

УДК 547.491.6

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ-ЦИАНАМИДА С МЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2003 г. А.С.Шестаков, Х.С.Шихалиев, А.В.Рыбаков, Н.В.Гусакова

Воронежский государственный университет

Разработаны подходы к синтезу некоторых гетероциклических систем на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид с циклическими метиленактивными соединениями в присутствии ацетилацетоната никеля.

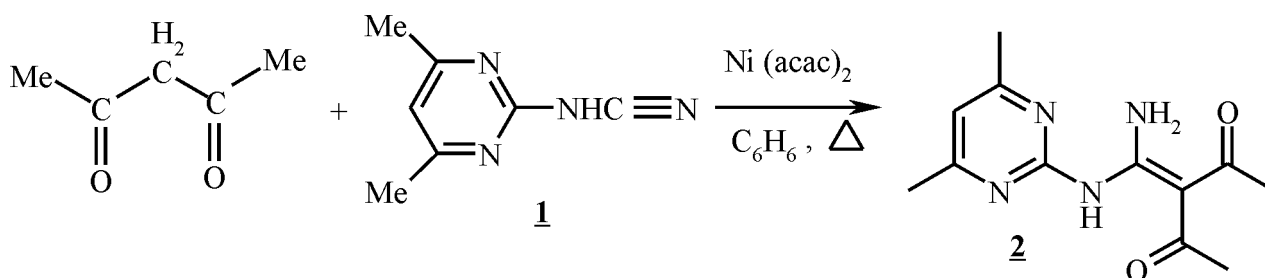
ВВЕДЕНИЕ

Замещенные цианамиды широко используются в синтезе разнообразных линейно связанных и конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем: цитозина, 2-тиоцитозина, пиримидо[4,5-d]пиримидина, пиридо[2,3-d]пиримидина, 1,3-оксазин-4-она, 8-азапурина, пиримидин-4-тиона и др. При этом, использование в качестве синтона 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид **1** ограничено единичными литературными ссылками. Однако, пиримидиновый цикл встречается во многих лекарственных средствах с широким спектром физиологического действия [1, 2]. Кроме того, 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид **1**, содержащий активированную за счет электроноакцепторных свойств пиримидинового цикла нитрильную группу, проявляет высокую реакционную способность не только по отношению к нуклеофилам, но и к метиленактивным соединениям [3, 4]. Исходя из этого, мы исследовали

возможности синтеза на основе 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид **1** разнообразных линейно связанных азотсодержащих гетероциклических систем.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

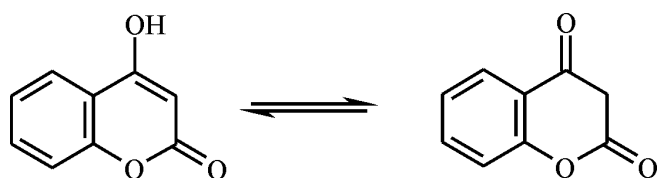
Ранее сообщалось об успешном проведении каталитической реакции между 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамидом **1** и ацетилацетоном [3], а также циклическими β-дикетонами [4]. При этом, в качестве катализатора использовался ацетилацетонат никеля, а в качестве растворителя – бензол. С целью оптимизации процесса взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид **1** с циклическими метиленактивными соединениями нами на примере простейшей вышеуказанной реакции изучено влияние растворителей на время реакции и выход целевого кетенаминаля **2**. Кроме предложенного ранее бензола, были использованы следующие апротонные растворители: толуол, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид.



Установлено, что наименьшее время реакции (около 1 часа) и максимальный выход целевого продукта (до 65%) достигается при использовании в качестве растворителя наиболее полярного и высококипящего диметилформамида. Это связано, очевидно, с его большей, по сравнению с другими использованными растворителями, растворяющей способностью для промежуточного хелатного комплекса.

