

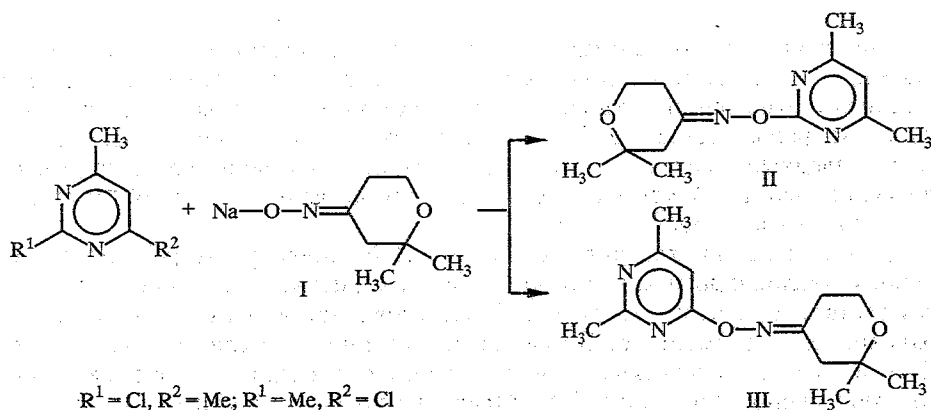
Г. Г. Данагулян, А. А. Карапетян, М. Г. Залинян,
Н. Г. Баласанян, А. А. Сафарян, Н. Ш. Маилян

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ О-ПИРИМИДИНИЛ-ОКСИМОВ 2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ОНА

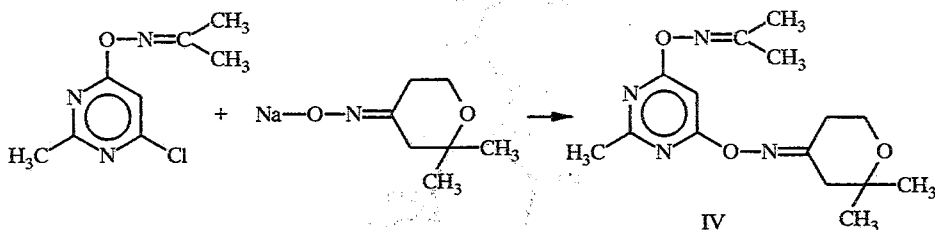
Реакцией замещенных хлорпиримидинов с натриевой солью оксима 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она получены пиримидинолуксимы 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. На основании рентгеноструктурного исследования О-(2,4-диметилпиримидинил-6) оксима 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она показано, что атомы кислорода оксимной группы и углерода положения 2 пиранового кольца находятся в *анти*-положении относительно двойной связи оксима.

Установлено, что некоторые моно- и дихлорпиримидины при взаимодействии с солями оксимов замещенных ацетофенонов и алифатических кетонов образуют соответствующие О-пиримидинилкетоксимы [1—3].

В данном сообщении показано, что при реакции 2-хлор-4,6-диметил- и 2,4-диметил-6-хлорпиримидинов с натриевой солью 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) с высокими выходами образуются О-(4,6-диметилпиримидинил-2)- (II) и О-(2,4-диметилпиримидинил-6) оксимы 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (III).



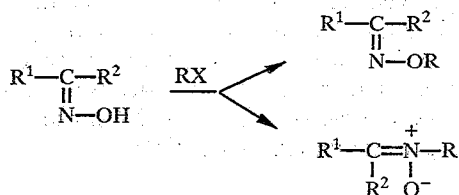
Взаимодействием в ДМФА О-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6) оксима ацетона с солью того же оксима I получен с выходом 90% бисаддукт с комбинированным сочетанием оксимных групп — О-(2-метил-4-изопропилидениминоксипиримидинил-6) оксим 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (IV).



