

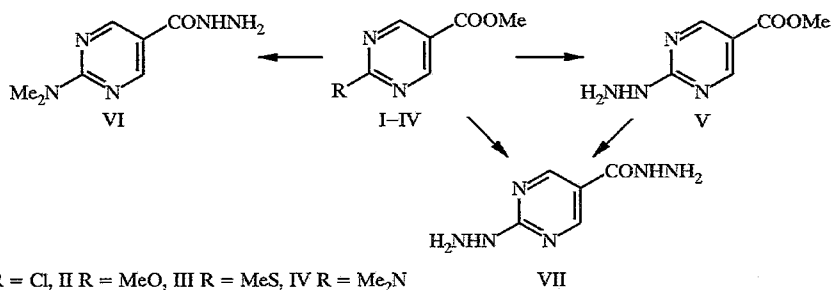
С. Тумкявичюс, В. Якубкене, П. Вайнилавичюс

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ПИРИМИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ

При взаимодействии метиловых эфиров 2-замещенных 5-пиримидинкарбонновых кислот с гидразингидратом при 0...5° протекает реакция нуклеофильного замещения легко уходящих групп (Cl, CH₃O, CH₃S) положения 2 кольца пиримидина, а при кипячении с 80% водным раствором гидразингидрата реакция сопровождается образованием гидразидов. Диметиламиногруппа в положении 2 пиримидина гидразином не замещается.

Гидразиды пиримидинкарбонновых кислот и их производные, обладающие интересными биологическими свойствами [1–6], используются в органическом синтезе [7–11]. Наиболее распространенным методом получения гидразидов является ацилирование гидразина сложными эфирами [12]. Этим способом синтезировано большинство известных гидразидов 5-пиримидинкарбонновых кислот [1, 8, 13–16]. Согласно данным работ [8, 17, 18], наличие у электрофильного атома углерода в положении 2 пиримидинового кольца легко уходящих групп может вызвать конкурентные нуклеофильные атаки гидразином и, тем самым, образование гидразинопиримидинов или смеси гидразинопиримидинов и соответствующих гидразидов 5-пиримидинкарбонновых кислот. Более подробных исследований в этом направлении в литературе не обнаружено.

С целью качественной оценки относительной реакционной способности сложноэфирной группы и группы, находящейся в положении 2 пиримидинового кольца, мы изучили взаимодействие метиловых эфиров 2-замещенных 5-пиримидинкарбонновых кислот I–IV с гидразингидратом.



В мягких условиях (0...5°C) сложные эфиры I–III подвергаются нуклеофильной атаке гидразином только по положению 2 кольца пиримидина, причем уходящие группы по подвижности располагаются в следующей последовательности: Cl > CH₃S > CH₃O. Сложноэфирная группа в этих условиях с гидразингидратом не взаимодействует. В результате реакций образуется метиловый эфир 2-гидразино-5-пиримидинкарбонновой кислоты (V). Соединение IV в этих условиях остается без изменения. Сложноэфирные группы соединений IV и V

трудно вступают в реакцию с гидразингидратом. Даже при продолжительном кипячении реакционной смеси в растворах метанола или этанола не было замечено образования гидразидов. Только при кипячении с 80% водным раствором гидразингидрата (с использованием большого его избытка) удалось получить соответствующие гидразиды VI, VII. Относительно низкую реакционную способность сложноэфирной группы соединений IV и V по отношению к гидразингидрату можно объяснить +M-эффектом диметиламино- и гидразиногрупп.

Соединения V и VII имеют, по-видимому, гидразиновую структуру, так как их УФ спектры сходны с УФ спектрами соединений IV и VI. В спектрах ПМР соединений I–VII наблюдаются сигналы протонов 4-Н и 6-Н кольца пиримидина при 8,69...9,46 м. д. В спектрах ПМР метиловых эфиров I–V имеются сигналы метильных протонов сложноэфирной группы (3,68...4,06 м. д.), которые отсутствуют в спектрах соединений VI и VII, что свидетельствует о превращениях сложноэфирной группы. В спектрах ПМР соединений II, III наблюдаются сигналы протонов метокси-группы (3,69 м. д.) и метилтиогруппы (2,51 м. д.), отсутствие которых в спектрах соединений V и VII свидетельствует об их нуклеофильном замещении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol. УФ спектры измерены на спектрометре Spesord UV- vis в этаноле. Спектры ПМР сняты на приборе Tesla BS-487C (80 МГц) в CF_3COOH , внутренний стандарт ГМДС.

