

Г. Г. Москаленко, О. П. Шкурко

## СИНТЕЗ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-НИТРАМИНОПИРИМИДИНОВ И 2-ГИДРОКСИАМИНОПИРИМИДИНОВ

2-Нитраминопиримидин и его 5-R-замещенные (R = Me, Cl, NO<sub>2</sub>, Ph, *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) получены циклизацией нитрогуанидина с 2-метил-3-диметиламиноакролеином или бис(диметиламино)триметиллиевыми солями, а также нитрованием соответствующих аминопиримидинов. Взаимодействием этих нитраминопроизводных с гидроксиламином получены замещенные 2-гидроксиаминопиримидины.

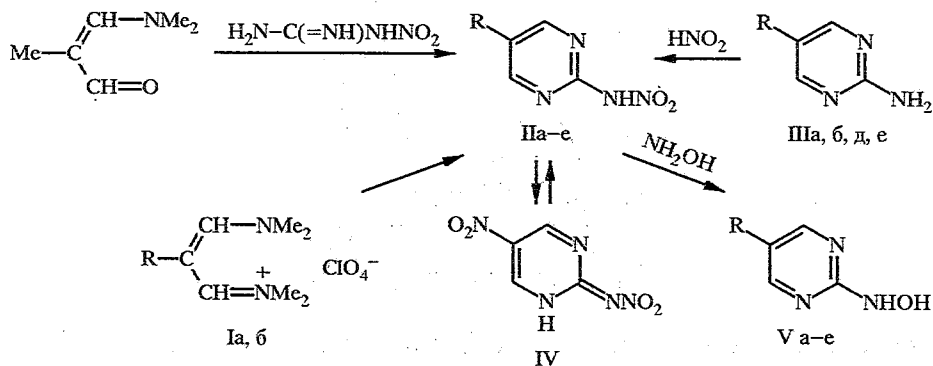
Ранее [1] нами были внесены изменения в известный метод синтеза гидроксиминопиримидинов, заключающийся во взаимодействии хлорпиримидинов с гидроксиламином [2, 3]. Этим способом был получен ряд фенил(метил)замещенных 2- и 4-гидроксиаминопиримидинов и показана возможность их селективного окисления до нитро-, нитрозо- и азокси-пиримидинов [4—6]. Однако в случае некоторых замещенных хлорпиримидинов, имеющих функциональные группировки, из-за их ограниченной доступности, а иногда из-за малой нуклеофильной подвижности атомов хлора синтез гидроксиминопроизводных этим методом неудобен. Поиск альтернативных методов привел нас к использованию 2-нитраминопиримидинов в качестве исходных соединений.

В *л*-дефицитном гетероциклическом ядре нитраминогруппа сравнительно подвижна и может выступать в качестве уходящей при действии нуклеофильных реагентов. На двух примерах уже была показана возможность синтеза 2-гидроксиаминопиримидинов нуклеофильным замещением нитраминогруппы [2]. В сравнении с получением на основе хлорпиримидинов последний способ сокращает на одну или несколько стадий синтез гидроксиминопиримидинов и, кроме того, легко приводит к производным, синтез которых другими путями достаточно трудоемок.

К настоящему времени известны лишь отдельные представители ряда 2-нитраминопиримидинов. Они были получены либо нитрованием аминопиримидинов [7, 8], либо циклизацией нитрогуанидина с циануксусным эфиром и β-дикарбонильными соединениями [2, 9]. В данной работе расширен круг соединений, используемых в реакции циклизации с нитрогуанидином, и проверена возможность синтеза 5-замещенных 2-гидроксиаминопиримидинов на основе 2-нитраминопиримидинов.

При взаимодействии нитрогуанидина с 2-метил-3-диметиламиноакролеином или с бис(диметиламино)триметиллиевыми солями (Ia, б) в этаноле в присутствии этилата натрия с высокими выходами получены соответствующие 5-метил- и 5-арил-2-нитраминопиримидины (IIa—в). Реакция между нитрогуанидином и 1,1,3,3-тетраэтоксипропаном в аналогичных условиях или в этаноле в присутствии HCl приводит к исходному нитрогуанидину. Также безуспешными оказались попытки проведения реакции с участием нитрогуанидина и натриевой соли нитромалондальдегида. Поэтому для синтеза 2-нитраминопиримидинов IIг—е была использована реакция нитрования 2-аминопиримидинов (III). При нитровании незамещенного аминопиримидина (IIIг) в смеси конц. серной и дымящей азотной кислот в условиях, описанных в работе [7], было выделено только исходное соединение. Полученный результат можно объяснить двойным протонированием аминопиримидина в серной кислоте с образованием дикатиона, что препятствует атаке катионом нитрония. При

проведении реакции нитрования в азотной кислоте ( $d = 1,52$ ) был получен 2-нитраминопиримидин (IIIг).