Оксим III можно получить также в ДМФА, однако синтез соединения II в этом растворителе осуществить не удалось; в процессе реакции наблюдалось повышение температуры, свидетельствующее о протекании

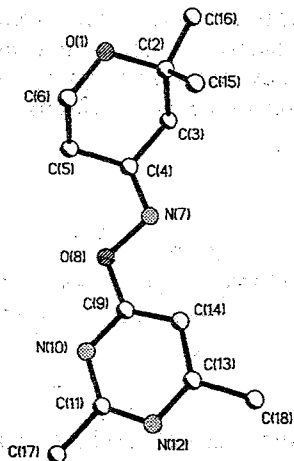
конденсации; но на стадии выделения при удалении в вакууме ДМФА происходило осмоление.

В спектрах ПМР всех синтезированных соединений наблюдаются сигналы протонов пиримидинового и тетрагидропиранового ядер, подтверждающие осуществление конденсации. Спектры соединений II и III достаточно схожи, с той лишь разницей, что сигналы метильных групп пиримидинового цикла в соединении II совпадают, тогда как в соединении III они имеют различные химические сдвиги. Отметим, что сигнал протона 5-H в симметричной модели II на 0,4 м. д. смещен в более сильное поле. Хотя спектры ПМР всех синтезированных веществ близки к ожидаемым, однозначно утверждать об образовании пиримидинилоксимов только на основании этих спектров нельзя. Действительно, O-замещение с нуклеофильной атакой атома кислорода представляется наиболее вероятным, однако нельзя полностью исключить и альтернативный процесс N-гетарилирования с атакой атома азота оксима и образованием нитронов. Известно, что алкилирование оксимов алкилгалогенидами и другими алкилирующими агентами может идти в направлении как получения O-производного, так и образования нитронов [4—6], причем в зависимости от природы и строения реагентов, а также условий реакции доминирующим может стать любой из процессов.



Направление конденсации определяется геометрической изомерией оксима [7, 8]. Так, *анти*-изомеры бензальдоксимов (отнесение условно принято в отношении метинового атома водорода и гидроксильной группы) дают нитроны, тогда как из *син*-изомеров, как правило, получаются O-производные оксимов, что, по-видимому, связано со стерической доступностью к электрофильной атаке атома азота в первом случае и кислорода — во втором.

Для выяснения строения соединения III мы провели его рентгеноструктурный анализ и доказали, что это оксим (см. рисунок), т. е. присоединение осуществлено по атому кислорода. В исследованной молекуле тетрагидропирановое кольцо имеет конформацию искаженного кресла (выходы атомов O(1) и C(4) из среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла соответственно -0,616 и 0,570 Å). Фрагмент оксимной группы, включающий



Строение молекулы соединения III с нумерацией атомов

Длины связей δ (Å) в соединении III

Связь	δ , Å	Связь	δ , Å
O(1)—C(2)	1,442(2)	O(8)—C(9)	1,360(2)
C(2)—C(15)	1,518(2)	C(9)—C(14)	1,382(2)
C(2)—C(16)	1,517(2)	C(13)—C(14)	1,379(2)
C(2)—C(3)	1,536(2)	C(13)—C(18)	1,493(2)
C(3)—C(4)	1,496(2)	N(10)—C(9)	1,324(2)
C(4)—C(5)	1,490(2)	N(10)—C(11)	1,341(2)
C(5)—C(6)	1,518(2)	C(11)—C(17)	1,496(2)
O(1)—C(6)	1,418(2)	N(12)—C(11)	1,330(2)
N(7)—C(4)	1,280(2)	N(12)—C(13)	1,344(2)
O(8)—N(7)	1,4550(14)		

