

Д. В. Беседин, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский

ПУРИНЫ, ПИРИМИДИНЫ И КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ НА ИХ ОСНОВЕ

18*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N₍₂₎-ОКСИДА 6,8-ДИМЕТИЛПИРИМИДО- [4,5-с]ПИРИДАЗИН-5,7(6Н,8Н)-ДИОНА С АЛКИЛАМИНАМИ

N₍₂₎-Оксид 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона (**2**) при кипячении с пиперидином и морфолином образует с умеренным выходом 3-пиперидино- и 3-морфолино-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы (**3a,b**). Взаимодействие N-оксида **2** с аммиаком и алкиламинами в присутствии окислителя приводит к образованию смеси 3-аминопроизводных **2** и соответствующих им дезоксидированных продуктов **3**. Последние получены также независимо путем нагревания 3-хлор-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с алкиламинами в бутаноле.

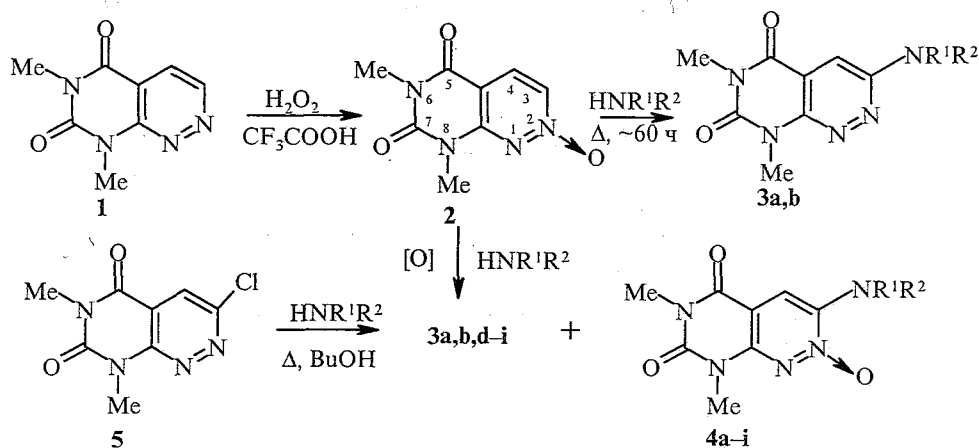
Ключевые слова: азин-N-оксиды, 3-алкиламино-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]-пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы, 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион, нуклеофильное замещение, окислительное аминирование.

Недавно нами было показано, что 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион (**1**) образует при действии первичных алкиламинов или аммиака в присутствии окислителя соответствующие 4-аминопроизводные [2]. В случае вторичных аминов окислительное аминирование протекает трудно и приводит к образованию только 3-аминопроизводных с низким выходом [2]. Мы предположили, что выход последних может быть увеличен, если взять в качестве исходного соединения N₍₂₎-оксид 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона (**2**), поскольку квантово-химический расчет (метод MOX) показывает, что в его молекуле положительный заряд на атоме C₍₃₎ (+0.252) значительно выше, чем на атоме C₍₄₎ (+0.094). Исследованию этого вопроса и посвящена настоящая статья.

Мы нашли, что N-оксид **2** не реагирует с алкиламинами при комнатной температуре. В то же время, при длительном кипячении (55–66 °C) соединения **2** в избытке пиперидина и морфолина были выделены 3-пиперидино- и 3-морфолино-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы (**3a,b**) с выходом 42 и 36% соответственно. Известно, что нуклеофильное замещение атома водорода в азин-N-оксидах ускоряется при добавлении окислителя [3], причем в этом случае возможно сохранение N-оксидной функции [4–6]. Взаимодействие N-оксида **2** с алкиламинами в присутствии окислителя (KMnO₄, AgPy₂MnO₄) протекает неоднозначно, приводя к образованию трудноразделимой смеси 3-аминопроизводных **3** и **4** (суммарный выход 50–68%). В спектрах ЯМР ¹H полученных смесей присутствует двойной набор сигналов разной интенсивности, каждый из которых соответствует

* Сообщение 17 см. [1].

продукту замещения атома водорода в положении 3 на алкиламиногруппу. С помощью колоночной хроматографии и дробной кристаллизации из четыреххлористого углерода удалось выделить менее растворимые N-оксиды **4a,c-e,g-i** в индивидуальном виде. Дезоксидированные амины **3** выделить в чистом виде не удалось, однако соединения **3a,b,d-i** были получены встречным синтезом из 3-хлор-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]-пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона (**5**) нагреванием его с алкиламинами в бутаноле (выход 50–77%). Физико-химические характеристики соединений **3** и **4** представлены в табл. 1, 2.