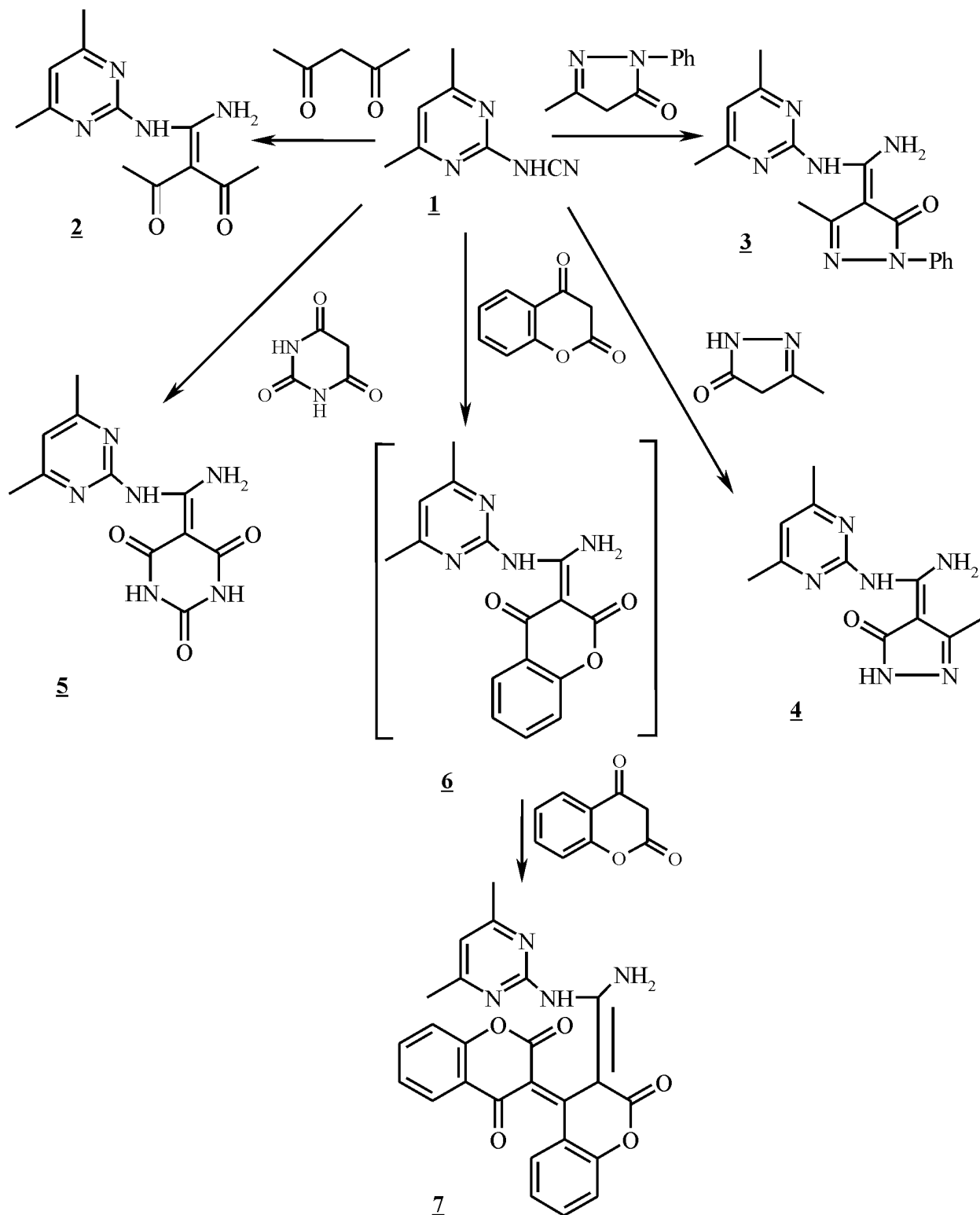
Именно диметилформамид был далее использован нами в качестве растворителя в процессах взаи-