атомы C(3), C(4), C(5), N(7), O(8), практически плоский (максимальное индивидуальное отклонение 0,05 Å от среднеквадратичной плоскости этих атомов имеет атом N(7)). Пиримидиновый фрагмент плоский (максимальное индивидуальное отклонение девяти атомов, включенных в расчет среднеквадратичной плоскости, не превышает 0,014 Å). Двугранные углы между плоскостью центрального фрагмента C(4), N(7), O(8), C(9) и плоскостями тетрагидропиранового и пиримидинового кольца соответственно 41,6 и 159,7°. Значение торсионного угла C(3)C(4)—N(7)O(8) равно -175,7° и указывает, что атом O(8) оксимной группы и атом C(2) тетрагидропиранового кольца находятся в *анти*-положении относительно двойной связи C(4)=N(7). Индивидуальные значения длин связей и валентных углов (табл. 1, 2) хорошо согласуются с аналогичными стандартными значениями [9] и не требуют особых комментариев.

Таким образом, на основании рентгеноструктурного анализа можно однозначно утверждать, что в исследуемой реакции образуются именно пиримидинилоксимы 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она.

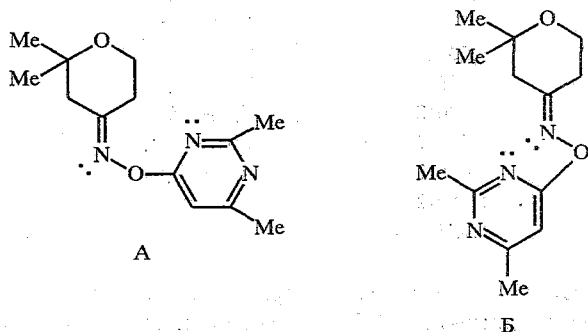
С помощью молекулярной механики методом MM1&P2 (QCPE 358) нами были рассчитаны возможные конформации соединения III, проанализированы все конформационные модели, образующиеся и зависящие от поворота

Таблица 2

Валентные углы в соединении III, ω (град.)

Угол	ω (σ)	Угол	ω (σ)
C(6)—O(1)—C(2)	114,7(1)	C(9)—O(8)—N(7)	112,1(1)
O(1)—C(2)—C(3)	109,5(1)	O(8)—C(9)—C(14)	124,9(1)
O(1)—C(2)—C(15)	111,6(1)	N(10)—C(9)—O(8)	111,7(1)
O(1)—C(2)—C(16)	104,7(1)	C(9)—N(10)—C(11)	115,6(1)
C(15)—C(2)—C(16)	110,9(2)	N(10)—C(9)—C(14)	123,4(1)
C(15)—C(2)—C(3)	110,5(1)	N(10)—C(11)—C(17)	116,7(2)
C(16)—C(2)—C(3)	109,5(1)	N(12)—C(11)—N(10)	126,2(1)
C(4)—C(3)—C(2)	111,5(1)	C(13)—C(14)—C(9)	116,5(1)
C(5)—C(4)—C(3)	115,2(1)	C(14)—C(13)—C(18)	121,8(1)
C(4)—C(5)—C(6)	108,8(1)	N(12)—C(13)—C(14)	121,6(1)
O(1)—C(6)—C(5)	112,2(1)	N(12)—C(11)—C(17)	117,1(2)
N(7)—C(4)—C(3)	116,2(1)	N(12)—C(13)—C(18)	116,6(1)
N(7)—C(4)—C(5)	128,5(1)	C(11)—N(12)—C(13)	116,7(1)
C(4)—N(7)—O(8)	109,5(1)		

вокруг одинарных связей N—O и O—C (пиримидин). Согласно полученным данным, минимуму энергии соответствует *анти*-изомер, в частности конформер А, строение которого полностью совпадает с приведенной выше моделью. Для нее характерно наименьшее напряжение, вызванное невалентными взаимодействиями. В то же время наиболее напряженной для *анти*-изомера является структура Б, на 40 ккал/моль менее выгодная, чем конформер структуры А.