3,4 a NR^1R^2 = пиперидино, **b** NR^1R^2 = морфолино, **c** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, **d** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
e $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **f** $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **g** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; **h** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **i** $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}$

Амины **3** — ярко-желтые вещества (λ_{max} 400–430 нм), в спектрах ЯМР ^1H которых синглет ароматического протона 4-Н находится в области 7.28–7.60 м. д. Протон NH алкиламиногрупп в соединениях **3d-h** проявляется в виде уширенного сигнала при 4.79–6.12 м. д. Особенностью спектров ЯМР ^1H N-оксидов **4** в сравнении со спектрами аминов **3** является небольшое сильнополюное смещение сигнала группы 8-Me (~0.2 м. д.)*, в то время как протон NH проявляется на 3–4 м. д. в более слабом поле. Вероятно, это обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода N-оксидной группы и атомом водорода алкиламиногруппы. В пользу этого свидетельствует и отсутствие окраски у N-оксидов **4c-g** (λ_{max} 340–360 нм), в молекулах которых аминогруппа оказывается выведенной из сопряжения с гетероароматическим кольцом. Следует также отметить, что УФ спектры аминов **4c-g** содержат дополнительный максимум поглощения при ~320 нм, характерный для гетероароматических N-оксидов*² [7].

* Такое же смещение наблюдается и в спектре N-оксида **2** по сравнению со спектром соединения **1**.

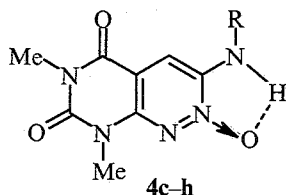
*² Дополнительная полоса поглощения при 280 нм наблюдается и в УФ спектре N-оксида **2** по сравнению со спектром соединения **1**.

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Т. пл., °С	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц					ИК спектр, ν , cm^{-1}			УФ спектр (метанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)
		8-Me	6-Me	4-H	NH	NR 1 R 2	кольцо	CO	NH	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3a	156–159	3.49	3.81	7.60	—	1.71 (6H, м, β - и γ - CH_2 пиперидино), 3.70 (4H, м, α - CH_2 пиперидино)	1443 1460 1479	1665 1713	—	252 плечо (4.33) 273 (4.38) 421 (3.26)
3b	211–214	3.46	3.78	7.60	—	3.62 (4H, т, $J=5.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.86 (4H, т, $J=5.2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$)	1442 1476	1669 1714		218 (4.58) 240 плечо (4.20) 425 (3.76)
3d	226–228	3.46	3.77	7.34	4.92 д $J=4.51$	3.08 (3H, д, $J=5.14$, NHMe)	1473 1529 1655	1675 1714	3380	252 (4.31) 265 плечо (4.17) 420 (3.31)
3e	211–213	3.45	3.60	7.55	6.12	1.35 (3H, т, $J=7.33$, C-Me), 3.27 (2H, м, NH-CH_2)	1470 1525 1655	1671 1710	3385	251 (4.18) 268 плечо (4.06) 420 (3.46)
3f	161–162	3.45	3.76	7.33	5.04 т $J=5.36$	1.00 (3H, т, $J=7.33$, C-Me), 1.70 (2H, м, C- CH_2) 3.4 (2H, м, N- CH_2)	1466 1521 1654	1668 1709	3396	250 (4.35) 265 плечо (4.29) 423 (3.36)
3g	210–211	3.45	3.76	7.28	4.79 д $J=7.74$	1.38 (4H, м), 1.61 (2H, м), 1.77 (2H, м), 1.97 (2H, м), 3.31 (1H, м, NH-CH циклогексил)	1444 1466 1518	1663 1709	3398	249 (4.39) 263 плечо (4.31)
3h	249–250	3.41 3.25*	3.76 3.55	7.37 7.43	5.33 т $J=5.72$ 7.60 т $J=5.68$	4.65 (2H, т, $J=5.72$, NH-CH_2) 7.26–7.36 (5H, м, C_6H_5) 4.64 (2H, т, NH-CH_2 , $J=5.68$), 7.23–7.38 (5H, м, C_6H_5)	1452 1476 1518	1662 1712	3389	245 (4.66) 264 плечо (4.56) 404 (3.59)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3i	158-160	3.50	3.77	7.60	—	3.21 (6H, с, NMe ₂)	1600	1660 1700	—	249 (4.11) 269 плечо (4.12) 423 (3.14)
4a	172-175 разл.	3.44	3.60	7.80	—	1.65 (2H, м, γ-CH ₂ пиперидино), 1.75 (4H, м, β-CH ₂), 3.19 (4H, м, α-CH ₂)	1620	1675 1725	—	233 (4.22) 287 (4.20) 430 (3.61)
4c	310-312 разл.	3.39	3.58	7.52			1620	1665 1720	3200 3260	249 (4.30) 317 (4.24)
4d	294-296 разл.	3.24* 3.38	3.37 3.57	7.64 7.58	8.05 9.01	2.99 (3H, д, J = 5.25, NHMe)	1610	1670 1720	3390 3320	340 плечо (3.74) 250 (4.30) 319 (3.85) 360 (3.57)
4e	222-224 разл.	3.37	3.54	7.60	9.00	1.32 (3H, т, J = 7.32, C-Me), 3.27 (2H, м, NH-CH ₂)	1600	1675 1720	3315	250 (4.30) 320 (3.90) 360 (3.65)
4g	242-245 разл.	3.20* 3.37	3.33 3.56	7.32 7.60	8.96 9.13 д J=7.32	1.16 (3H, т, J = 7.04, C-Me), 3.33 (2H, м, NH-CH ₂) 1.38 (4H, м), 1.61 (2H, м), 1.76 (2H, м), 1.97 (2H, м), 3.31 (1H, м, NH-CH циклогексил)	1590 1635	1655 1710	3290 3330	250(4.14) 325 (3.59) 360 (3.42)
4h	151-152 разл.	3.20*	3.37	7.43	7.96	4.57 (2H, т, J = 6.59, NH-CH ₂), 7.2-7.35 (5H, м, C ₆ H ₅)	1600 1625	1665 1715	3270 3325	230 (4.54) 276 (4.42) 450 (3.70)
4i	165-168 разл.	3.44	3.60	7.80	—	2.97 (6H, с, NMe ₂)	1620	1674 1714	—	233 (3.86) 285 (4.05) 436 (2.35)

