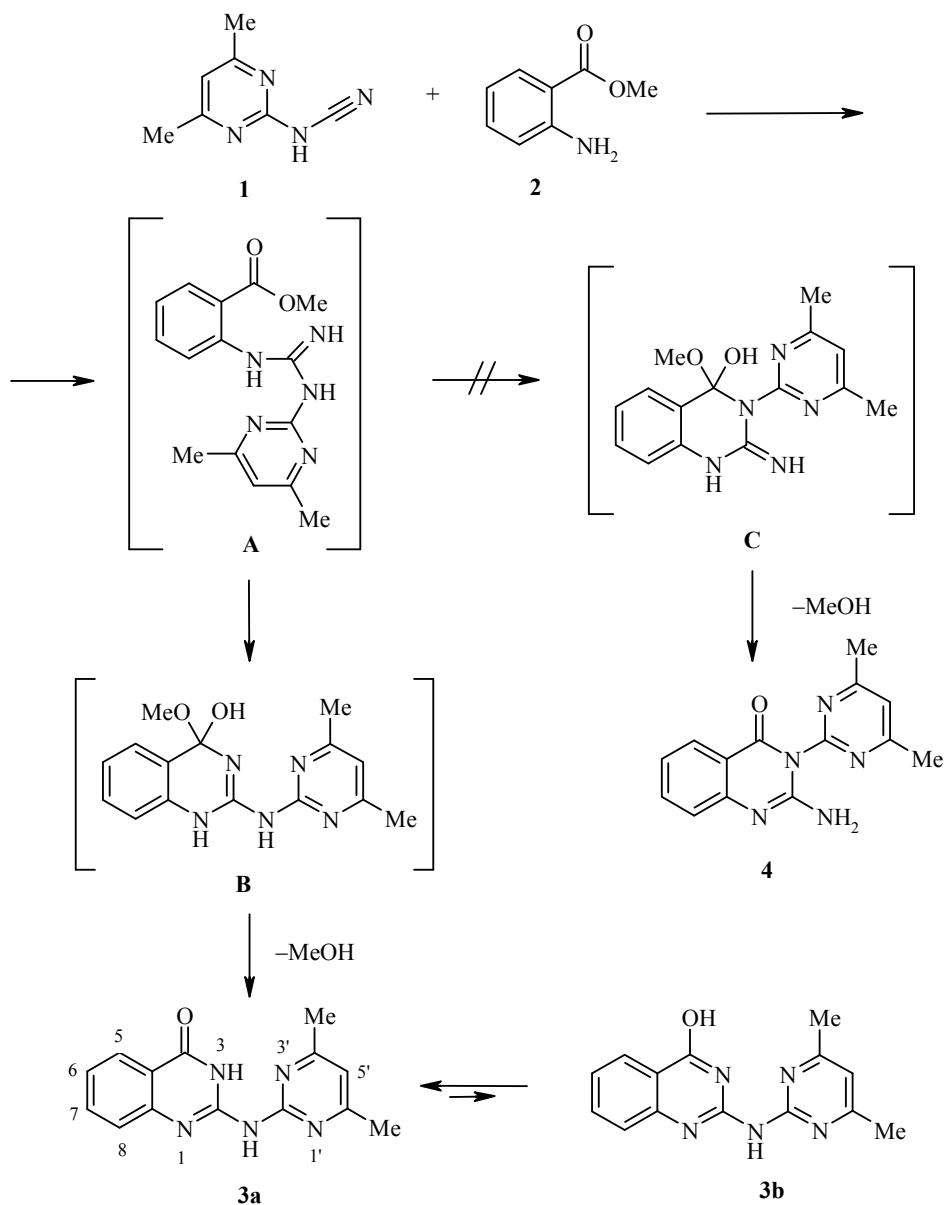
СТРУКТУРА ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТИЛАНТРАНИЛАТА
С N-(4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ)ЦИАНАМИДОМ

Взаимодействие метилантранилата с N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидом, согласно квантовохимическим расчетам, данным РСА и спектральным характеристикам образующегося продукта, приводит исключительно к 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-ону, а не к его изомеру – 2-амино-3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)хиназолин-4(3H)-ону.