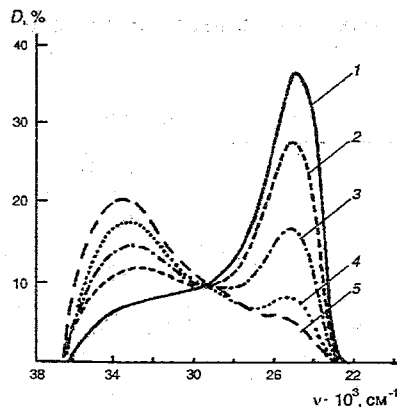
I—III, V a R = Ph, б R = *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в R = Me, г R = H, д R = Br, е R = NO<sub>2</sub>

В этих же условиях синтезированы бромпроизводное IIд и нитропроизводное IIе. 5-(*п*-Нитрофенил)-2-нитраминопиримидин IIб был получен не только при циклизации нитрогуанидина с триметиниевой солью Ib, но и при нитровании 5-арил-2-аминопиримидинов IIIб и IIIа. В последнем случае при действии азотной кислоты нитрованию подвергается как аминогруппа, так и фенильное кольцо по *п*-положению.

Синтезированные 5-замещенные 2-нитраминопиримидины IIа—е — устойчивые при комнатной температуре соединения, которые, однако, разлагаются при нагревании до температуры плавления.

В ИК спектрах соединений IIа—д присутствует интенсивная полоса симметричных валентных колебаний нитрогруппы в области 1260...1290 см<sup>-1</sup>, подобно тому, как это наблюдается для нитраминопиримидинов [10]. Полоса антисимметричных N—O валентных колебаний для нитраминов IIа—е имеет меньшую интенсивность и смещена в высокочастотную область спектра (до 1600 см<sup>-1</sup> и выше), в которой проявляются также деформационные N—H колебания и валентные колебания ароматического кольца [10]. Валентные N—H колебания проявляются около 3200 см<sup>-1</sup> в виде достаточно интенсивных полос.

Введение NO<sub>2</sub> в аминогруппу приводит к заметному повышению N—H кислотности последней и проявлению прототропной таутомерии, характерной для нитраминоазидов [11]. Для определения строения полученных нами соединений были использованы данные УФ и ПМР спектров. Известно, что нитраминоазиды могут реально существовать в двух таутомерных формах [10, 11]. В серии 5-замещенных 2-нитраминопиримидинов иминоформа (IV) была зафиксирована нами только для соединения IIе, имеющего сильную электроноакцепторную нитрогруппу в пиримидиновом кольце. В спектре ПМР 5-нитропроизводного IIе в ДМСО-D<sub>6</sub> наблюдается два набора сигналов, указывающих на наличие в растворе обеих таутомерных форм в равных количествах. Характерным для них является уширенный сигнал протона для группы NHNO<sub>2</sub> при 11,72 м. д. и дублетный сигнал для эндоциклической группы NH при 10,79 м. д. [12, 13]. В менее полярном ДМФА-D<sub>7</sub> доля иминоформы IV уменьшается до ~35%. При растворении образца IIе в ацетоне-D<sub>6</sub> вначале обнаруживается преимущественно таутомер IV, доля которого с течением времени постепенно уменьшается и через 20 ч не превышает 5%. Это дает основание считать, что в кристаллическом состоянии нитросоединение IIе находится в иминоформе IV. В УФ спектре, записанном в ДМФА, иминоформа дает интенсивную полосу поглощения при 402 нм. Интенсивность этой полосы понижается по мере смещения таутомерного равновесия в сторону аминоформы IIе, что наблюдается при уменьшении полярности среды для смеси ДМФА—CHCl<sub>3</sub> (рис.).



УФ спектры соединения Пг в ДМФА и в смесях ДМФА—СНCl<sub>3</sub> ( $c = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $l = 0,5$  см):  
 1 — ДМФА; 2 — 75% ДМФА — 25% СНCl<sub>3</sub>; 3 — 50% ДМФА — 50% СНCl<sub>3</sub>;  
 4 — 25% ДМФА — 75% СНCl<sub>3</sub>; 5 — 10% ДМФА — 90% СНCl<sub>3</sub>.