* Для раствора в ДМСО-d₆.



Соединения **4a,i**, содержащие остатки вторичных аминов, — ярко-желтые вещества с λ_{\max} 430–436 нм.

На основании полученных данных нам удалось отнести сигналы в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей и прийти к заключению, что в большинстве случаев преобладающим продуктом реакции окислительного аминирования соединения **2** являются 3-аминопроизводные **4** с сохраненной N-оксидной функцией. Причем соотношение компонентов смеси **3** : **4** (в %) следующее: **a** 37:63, **b** 40:60, **c** 0:100, **d** 61:39, **e** 33:67, **f** 13:87, **g** 25:75, **h** 37:63, **i** 0:100.

Таблица 2

Результаты элементного анализа полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %		
		C	N	H
3a	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>56.5</u>	<u>6.3</u>	<u>25.6</u>
		56.7	6.2	25.5
3b	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>52.2</u>	<u>5.4</u>	<u>25.1</u>
		52.0	5.4	25.3
3d	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₂	<u>48.7</u>	<u>5.3</u>	<u>31.8</u>
		48.9	5.0	31.7
3e	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>51.0</u>	<u>5.2</u>	<u>30.0</u>
		51.1	5.5	29.8
3f	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>53.2</u>	<u>5.9</u>	<u>28.3</u>
		53.0	6.0	28.1
3g	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	<u>58.0</u>	<u>6.6</u>	<u>24.2</u>
		58.1	6.6	24.2
3h	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>60.8</u>	<u>5.4</u>	<u>23.8</u>
		60.6	5.1	23.6
3i	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>51.3</u>	<u>5.3</u>	<u>29.7</u>
		51.1	5.5	29.8
4a	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>53.8</u>	<u>5.7</u>	<u>24.3</u>
		53.6	5.8	24.1
4c	C ₈ H ₉ N ₅ O ₃	<u>43.1</u>	<u>4.2</u>	<u>31.1</u>
		43.1	4.0	31.4
4d	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>45.8</u>	<u>4.4</u>	<u>29.3</u>
		45.6	4.6	29.5
4e	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	<u>48.0</u>	<u>5.2</u>	<u>28.1</u>
		47.8	5.2	27.9
4g	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>55.2</u>	<u>6.2</u>	<u>23.0</u>
		55.1	6.2	22.9
4h	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>57.3</u>	<u>4.7</u>	<u>22.5</u>
		57.5	4.8	22.4
4i	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	<u>47.9</u>	<u>5.0</u>	<u>27.7</u>
		47.8	5.2	27.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord IR-71 в вазелиновом масле (соединения 3) и Perkin Elmer ST/IR – Spectrum 1000 в KBr (соединения 4). Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker-250 (250 МГц). УФ спектры получены на приборе Specord M-40 в метаноле. Температуры плавления измерялись на приборе ПТП в запаянных капиллярах и не подвергались коррекции. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на Al_2O_3 3–4 ст. акт. по Брокману, элюент – хлороформ, проявление парами иода.

Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1, результаты элементного анализа — в табл. 2.

N_2 -Оксид 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-диона (2). К раствору 300 мг (1.6 ммоль) соединения 1 [8] в 5 мл трифторуксусной кислоты прибавляют 1 мл 30 % перекиси водорода и нагревают реакционную смесь 1 ч при 40–45 °С (при более высокой температуре происходит глубокое окисление исходного вещества!). Упаривают реакционную смесь досуха на воздухе. Остаток нейтрализуют водным раствором аммиака и экстрагируют хлороформом (3×10 мл). Очищают на колонке с Al_2O_3 (элюент – хлороформ), отбирают первую бесцветную фракцию. Выход 290 мг (90%). Бесцветные иглы с т. пл. 167–168 °С (из этанола), что соответствует данным [9]. Описанная в литературе [9] методика синтеза N-оксида 2, в которой в качестве окислителя использовали смесь муравьиной кислоты и перекиси водорода, менее эффективна (выход 65%, продолжительность 12 ч).

Синтез 3-алкиламино-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-дионов (3) и их $\text{N}_{(2)}$ -оксидов (4) (общая методика). Раствор 0.21 г (1 ммоль) N-оксида 2 в 30 мл алкиламина перемешивают 20 мин при 18–20 °С (в случае MeNH_2 при –25 °С, EtNH_2 при –10 °С) и добавляют порциями 0.77 г (2 ммоль) $\text{AgPu}_2\text{MnO}_4$. Перемешивают реакционную смесь при указанной температуре 1 ч (в случае бензиламина, циклогексиламина и вторичных аминов — в течение суток, добавляя порциями еще 2 ммоль $\text{AgPu}_2\text{MnO}_4$). Упаривают реакционную смесь досуха. Остаток экстрагируют 50 мл кипящего хлороформа. Экстракт концентрируют до объема ~5 мл и пропускают через колонку с Al_2O_3 (1×40 см, элюент – хлороформ). Отбирают ярко-желтую флюоресцирующую фракцию, содержащую амины 3 и 4. Суммарный выход 50–68%. Для выделения соединений 4 в чистом виде смесь дополнительно пропускают через колонку с Al_2O_3 (1×40 см, элюент – CHCl_3 – CCl_4 , 10 : 1). Многократная дробная кристаллизация из CCl_4 дает N-оксиды 4 в индивидуальном виде. Физико-химические характеристики соединений 4 представлены в табл. 1, 2.

Аммонолиз 3-хлор-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-диона (5) (общая методика). Раствор 0.23 г (1 ммоль) соединения 5 [9], 3 ммоль алкиламина в 5 мл бутанола кипятят 12–60 ч (в зависимости от скорости исчезновения пятна исходного вещества на ТСХ). Реакционную смесь упаривают досуха. Остаток растворяют в минимальном количестве CHCl_3 и пропускают через колонку с Al_2O_3 (элюент – CHCl_3). Отбирают ярко-желтую фракцию. Выход 50–77%. Физико-химические характеристики соединений 3 представлены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Гулевская, В. В. Горюненко, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1113 (2000).
2. А. В. Гулевская, Д. В. Беседин, А. Ф. Пожарский, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1161 (1999).
3. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen.*, Academic Press, San Diego, 1994, 367.
4. A. Rykowski, H. C. van der Plas, *Synthesis*, 884 (1985).
5. H. Tondys, H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 621 (1986).
6. Y. Tagawa, T. Yoshida, N. Honjo, Y. Goto, *Heterocycles*, 29, 1781 (1989).
7. В. Пфлейдерер, *ХГС*, 1299 (1974).
8. W. Pfeleiderer, H. Ferch, *Ann.*, 615, 48 (1958).
9. S. Nishigaki, M. Ichiba, K. Senga, *J. Org. Chem.*, 48, 1628 (1983).

Ростовский государственный университет,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: AGulevskaya@chimfak.rsu.ru

Поступило в редакцию 04.02.2000