Метиловый эфир 2-хлор-5-пиримидинкарбоновой кислоты (I) синтезируют аналогично этиловому эфиру [19]. Выход 52%, $T_{\text{пл}}$ 72,5...73°C (из гексана). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 226 (4,09); 254 (3,35, пл.). Спектр ПМР: 4,06 (3H, с, CH_3OCO); 9,46 (2H, с, 4-, 6-Н). Найдено, %: С 41,51; Н 2,98; N 16,19. $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 41,74; Н 2,92; N 16,24.

Метиловый эфир 2-метокси-5-пиримидинкарбоновой кислоты (II). К раствору 2,0 г (12 ммоль) соединения I в 20 мл метанола по каплям добавляют раствор 0,65 г (12 ммоль) метоксида натрия в 10 мл метанола. Реакционную смесь кипятят 2 ч на водяной бане, затем метанол отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 1,3 г (65%), $T_{\text{пл}}$ 127...128°C. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 233 (4,14); 263 (3,62, пл.). Спектр ПМР: 3,69 (3H, с, CH_3O); 4,05 (3H, с, CH_3OCO); 9,09 (2H, с, 4-, 6-Н). Найдено, %: С 49,62; Н 4,87; N 16,90. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49,98; Н 4,80; N 16,67. Лит. данные [20]: $T_{\text{пл}}$ 128...129°C.

Метиловый эфир 2-метилтио-5-пиримидинкарбоновой кислоты (III) синтезируют аналогично метиловому эфиру 2-метокси-5-пиримидинкарбоновой кислоты (II), используя эквивалентное количество метилмеркаптида натрия. Выход 90%, $T_{\text{пл}}$ 95...96°C (из метанола). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 232 (3,82); 285 (4,25). Спектр ПМР: 2,51 (3H, с, CH_3S); 3,71 (3H, с, CH_3OCO); 9,03 (2H, с, 4-, 6-Н). Найдено, %: С 45,50; Н 4,61; N 15,14. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 45,62; Н 4,38; N 15,21. Лит. данные [20]: $T_{\text{пл}}$ 95...96°C.

Метиловый эфир 2-диметиламино-5-пиримидинкарбоновой кислоты (IV). К раствору 2,0 г (12 ммоль) соединения I в 20 мл метанола добавляют 3,8 г (36 ммоль) безводного Na_2CO_3 . В полученную суспензию медленно при перемешивании добавляют раствор 1,6 г (36 ммоль) диметиламина в 6 мл метанола, поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч при 30°C, выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Полученное вещество присоединяют к ранее выпавшему и перекристаллизовывают из гексана. Выход 1,1 г (51%), $T_{\text{пл}}$ 130,5...131°C. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 203 (3,46); 281 (4,47). Спектр ПМР: 3,1 (6H, с, CH_3N); 3,68 (3H, с, CH_3OCO); 8,73 (2H, с, 4-, 6-Н). Найдено, %: С 52,85; Н 6,02; N 23,41. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53,01; Н 6,12; N 23,20.

Метилловый эфир 2-гидразино-5-пиримидинкарбовоной кислоты (V). К раствору 0,5 г (2,9 ммоль) соединения I в 12 мл метанола, охлажденному до 5°C, добавляют по каплям при той же температуре 0,25 г (5,8 ммоль) 95% гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают при 0...5°C 40 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% водного метанола. Выход 0,49 г (82%), $T_{пл}$ 223...224°C. Соединение V синтезируют аналогично из соединения II, выход 79%, время реакции 4 ч, и из соединения III, выход 70%, время реакции 2,5 ч. УФ спектр, λ_{max} , нм (lge): 273 (4,19). Спектр ПМР: 4,05 (3H, с, CH₃OCO); 9,26 (2H, с, 4-, 6-H). Найдено, %: С 42,52; Н 4,70; N 33,51. С₆H₈N₄O₂. Вычислено, %: С 42,84; Н 4,80; N 33,33.