При взаимодействии нитраминопроизводных Па—е с гидроксиламином в водном растворе группа NHNO<sub>2</sub> легко замещается на группу NHOH, и в

Таблица 1

Характеристики 2-нитраминопиримидинов Па—е  
и 2-гидроксиаминопиримидинов Va—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T <sub>пл</sub> (растворитель)	M <sup>+</sup>	Выход, % (метод)
		C	H	N (Br)			
Па	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>55,41</u> 55,56	<u>3,73</u> 3,73	<u>26,08</u> 25,91	210...212 разл. (EtOH)	216	69(A)
Пб	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>45,80</u> 45,98	<u>2,66</u> 2,70	<u>26,91</u> 26,81	216 разл. (ДМФА)	261	92(A), 92(B*), 79(B* <sup>2</sup> )
Пг	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>34,01</u> 34,29	<u>3,01</u> 2,88	<u>40,20</u> 39,99	190...192 разл. (MeOH)	140	43(B)
Пв	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>38,66</u> 38,96	<u>3,82</u> 3,92	<u>36,44</u> 36,35	185...188 разл. (H <sub>2</sub> O)	154	55(A)
Пд					195 разл. (H <sub>2</sub> O—EtOH); 189 [7]		64(B)
Пе	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	<u>23,70</u> 23,65	<u>2,57</u> 2,48	<u>34,73</u> 34,48	167 разл. (H <sub>2</sub> O)	185	54(B)
Va					175...179 разл. (EtOH); 184...185 разл. [4]		75
Vб	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>51,81</u> 51,72	<u>3,50</u> 3,47	<u>24,49</u> 24,13	> 220 разл. (ДМФА—EtOH)	232	98
Vв	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	<u>47,86</u> 47,99	<u>5,63</u> 5,64	<u>33,41</u> 33,58	172...175 разл. (EtOH)	125	27
Vг	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	<u>43,31</u> 43,24	<u>4,24</u> 4,54	<u>37,37</u> 37,82	127...130 разл.	111	28
Vд	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>25,28</u> 25,28	<u>2,03</u> 2,12	<u>21,85(41,50)</u> 22,12(42,06)	186...187 разл. (EtOH)	189	60
Ve	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>30,54</u> 30,78	<u>2,56</u> 2,58	<u>35,70</u> 35,89	196...198 разл. (EtOH)	156	38

\* Получен из Па.

\*<sup>2</sup> Получен из Пб.

результате образуются соответствующие 2-гидроксиаминопиримидины (Va—e), которые дают интенсивное окрашивание с солями Fe(III). По данным УФ спектров, синтезированные 2-гидроксиаминопиримидины Va—e существуют в аминформе. В их спектрах ПМР (в ДМСО-D<sub>6</sub>) сигналы протонов групп NH и HO сдвинуты в слабое поле, и положение резонансных сигналов определяется электроноакцепторными свойствами заместителя в положении 5 гетероцикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr (концентрация 0,25%). УФ спектры растворов в этаноле получены на спектрофотометре Specord UV-vis, в смеси ДМФА—хлороформ — на Specord M-40. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-200 SY (200, 13 МГц) в ДМСО-D<sub>6</sub>. Величину химического сдвига определяли относительно сигнала растворителя.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, данные спектров — в табл. 2.

5-Замещенные 2-нитраминопиримидины Па—е. А. К раствору 20 ммоль метилата натрия в 20 мл MeOH добавляют 10 ммоль нитрогуанидина и 10 ммоль 2-метил-3-диметиламиноакролеина или соответствующей бис(диметиламино)триметиниевой соли Ia,б. Реакционную смесь кипятят 2,5 ч, охлаждают, выливают в воду, фильтруют и фильтрат подкисляют конц. HCl. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат.

Б. К дымящей азотной кислоте ( $d = 1,52$ ) при перемешивании и охлаждении ледяной водой небольшими порциями добавляют аминопиримидин Ша,б,г—е. Реакционную массу перемешивают еще 1 ч при 20 °С, выливают на лед, осадок отфильтровывают и сушат.