модействия 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид **1** с циклическими метиленактивными соединениями в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната никеля. В качестве циклических метиленактивных соединений были выбраны доступные 5-метилпиразолон-3, 5-метил-1-фенилпиразолон-3, барбитуровая кислота и 4-гидроксикумарин, существующий преимущественно в кетонной таутомерной форме:



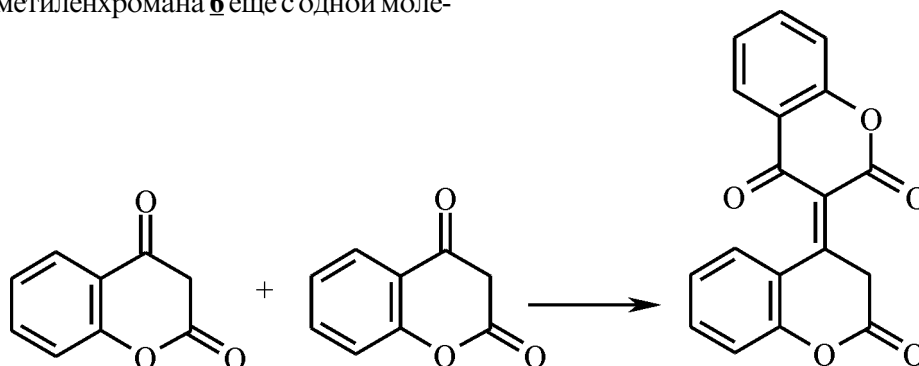
На схеме приведены структурные формулы соответствующих аддуктов взаимодействия 4,6-диметилпириимидин-2-ил-цианамида **1** с циклическими

метиленактивными соединениями. В случае 5-метилпиразолона-3 и 5-метил-1-фенилпиразолона-3 выделены с умеренными выходами ожидаемые N-(4,6-диметилпириимидил-2)-диаминометиленпиразолонны **3,4**. Аналогично без осложнений протекает и взаимодействие с барбитуровой кислотой, приводящее, соответственно, к N-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)-диаминометиленпириимидин-2,4,6-триону **5**.



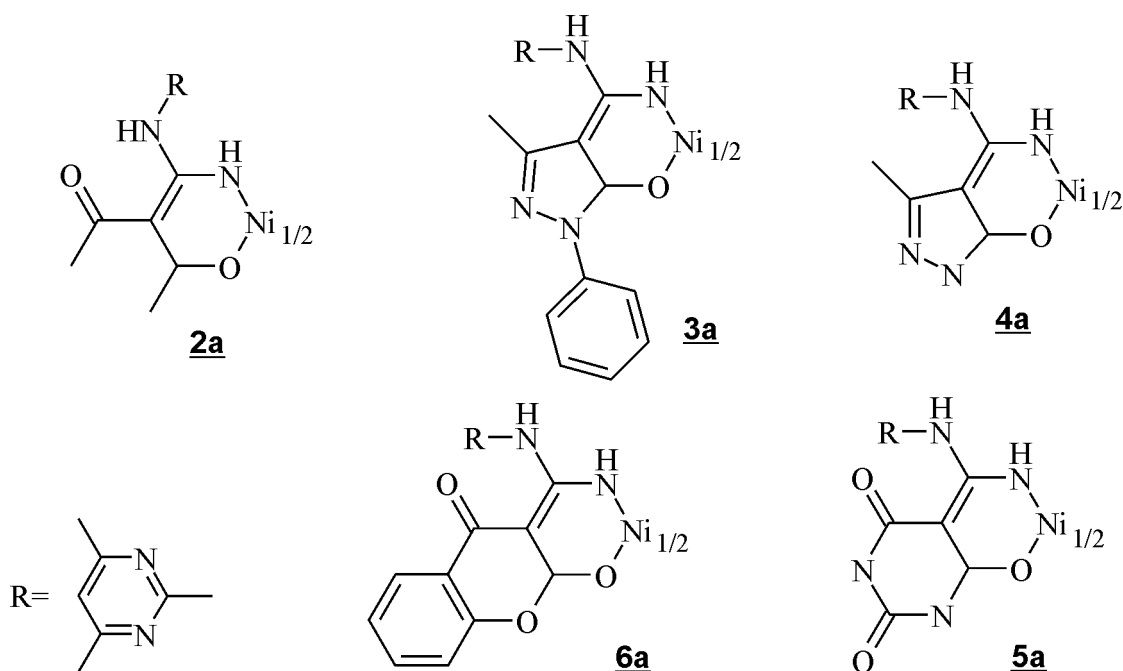
При использовании в качестве циклического метиленактивного соединения 4-гидроксикумарина вместо ожидаемого N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометиленхромена **6** нами неожиданно выделен аддукт **7**, являющийся продуктом конденсации диаминометиленхромена **6** еще с одной моле-