Гидразид 2-диметиламино-5-пиримидинкарбовоной кислоты (VI). Смесь 0,8 г (4,4 ммоль) соединения IV и 6,7 г (0,11 моль) 80% гидразингидрата кипятят 1,5 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,6 г (75%), $T_{пл}$ 194...195°C. УФ спектр, λ_{max} , нм (lge): 206 (3,57); 278 (4,23). Спектр ПМР: 3,05 (6H, с, CH₃N); 8,69 (2H, с, 4-, 6-H). Найдено, %: С 46,21; Н 6,40; N 38,93. С₇H₁₁N₅O. Вычислено, %: С 46,38; Н 6,12; N 38,67.

Гидразид 2-гидразино-5-пиримидинкарбовоной кислоты (VII) получают аналогично гидразиду VI из метилловых эфиров I-III и V. Время реакции 2...2,5 ч. Выход 60...65%, $T_{пл}$ 226...227°C (из 50% водного метанола). УФ спектр, λ_{max} , нм (lge): 264 (4,00). Спектр ПМР: 9,14 (с, 4-, 6-H). Найдено, %: С 35,82; Н 4,61; N 50,10. С₅H₈N₆O. Вычислено, %: С 35,69; Н 4,80; N 49,99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cavallini G., Massarini E., Mazzucchi F., Ravenna F.* // *Farm. sci. e tec. (Pavia)*. – 1952. – Vol. 7. – P. 138; С. А. – 1953. – Vol. 47. – 6943.
2. *Pat. 933158 Brit. /CIBA Ltd.* // С. А. – 1964. – Vol. 61. – 5665.
3. *Pat. 103545 Czech. / Budesinsky Z., Roubinek F., Bydzovsky V.* // РЖХим. – 1964. – 1Н129П.
4. *Vassilev G. N., Dimcheva Z. P., Karatanov G. Y., Golovinsky E. V.* // Докл. Болг. АН. – 1979. – Vol. 32. – P. 1409.
5. *Вайнилавичюс П. Й., Рочка В.-С. М., Мякушкене Г. Д., Лауцювене Н.-Д. И., Савицкене Р. Ю.* // *Хим.-фарм. журн.* – 1988. – № 4. – С. 421.
6. *Вайнилавичюс П. Й., Мякушкене Г. Д., Лауцювене Н.-Д. И., Рочка В.-С. М., Савицкене Р. Ю.* // *Хим.-фарм. журн.* – 1989. – № 3. – С. 287.
7. *Mekuškienė G., Gaidelis P., Vainilavičius P.* // *Pharmazie*. – 1998. – Bd 53. – S. 94.
8. *Bredereck H., Effenberger F., Schweicer E.H.* // *Chem. Ber.* – 1962. – Bd 95. – S. 956.
9. *Hetzheim A., Muller G., Vainilavičius P., Giržūnaitė D.* // *Pharmazie*. – 1985. – Bd 40. – S. 17.
10. *Hetzheim A., Muller G., Vainilavičius P., Mekuškienė G.* // *Pharmazie*. – 1985. – Bd 40. – S. 197.
11. *Мякушкене Г., Вайнилавичюс П., Гетухайм А., Шематович Р.* // ХГС. – 1993. – № 5. – С. 700.
12. *The Chemistry of amides / Ed. J. Zabicky.* – London: Interscience, 1970. – С. 515.
13. *Urban R., Schnider O.* // *Helv. chim. acta*. – 1958. – Vol. 41. – P. 1806.
14. *Ross L. D., Goodman L., Baker B. R.* // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – P. 1950.
15. *Bredereck H., Effenberger F., Schweicer E.H.* // *Chem. Ber.* – 1962. – Bd 95. – S. 803.
16. *Koppel H. C., Springer R. H., Daves D. G., Cheng C. C.* // *J. Pharm. Sci.* – 1963. – Vol. 52. – P. 81.
17. *Peters E., Minnemeyer H.J., Spears A.N., Tieckelmann H.* // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – P. 2137.
18. *Hauser M., Peters E., Tieckelmann H.* // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26. – P. 451.
19. *Takamizawa A., Hirai K.* // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 1964. – Vol. 12. – P. 804.
20. *Budešinsky Z., Vavrina J.* // *Collect. Czechosl. Chem. Commun.* – 1972. – Vol. 37. – P. 1721.