5-Замещенные 2-гидроксиаминопиримидины Va—e. Растворяют 14 ммоль NaHCO<sub>3</sub> и 15 ммоль NH<sub>2</sub>OH · HCl в 20 мл воды, добавляют 10 ммоль соединения Па—е и кипятят 0,5...1,5 ч. Течение реакции контролируют хроматографически (Silufol UV-254, хлороформ с добавкой этанола). Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отделяют и сушат. Соединение Vг выделяют из водного раствора экстракцией эфиром. В случае соединения Vв водный раствор упаривают досуха, остаток обрабатывают кипящим изопропанолом, выпавший при охлаждении осадок отделяют и сушат.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений Па—е, IV, Vб,в,д

Соединение	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц), ДМСО-D <sub>6</sub>	УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ )
Па	7,37...7,69 (3H, H <sub>аром</sub> ); 7,69...8,07 (2H, H <sub>аром</sub> ); 9,13 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> )	2,80 (3,28), 339 пл (3,48)
Пб	8,08 (2H, с, H <sub>аром</sub> ); 8,31 (2H, с, H <sub>аром</sub> ); 9,21 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> )	309 (4,37), 353 пл (3,90)
Пв	2,28 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 8,68 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> ); 11,81 (1H, уш. с, NH)	263 (3,86), 333 пл (3,08)
Пг	7,33 (1H, т, H <sub>5</sub> , $J = 5$ ); 8,79 (2H, д, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> , $J = 5$ )	255 (3,99), 315 пл (3,32)
Пд	8,97 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>5</sub> )	265 (3,81)
Пе	9,43 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>5</sub> ); 11,72 (1H, уш. с, NH)	330 (4,11), 375 пл (3,81)
IV	6,00 (1H, д, H <sub>6</sub> , $J = 3,5$ ); 8,13 (1H, с, H <sub>4</sub> ); 10,79 (1H, д, NH, $J = 3,5$ )	
Vб	7,95 (2H, д, H <sub>аром</sub> , $J = 9$ ); 8,19 (2H, д, H <sub>аром</sub> , $J = 9$ ); 8,82 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> ); 9,00 (1H, с, OH); 10,01 (1H, с, NH)	240 (4,11), 330 (4,23)
Vд	8,44 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> ); 8,85 (1H, с, OH); 9,76 (1H, с, NH)	243 (4,27), 349 (3,31)
Ve	9,05 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> ); 9,76 (1H, с, OH); 11,36 (1H, с, NH)	220 (3,54), 338 (3,80)
VI	2,09 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 8,23 (2H, с, H <sub>4</sub> + H <sub>6</sub> ); 8,53 (1H, с, OH); 9,10 (1H, с, NH)	236 (4,26), 302 (3,41)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москаленко Г. Г., Седова В. Ф., Мамаев В. П. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1523.
2. Shirakawa K. // Yakugaku Zasshi. — 1959. — Vol. 79. — P. 1477; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 11038.
3. Hurst D. T. // Heterocycles. — 1984. — Vol. 22. — P. 79.
4. Москаленко Г. Г., Седова В. Ф., Мамаев В. П. // ХГС. — 1989. — № 7. — С. 962.
5. Москаленко Г. Г., Седова В. Ф., Мамаев В. П. // ХГС. — 1989. — № 8. — С. 1100.
6. Ягодина О. В., Седова В. Ф., Мамаев В. П. // ХГС. — 1989. — № 11. — С. 1088.
7. Pat. 3041339 US / Shirakawa K., Tsujikawa T., Tsuda T. // C. A. — 1962. — Vol. 57. — 13774.
8. Bühler E., Pfleiderer W. // Chem. Ber. — 1966. — Bd 99. — S. 2997.
9. Shirakawa K., Tsujikawa T. // Takeda Kenkyusho Nempo. — 1963. — Vol. 22. — P. 19; РЖХ. — 1965. — 4Ж283.
10. Czuba W., Poradowska H. // Roczn. Chem. — 1970. — Vol. 44. — P. 1447.
11. The Tautomerism of Heterocycles / Elguero J., Marzin C., Katritzky A R., Linda P. — N. Y. etc.: Acad. Press, 1976. — P. 174.
12. Kolehmainen E., Laihia K., Rissanen K., Rasala D., Gawinecki R. // Magn. Res. Chem. — 1992. — Vol. 30. — P. 527.
13. Southon I. W., Pfleiderer W. // Chem. Ber. — 1978. — Bd 111. — S. 1006.

Новосибирский институт  
органической химии СО РАН,  
Новосибирск 630090

Поступило в редакцию 21.01.97