Ключевые слова: 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-он, N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамид, метилантранилат, РСА, циклизация, ВЗЛР 6-31G*.

Одним из способов получения аннелированных 2-аминопиримидинов является взаимодействие цианамидов $RNHC\equiv N$ с ароматическими *o*-аминокарбонильными соединениями, например производными бензола $o-R'CO_6H_4NH_2$. На первой стадии образуется гуанидин $o-R'CO_6H_4N(1)HC(=N(2)H)N(3)HR$ (см., например [1, 2]), претерпевающий внутримолекулярную циклизацию, в которой возможно альтернативное участие атомов N(2) и N(3). Так, первая же попытка получения производных 2-аминохиназолин-4(3H)-она с использованием метилантранилата и различных алкил- и арилцианамидов [3] показала, что образуются как производные 3-замещённого 2-аминохиназолин-4(3H)-она, так и замещённого по 2-аминогруппе хиназолин-4(3H)-она. Несмотря на большое число изученных примеров закономерности рассматриваемой реакции остаются невыясненными. Настоящая работа посвящена выяснению направленности циклизации гуанидина **A**, образующегося при взаимодействии доступного (4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамиды (**1**) [4] с метилантранилатом (**2**) (см. схему).

Анализ возможных путей превращения интермедиата **A** с использованием квантово-химических расчётов показал, что наиболее вероятно образование структуры **B**: энергия её образования (24.433 кДж/моль) более чем в три раза ниже энергии образования другой возможной структуры **C** (80.434 кДж/моль). В свою очередь, энергия образующегося из интермедиата **B** хиназолинона **3a** на 68.200 кДж/моль ниже энергии изомерного ему соединения **4** – продукта превращения интермедиата **C** и на 95.032 кДж/моль ниже энергии хиназолинола **3b**. Таким образом, образование именно 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-она **3a** выгодно и кинетически, и термодинамически.



Результаты расчетов были подтверждены спектральными характеристиками продукта, полученного нами, как описано ранее [5], из циан-амида **1** и метилантранилата (**2**), которому первоначально была приписана структура 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4-ола (**3b**). Интенсивные полосы поглощения 1660 и 1640 cm^{-1} соответствуют валентным колебаниям связей C=O и C=N в структуре хиназолинона. Наличие индивидуальной полосы поглощения 3400 cm^{-1} в ИК спектре характерно именно для амидной, а не аминогруппы. Два уширенных сигнала (при 10.49 и 13.31 м. д.) в спектре ЯМР ^1H могут быть отнесены к двум магнитно неэквивалентным протонам при атомах азота в структуре **3a**. Окончательное подтверждение структура **3a** получила на основании данных PCA (рис. 1).

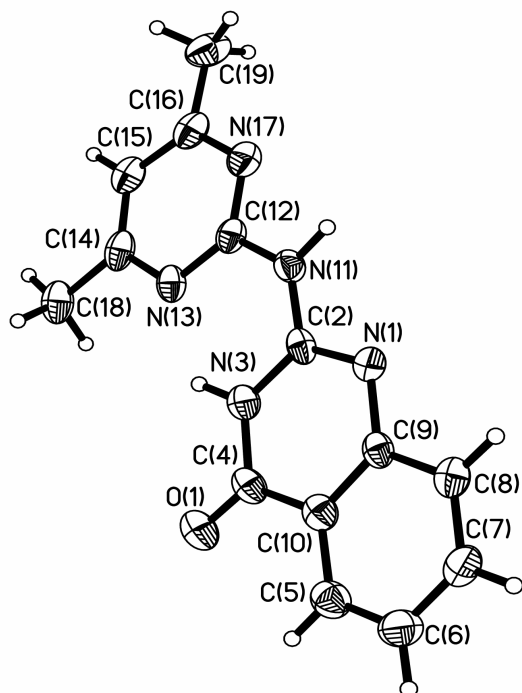


Рис. 1. Общий вид молекулы 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-она (**3a**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний

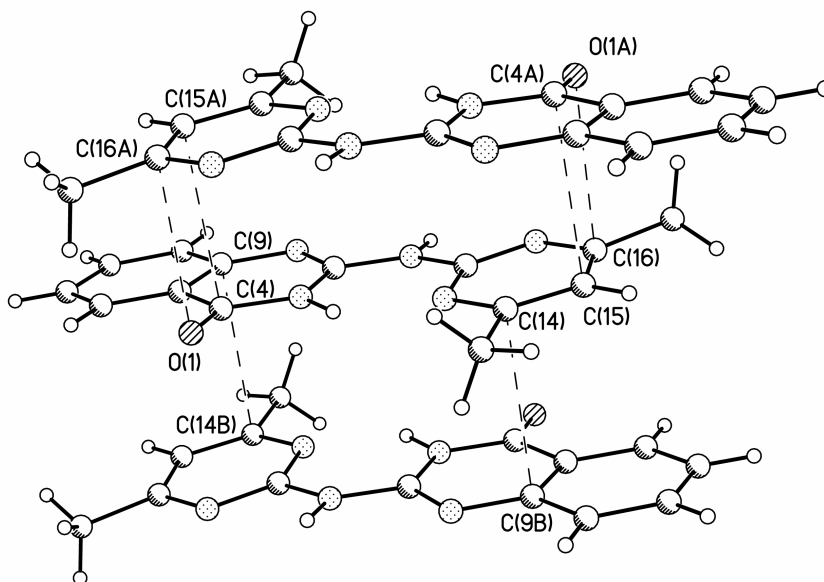


Рис. 2. O...π- и π-π взаимодействия в стопках молекул соединения **3a**

Т а б л и ц а 1

Основные длины связей (*l*) в молекуле соединения **3a**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O(1)–C(4)	1.223(3)	N(11)–C(12)	1.390(4)
N(1)–C(2)	1.304(4)	N(13)–C(12)	1.336(4)
N(1)–C(9)	1.389(4)	N(13)–C(14)	1.360(4)
N(3)–C(2)	1.369(4)	N(17)–C(12)	1.334(4)
N(3)–C(4)	1.375(4)	N(17)–C(16)	1.336(4)
N(11)–C(2)	1.371(4)		

Структура соединения **3a** очень близка к планарной: среднеквадратичное отклонение неводородных атомов от средней плоскости составляет 0.0826 Å, а максимальное (для атома C(19)) – 0.209(3) Å. Угол разворота плоскостей циклов пиримидинового и хиназолонового фрагментов составляет 4.8(1)°. Циклы дополнительно связаны внутримолекулярной водородной связью N(3)–H(3)···N(13) (N···N 2.63 Å, N–H···N 134(3)°). В кристалле также можно выделить димеры, образованные за счёт межмолекулярных водородных связей N(11)–H(11)···N(1) (N···N 3.070(4) Å, N–H···N 177(3)°), которые связывают между собой стопки молекул в кристалле, сформированные в направлении кристаллографической оси *b* за счёт взаимодействий C(4)···C(15) (3.249(5) Å) и C(9)···C(14) (3.346(5) Å) в стопках молекул, а также O···π-взаимодействия O(1)···C(16) (3.099(4) Å) между пиримидиновым и хиназолоновым фрагментами (рис. 2).