Аналогичные расчеты для изомерного соединения II показывают, что в этом случае энергетически более выгодной является *син*-форма, которая, как следует из расчетов, примерно на 80 ккал/моль энергетически выгоднее *анти*-формы. Совпадение результатов рентгеноструктурного анализа и расчетных методов для соединения III, а также результатов расчетов соединения II дает основание предполагать, что оно, по-видимому, является *син*-изомером.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian T-60 в CCl_4 и CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Для ТСХ использованы пластинки Silufol UV-254, проявление парами йода и реактивом Эрлиха.

Оксим 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I). К смеси 64 г (0,5 моль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она и 35 г (0,5 моль) солянокислого гидроксиламина в 25 мл этанола и 25 мл воды добавляют по каплям в горячем виде раствор 28 г (0,26 моль) Na_2CO_3 в 60 мл воды, затем смесь кипятят при перемешивании 4...5 ч. На следующий день экстрагируют эфиром, раствор сушат хлоридом кальция. Отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Получают 58,6 г (82%) соединения I. $T_{\text{кип}}$ 104...105 °C/5 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4880. Найдено, %: С 58,91; Н 9,18; N 9,65. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 58,74; Н 9,09; N 9,79.

О-(4,6-Диметилпиримидинил-2)оксим 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (II). К 0,1 моль натриевой соли оксима 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она, полученной при 70...75 °C медленным добавлением раствора 15,7 г (0,11 моль) оксима I в 60 мл абсолютного диоксана к 2,3 г (0,1 моль) натриевой суспензии в 100 мл диоксана и последующем нагревании до полного растворения натрия, доливают при 75 °C раствор 7,1 г (0,05 моль) 2-хлор-4,6-диметилпиримидина в 40 мл диоксана. Температура смеси повышается до 80...82 °C и выпадает осадок NaCl. Реакционную смесь оставляют на 5 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, к остатку доливают 20 мл воды и экстрагируют хлороформом. Хлороформенный экстракт сушат сульфатом магния. Растворитель отгоняют, к остатку доливают эфир, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Получают 7,5 г (60%) соединения II. $T_{\text{пл}}$ 135 °C (из ацетона), R_f 0,44 (бензол—ацетон, 4 : 1). Найдено, %: С 62,89; Н 7,91; N 16,55. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62,63; Н 7,68; N 16,86. Спектр ПМР (CCl_4): 1,40 (3H, с, 2'-CH₃); 1,42 (3H, с, 2'-CH₃); 2,48 (2H, с, 3'-H); 2,50 (6H, с, 4- и 6-CH₃); 2,8 (2H, м, 5'-H); 3,95 (2H, д, т, 6'-H); 6,70 м. д. (1H, с, 5-H).

О-(2,4-Диметилпиримидинил-6)оксим 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (III). А. Аналогично предыдущему, реакцией 0,05 моль натриевой соли оксима I и 3,55 г (0,025 моль) 2,4-диметил-6-хлорпиримидина в 100 мл абсолютного диоксана при 70...75 °C получают 4,4 г (71%) соединения III.

Б. К 0,011 моль натриевой соли оксима I, полученной в 50 мл абсолютного эфира взаимодействием 0,25 г (0,011 моль) натриевой суспензии и 2,9 г (0,02 моль) оксима I, после отгонки эфира

доливают 25 мл ДМФА и далее после растворения соли раствор 1,43 г (0,01 моль) 2,4-диметил-6-хлорпиримидина в 10 мл ДМФА. Смесь разогревается, ее оставляют на 5 ч. На водяной бане в вакууме отгоняют растворитель и избыток оксима I, к остатку доливают 100 мл гексана и отфильтровывают выпавший осадок. Фильтрат упаривают, к остатку доливают 5 мл петролейного эфира, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 2,0 г (80%) соединения III. $T_{пл}$ 108 °С. R_f 0,45 (бензол—ацетон, 4 : 1). Найдено, %: С 62,41; Н 7,71; N 16,75. $C_{13}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 62,63; Н 7,68; N 16,86. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,33 [6H, с, 2'-(CH₃)₂]; 2,47 (2H, с, 3'-CH₂); 2,55 (3H, с, 2-CH₃); 2,67 (3H, с, 4-CH₃); 2,85 (2H, т, $J_{5',6'} = 7$ Гц, 5'-CH₂); 3,9 (2H, т, $J_{6',5'} = 7$ Гц, 6'-CH₂O); 7,01 м. д. (1H, с, 5-H).

О-(2-Метил-4-изопропилидениминоксипиримидинил-6)оксим 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (IV). К 0,011 моль натриевой соли оксима I, полученной в абсолютном эфире из 0,25 г (0,11 моль) натриевой суспензии и 2,9 г (0,02 моль) оксима I, после отгонки эфира доливают раствор 2 г (0,01 моль) О-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6)оксима ацетона [3] в 50 мл ДМФА и нагревают при 75 °С 6 ч. После удаления в вакууме растворителя к остатку доливают 35 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают 15 мл 5% раствора $NaHCO_3$, а затем 5 мл воды. Остаток сушат на воздухе. Получают 2,8 г (90%) соединения IV. $T_{пл}$ 172...174 °С. R_f 0,41 (бензол—ацетон, 4 : 1). Найдено, %: С 58,41; Н 7,11; N 18,05. $C_{15}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: С 58,81; Н 7,24; N 18,29. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,35 [6H, с, 2'-(CH₃)₂]; 2,10 (2H, д, 3-CH₂); 2,45 (3H, с, 2-CH₃); 2,55 [6H, с, (CH₃)₂]; 2,8 (2H, т, 5'-H); 3,95 (2H, т, 6'-H); 6,25 м. д. (1H, с, 5-H).

Рентгеноструктурное исследование соединения III. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2676 независимых отражений измерены на 4-кружном автоматическом дифрактометре *Enraf-Nonius CAD-4* (λ MoK α , $\omega/2\theta$ -сканирование, графитовый монохроматор, $\theta_{max} = 26^\circ$). Кристаллы триклинные: $a = 8,046(2)$, $b = 8,439(2)$, $c = 10,802(2)$ Å, $\alpha = 80,31(3)$, $\beta = 82,15(3)$, $\gamma = 71,82(3)^\circ$, $V = 684,1(3)$ Å³, $M = 249,3$, $d_{ввч} = 1,21$ г/см³, $Z = 2$, пространственная группа P-1.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы Н выявлены в разостном синтезе электронной плотности и включены в уточнение в изотропном приближении. Структурные расчеты выполнены на IBM 486 по программам SHELXTL-93. Окончательное значение факторов расходимости $R = 0,041$ по 2532 отражениям с $I > 2\sigma(I)$. Общий вид молекулы с нумерацией атомов показан на рисунке. Координаты атомов и значения эквивалентных изотропных температурных параметров можно получить у авторов.

Работа выполнена в рамках научной темы (шифр 96-559), субсидируемой из источников государственного централизованного финансирования Республики Армения, а также при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант MVT 000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г., Терентьев П. Б., Залинян М. Г. // ХГС. — 1989. — № 12. — С. 1644.
2. Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г., Залинян М. Г. // ХГС. — 1988. — № 4. — С. 563.
3. Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г., Залинян М. Г., Топчян А. В., Терентьев П. Б. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 950.
4. Smith L. I. // Chem. Rev. — 1938. — Vol. 23. — P. 222.
5. Hamer J., Maculoso A. // Chem. Rev. — 1964. — Vol. 64. — P. 474.
6. Марч Дж. // Органическая химия. — М.: Мир, 1987. — Т. 2. — С. 139.
7. Brady O. L., Dunn F. B., Coldstein R. F. // J. Chem. Soc. — 1926. — P. 2386.
8. Buchler E. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 261.
9. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 1. — P. S1.

Ереванский институт народного хозяйства,
Ереван 375025

Поступило в редакцию 13.01.97

Центр исследования структуры молекул
НАН Республики Армения,
Ереван 375014