кулой 4-гидроксикумарина. Образование аддукта **7**, помимо указанного на схеме и обсужденного выше варианта, может протекать и через предварительную стадию самоконденсации двух молекул 4-гидроксикумарина по нижеуказанной реакции:



Все процессы взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамиды **1** с циклическими метиленактивными соединениями в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната никеля, очевидно, протекают через образование соответствующих про-

межуточных хелатных комплексов, аналогичных описанным ранее для более простых аддуктов взаимодействия цианамидов с метиленактивными соединениями. В нашем случае промежуточным хелатам можно приписать нижеуказанные структуры:



Все синтезированные N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометиленгетероциклы **3-7** представляют собой бесцветные или желтоватые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, ограниченно растворимые в спиртах, бензоле, толуоле, диоксане, ацетоне, хлороформе; хорошо – в диметилформамиде. Их выходы, данные элементного анализа и характеристики приведены в таблице 1.

Строение всех синтезированных N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометиленгетероциклов **3-7**

доказано методом ПМР-спектроскопии (таблица 2).

В спектре ПМР N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометилен-4-фенилпиразолона **4** сигналы двух метильных групп пиримидильного цикла наблюдаются в виде двух синглетов при 2,40 и 2,42 м.д. Синглет СН-протона этого же цикла – при 7,02 м.д., ароматические протоны фенила – в виде мультиплета при 7,1-8,0 м.д. Кроме этого в спектре наблюдаются уширенные синглеты трех NH протонов в довольно широком интервале – при 7,80 м.д., 10,18 м.д. и 12,80 м.д.

Характеристики замещённых метиленаминов 2-5,7

№	Брутто-формула	М, г/моль	Найдено, % Вычислено, %			Тпл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
2	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	248	<u>57,89</u> 58,06	<u>6,63</u> 6,45	<u>22,77</u> 22,58	165-168	55
3	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O	322	<u>63,20</u> 63,35	<u>5,69</u> 5,59	<u>26,19</u> 26,09	>300	37
4	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O	246	<u>53,58</u> 53,66	<u>5,72</u> 5,69	<u>34,15</u> 34,15	>300	43
5	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₃	276	<u>47,60</u> 47,83	<u>4,13</u> 4,34	<u>30,58</u> 30,43	172-174	40
7	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₅	454	<u>65,94</u> 66,08	<u>4,09</u> 3,96	<u>12,13</u> 12,33	232-234	35

Таблица 2

Спектры ПМР N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометиленгетероциклов 3-7

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д.
3	2,40, 2,43 (6Н, 2с, 4',6'-CH ₃); 2,57 (3Н, с, CH ₃); 7,00 (1Н, с, CH _{пиримид}); 7,80, 10,18, 12,80 (3Н, 3 уш. с, NH)
4	2,40, 2,42 (6Н, 2с, 4',6'-CH ₃); 7,02 (1Н, с, CH _{пиримид}); 7,1-8,0 (5Н, м, аром.); 7,80, 10,18, 12,80 (3Н, 3 уш. с, NH)
5	2,42 (6Н, с, 2 CH ₃); 7,02 (1Н, с, CH _{пиримид}); 10,30, 11,92, 13,20 (3Н, 3 уш. с, NH); 10,65 (2Н, уш.с, NH ₂)
7	2,40, 2,42 (6Н, 2с, 4',6'-CH ₃); 7,09 (1Н, с, CH _{пиримид}); 7,3-8,0 (8Н, м, аром.); 10,70, 10,93, 13,75 (3Н, 3 уш. с, NH)

Последний синглет следует, очевидно, отнести к наиболее кислому NH протону, связанному с электроноакцепторным пиримидильным циклом, а первые два – к аминогруппе. Расщепление сигналов двух протонов последней на два синглета свидетельствует о существовании N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометиленпиразолонов **3,4** в виде E,Z-изомеров. Этим же можно объяснить такой широкий интервал мультиплета для фенильного фрагмента в случае N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометилен-4-фенилпиразолона **4**.

В спектре ПМР N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-диаминометилен-пиримидин-2,4,6-триона **5** из-за симметричности пиримидинтрионового цикла и, соответственно, отсутствия E,Z-изомерии сигналы двух протонов аминогруппы наблюдаются в виде уширенного синглета при 10,65 м.д. В спектре ПМР аддукта **7** эти же протоны из-за E,Z-изомерии наблю-

даются в виде двух уширенных синглетов при 10,70 и 10,93 м.д. Кроме того, в ароматической области наблюдается мультиплет именно 9 протонов (включая синглет пиримидильного протона при 7,09 м.д.), что и позволило нам однозначно приписать этому аддукту структуру **7** с двумя сшитыми кумариновыми циклами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254, элюенты – индивидуальные растворители (четырёххлористый углерод, бензол, хлороформ, ацетон, метанол) и их смеси в различных соотношениях. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ или ДМСО-d₆+CCl₄ относительно тетраметилсилана, масс-спектры – на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамид (1). 240 г (2,86 моль) дициандиамида смешивали с 2 N раствором NaOH (120 мл), растворяли при нагревании в 1 л дистиллированной воды и добавляли 402 г (4,41 моль) ацетилацетона. Смесь кипятили в течение 10 ч. На следующий день выпавший осадок отфильтровали, а фильтрат кипятили еще 2 дня с промежуточным отделением выпавшего осадка. Отфильтрованные осадки объединяли, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили при T=70°C. Выход 57%. Tпл.=235°C.

3-[амино-(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-метилен]-пентан-2,4-дион (2). 3 г (0,02 моль) **1**, 2 г (0,02 моль) ацетилацетона и 0,51 г (0,002 моль) ацетилацетоната никеля нагревали при 110–120 °С в диметилформамиде в течение 2 часов. Реакционную массу упаривали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из тетрагидрофурана. Tпл.=165-168°C. Выход 65%.

Замещённые метилендиамины (3-5,7). 2 г (0,0135 моль) субстрата **1**, 0,0135 моль реагента и 1,19 г (0,0068 моль) ацетилацетоната никеля нагревали в сухом диметилформамиде, при T=120°C, в течение 1-8 часов. Реакционную массу выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диметилформамида. Выходы и температуры плавления: **3** (67%, >300°C); **4** (43%, >300°C); **5** (40%, 172-174°C); **7** (35%, 232-234°C).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Солдатенков А.Т., Колядина М.Н., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ. М. Химия. 2001. 192 с.
2. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. Харьков. Торсинг. 1998. Ч.1. 501 с. Ч.2. 592 с.
3. *Дорохов В.А., Гордеев М.Ф., Демьянец З.К. и др.* // Изв. АН. СССР. Сер. хим. 1989. №8. С.1806-1812.
4. *Дорохов В.А., Гордеев М.Ф.* // Изв. АН. СССР. Сер. хим. 1989. №5. С.1211-1212.