Т а б л и ц а 2

Основные валентные углы (ω) в молекуле соединения **3a**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)–N(1)–C(9)	115.5(3)	N(1)–C(9)–C(10)	123.8(3)
C(2)–N(3)–C(4)	123.8(3)	N(1)–C(9)–C(8)	118.6(3)
C(2)–N(11)–C(12)	129.0(3)	C(9)–C(10)–C(4)	118.4(3)
C(12)–N(13)–C(14)	115.9(3)	N(17)–C(12)–N(13)	127.7(3)
C(12)–N(17)–C(16)	115.6(3)	N(17)–C(12)–N(11)	113.2(3)
N(1)–C(2)–N(3)	124.4(3)	N(13)–C(12)–N(11)	119.0(3)
N(1)–C(2)–N(11)	118.1(3)	N(13)–C(14)–C(15)	120.2(3)
N(3)–C(2)–N(11)	117.5(3)	N(13)–C(14)–C(18)	115.5(3)
O(1)–C(4)–N(3)	120.1(3)	N(17)–C(16)–C(15)	121.2(3)
O(1)–C(4)–C(10)	125.9(3)	N(17)–C(16)–C(19)	115.9(3)
N(3)–C(4)–C(10)	114.0(3)		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр получали на приборе Specord IR-75 (таблетки KBr). Спектр ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) при 20 °С в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Квантово-химические расчёты проводили с использованием комплекса программ GAUSSIAN 03 [6]. Расчёты проводили по методу функционала плотности, с использованием функционала B3LYP, полную оптимизацию геометрии молекулы и расчёт электронной структуры – в базисе 6-31G*.

2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-он (3a). К смеси 1.48 г (10 ммоль) цианамида **1** и 1.51 г (10 ммоль) метилантранилата (**2**) в 20 мл 2-пропанола прибавляют по каплям 0.92 мл конц. HCl, реакционную смесь кипятят 2 ч, затем обрабатывают раствором 0.56 г KOH в 200 мл H₂O. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диметилацетамида. Получают 1.79 г (67%) бесцветного продукта **3a** с т. пл. 238 °С (т. пл. 239 °С [5]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400 (NH амид), 3020 (NH), 1660, 1640. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (6H, с, 4'- и 6'-CH₃); 6.83 (1H, с, H-5'); 7.24 (1H, м, H-6); 7.41 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.63 (1H, м, H-7); 8.03 (1H, д, $J = 7.7$, H-5); 10.49 (1H, уш. с, NH); 13.31 (1H, уш. с, N(3)H). Найдено, %: С 63.08; Н 4.78; N 26.27. С₁₄H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 62.91; Н 4.90; N 26.20.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы аминокхиназолинона **3a** моноклинные (диметилацетамид), при -153 °С: $a = 26.109(11)$, $b = 7.123(3)$, $c = 14.038(6)$ Å, $\beta = 101.252(8)^\circ$, $V = 2560.6(19)$ Å³, $M_r = 267.29$, $Z = 8$, пространственная группа $C 2/c$, $d_{\text{расч}} = 1.387$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.094$ мм⁻¹, $F(000) = 1120$. Интенсивности 10612 отражений (2502 независимых, $R_{\text{int}} = 0.0950$) измерены на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073$ Å, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} < 52^\circ$) и использованы в дальнейшем уточнении.

Структура расшифрована прямым методом и последовательными синтезами электронной плотности. Расчёты проведены с помощью комплекса программ SHELXTL 5.10 [7]. Положения атомов водорода выявлены из разностных фурье-синтезов. Уточнение проведено по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода уточнены в изотропном приближении, связанные с атомами углерода — в модели "наездника". Окончательное значение факторов недоверности для структуры соединения **3a**: $R_1 = 0.0632$ (рассчитано по F_{hkl} для 1354 отражений с $I > 2\sigma(I)$), $wR_2 = 0.1999$ (рассчитано по F^2_{hkl} для всех 2502 отражений), число уточняемых параметров 190, $\text{Goof} = 1.003$. Основные межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. H. Maguire, R. L. McKee, *J. Org. Chem.*, **39**, 3434 (1974).
2. X. С. Шихалиев, А. С. Шестаков, С. М. Медведева, Н. В. Гусакова, *Изв. АН. Сер. хим.*, 164 (2008).
3. R. J. Grout, M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.*, 3540 (1960).
4. Д. Д. Некрасов, *XTC*, 1283 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1107 (2004)].
5. X. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский, А. С. Шестаков, А. В. Фалалеев, *ЖОХ*, **73**, 1216 (2003).
6. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, Jr., J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega,

G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Paghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komafomi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Faanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision C. 02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

7. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Воронежский государственный
университет, пл. Университетская, 1,
Воронеж 394006, Россия
e-mail: schas@vmail.ru

Поступило 21.09.2010
После доработки 12.01.2011

^aИнститут элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия