

В. А. Макаров, А. Л. Седов, О. С. Анисимова,
В. Г. Граник

ВЫСОКОПОЛЯРИЗОВАННЫЕ ЕНАМИНЫ

2*. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ α,α -ДИАМИНО- β -НИТРО- β -ЦИАНОЭТИЛЕНА

Гидролизом 4-хлор-5-нитропиримидинов получены высокополяризованные диенамины типа α,α -диамино- β -нитро- β -цианоэтилена. Изучены некоторые химические превращения полученных енаминов, в частности приводящие к производным 2-(нитроцианометил)имидазолидина и -тексагидропиримидина, а также производным N,N'-бисвинилпиперазина и 7-метилен-1,4-диазабицикло[2.2.1]гептана.

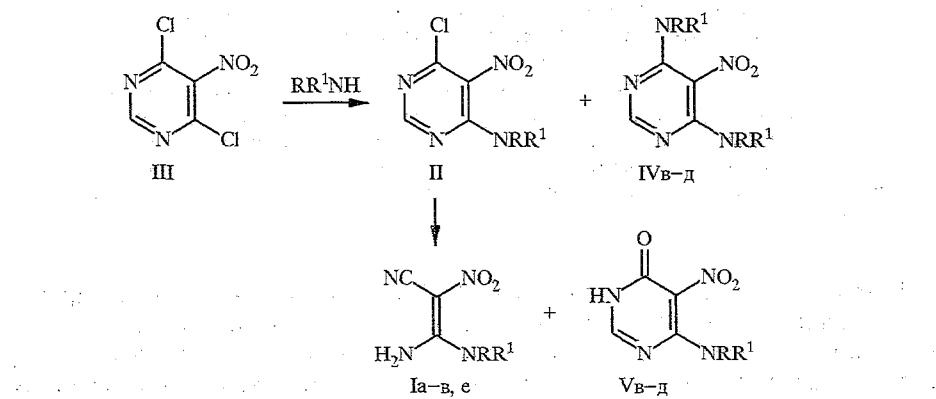
В продолжение наших исследований синтеза и свойств высокополяризованных ендиаминов [1, 2] в настоящей работе синтезирован ряд новых замещенных α,α -диамино- β -нитро- β -цианоэтилена (I), изучены реакции их переаминирования, возможность получения на их основе соответствующих производных енаминоамидинов и некоторые химические трансформации последних.

Ендиамины типа I получены по известному методу [3—5] путем раскрытия пиримидинового цикла соответствующих 6-RR¹-амино-4-хлор-5-нитропиримидинов (II) в условиях кислотного гидролиза. Ранее [2—5] для этой цели использовались в основном 6-дикарбонильные пиримидины. Так, при нагревании соединения IIa (R = R¹ = Me) в разбавленной соляной кислоте гладко протекает расщепление пиримидинового кольца с выделением муравьиной кислоты и образованием ендиамина Ia [3], явившегося основным исходным соединением в настоящей работе. Мы показали, что данная реакция аналогично протекает и для более сложных аминозамещенных, например, из N-бензоилпиперазинового производного IIb синтезирован енамин Iб, в котором одним из заместителей является остаток пиперазина, образовавшегося в результате дебензоилирования. Благодаря наличию пиперазинового цикла соединение Iб может быть использовано в синтезе различных замещенных этого типа. Существенно большие сложности встречались при попытке осуществить синтез ендиаминов, содержащих аминоарильный заместитель в α -положении енамина. Поскольку арилами ногруппа в положении 6 пиримидинового цикла в значительно меньшей степени, чем амино- или алкилами ногруппа, дезактивирует атом хлора в положении 4, взаимодействие 4,6-дихлор-5-нитропиримидина (III) с ароматическими аминами протекает неоднозначно и наряду с целевыми хлорсодержащими пиримидинами IV—d образуются диариламиноарилнитропиримидины (IVv—d), не способные в указанных выше условиях к превращению в ендиамины. Варьирование условий проведения этих реакций, например использование в качестве исходных соединений ацетатов аминов или понижение температуры, существенно не оказывается на процентном соотношении конечных продуктов. Разделение полученных смесей сопряжено со значительными потерями, поэтому в ряде случаев препаративно удобнее использовать в гидролизе смеси IVv—d и IVv—d, так

* Сообщение 1 см. [1].

как отделение ендиаминов от остающихся неизмененными в ходе этой реакции диаминопиримидинов IV не представляет сложности. Следует, однако, отметить, что расщепление хлорпиримидинов II до ендиаминов сопровождается побочным процессом — образованием соответствующих 6-ариламино-5-нитропиримидин-4-онов (Vb—d), которые также выделены из реакционных смесей и идентифицированы (см. табл. 1).

Как уже отмечалось, в качестве основного исходного соединения для изучения реакции переаминирования выбран α -амино- α -диметиламино- α -нитро- α -цианоэтилен Ia.



I—V a R = R¹ = Me, b R = H, R¹ = *p*-MeOC₆H₄, г R = H, R¹ = *p*-ClC₆H₄, д R = H, R¹ = Ph,
е R = Et, R¹ = Ph; II б RR¹ = -(CH₂CH₂)NCOPh, II ф RR¹ = -(CH₂CH₂)NH·HCl

Известно, что переаминирование енаминов в ряде случаев может быть значительно ускорено путем использования кислотных катализаторов, так как возникающий при этом в результате С-протонирования иммоний-катион способен с существенно большей скоростью присоединять нуклеофильные реагенты, в частности амины, по α -положению. Естественно, что такая возможность сохраняется только в случаях, когда основность применяемого енамина достаточна, чтобы в присутствии кислотных реагентов возникла значимая концентрация соответствующих иммоний-катионов. Поскольку об основности высокополяризованных енаминов типа I ничего не было известно, мы оценили ее с помощью спектроскопии ¹H ЯМР. Оказалось, что в спектре соединения Ia в трифтогоркусной кислоте отсутствуют изменения, характерные для спектров енаминов, протонирующихся по атомам азота или по β -углеродному атому [6], более того, при длительной выдержке енамина Ia в этом растворе гидролиз (в пределах чувствительности метода) также не наблюдается. Отсюда можно сделать вывод о крайне низкой основности исследуемых веществ и возможности прямого (без катализатора) присоединения аминов к α -положению ендиаминов типа I. Оказалось, что результат процесса во многом определяется физическими свойствами образующихся продуктов, избытком и основностью применяемого амина. При взаимодействии соединения Ia с сильно основными аминами в водной среде при использовании трехкратного избытка нуклеофильного агента (аммиак, метиламин, морфолин) из реакционной массы выпадают не растворимые в этих условиях продукты монопереаминирования, причем замещению подвергается только диметиламиногруппа. Как результат подобного переаминирования были получены ендиамины Iв—д, ж—и. При проведении реакций со значительно большим избытком морфолина (в этих условиях продукт монопереаминирования не выпадает в осадок и не выводится из сферы реакции) образуется α,α -бисморфолино- β -нитро- β -цианоэтилен (VIa). В аналогичных условиях получено α,α -бисдиметиламино-

производное VI_b; строение обоих соединений подтверждается спектральными данными. Так, например, в ИК спектре енамина VI_b присутствуют полосы поглощения, характерные для цианогруппы (2200 cm^{-1}), нитрогруппы (1560 cm^{-1}), и отсутствуют полосы поглощения связи NH, присутствующие в спектре исходного соединения. В масс-спектре енамина VI_b наблюдается не только пик молекулярного иона ($M^+ 184$), но и пики, соответствующие фрагментам распада этого соединения (168, 154, 138, 111). Вообще масс-спектры енаминов I характеризуются интенсивными пиками соответствующих молекулярных ионов, распад которых протекает однотипно и обусловлен отрывом нитрогруппы. В спектре наблюдаются пики ионов $[M-\text{O}]^+$, $[M-\text{NO}]^+$, $[M-\text{NO}_2]^+$, $[M-\text{NO}_2-\text{HCN}]^+$.

Установленная выше возможность биспереаминирования ендиамина I_a привела нас к заключению о вероятности такого процесса при использовании в этой реакции биснуклеофилов. Действительно, взаимодействие I_a с этилен- или триметилендиаминами гладко и с высокими выходами приводит к гидрированным производным имидазола (VII_a) и пиримидина (VII_b), полученным ранее другим способом [7]. Весьма интересно протекает реакция соединения I_a с пиперазином: в этом случае наряду с основным продуктом реакции — замещенным N,N'-бисвинилпиперазином (VIII) — выделено производное диазабициклогептана (IX). Строение полученных циклических соединений доказано спектральными данными и элементным анализом, физико-химические характеристики продуктов VII_{a,b} соответствуют описанным в литературе [7]. Фрагментация молекулярных ионов в масс-спектрах циклических соединений VII_{a,b} и IX, как и в соединениях типа I, характеризуется в первую очередь элиминированием нитрогруппы ($[M-\text{O}]^+$, $[M-\text{NO}]^+$, $[M-\text{NO}_2]^+$). Дальнейший распад ионов $[M-\text{NO}_2]^+$ связан как с элиминированием HCN, так и с разрывом связей в гидрированных имидазольном (VII_a), пиримидиновом (VII_b) и пиперазиновом (IX) кольцах. В ^1H ЯМР спектрах (DMCO-D_6) соединений IX, VII_a наблюдается сигнал 4,11 м. д. (с, CH_2), в VII_a присутствует сигнал 8,77 м. д. (2H, с, NH). В ИК спектре соединения IX отсутствуют полосы поглощения, соответствующие аминогруппе, а в спектрах продуктов VII_a и VII_b соответствующие полосы присутствуют (см. табл. 1).

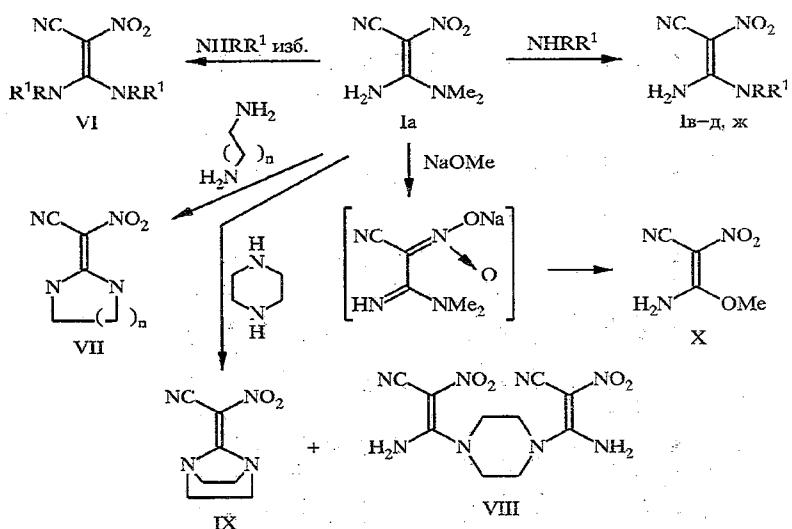
Реакция переаминирования значительно затрудняется при использовании менее основных ароматических аминов. Так, переаминирование диенамина I_a *n*-анизидином удаётся провести только при длительном кипячении компонентов в этиленгликоле, в этом случае с низким выходом (~7%) удалось выделить α -амино- α -*n*-метоксифениламино- β -нитро- β -цианоэтилен (I_b). Наличие в данном соединении *n*-метоксифениламиногруппы приводит к появлению дополнительных путей распада в условиях электронного удара. Так, наряду с обычным элиминированием NO₂-группы (см. выше) в его масс-спектре наблюдаются пики ионов *m/z* 123 [$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}]^+$ и 127 [$M-\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}]$.

В рамках настоящей работы была сделана попытка проведения реакции ендиамина I_a с другим нуклеофилом — метокси-анионом. Вообще говоря, енамины не склонны к подобным реакциям обмена аминной функции на метоксигруппу. Однако в данном случае реакция протекает гладко и с удовлетворительным выходом. При этом сначала, по-видимому, образуется соль соответствующего ацинитропроизводного, из которой при подкислении с выходом 66% выделено α -амино- α -метоксипроизводное (X). В масс-спектре этого соединения наблюдается интенсивный пик соответствующего молекулярного иона *m/z* 143. Замена амино- на метоксигруппу приводит к появлению в спектре дополнительных пиков, обусловленных ее распадом. Наряду с пиками ионов $[M-\text{O}]^+$, $[M-\text{NO}]^+$, $[M-\text{NO}_2]^+$ в спектре наблюдаются интенсивные пики ионов $[M-\text{NO}_2-\text{CH}_3]^+$ и $[M-\text{NO}_2-\text{OCH}_3]$. Последнему отвечает второй по интенсивности пик в спектре.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

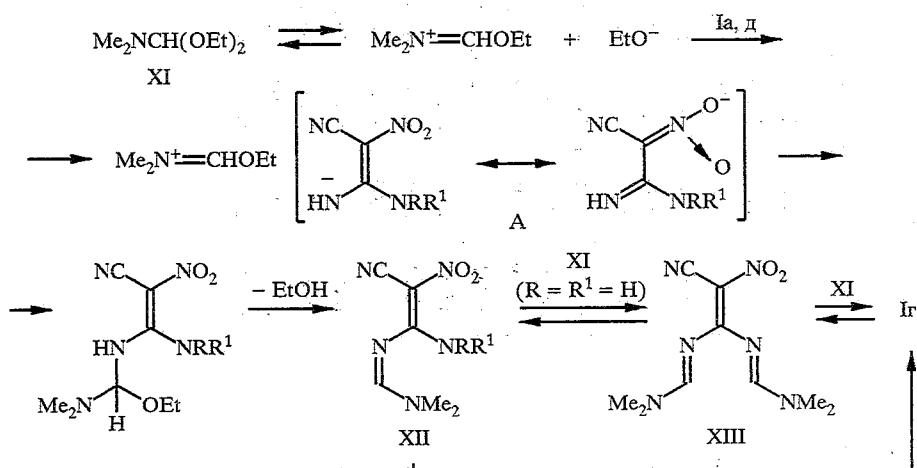
Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			$T_{\text{пл}}$, °C	Растворитель для кристаллизации	ИК спектр, см^{-1}	M^+	Выход, %
		C	H	N	C	H	N					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Iб	$C_7H_{11}N_5O_2 \cdot HCl$	31,23	4,11	25,87	31,11	4,01	25,93	251	MeOH/вода	3356, 3212, 3178, 2206, 1656	233	72
Iв	$C_{10}H_{10}N_4O_3$	51,17	4,42	23,94	51,28	4,27	23,93	234	Вода	3343, 3200, 2200, 1658, 1481	234	7
Iг	$C_3H_4N_4O_2$	28,32	3,01	43,64	28,12	3,12	43,75	272	EtOH	3480, 3363, 3214, 2200, 1645	128	67
Iе	$C_{11}H_{12}N_4O_2$	56,67	5,16	24,28	56,89	5,17	24,14	175	EtOH	3438, 3361, 2200, 1656, 1433	232	37
Iж	$C_7H_{10}N_4O_3$	42,48	5,00	28,15	42,42	5,05	28,28	132	<i>i</i> -PrOH	3441, 3371, 2200, 1651, 1243	198	32
Iз	$C_9H_{17}N_5O_2$	47,51	7,53	31,04	47,57	7,49	30,83	220	Вода	3436, 3365, 3190, 2200, 1646	227	45
Iи	$C_7H_{13}N_5O_2$	42,41	6,78	34,97	42,21	6,53	35,17	243	<i>i</i> -PrOH	3435, 3364, 3195, 2200, 1650	199	64
IIб	$C_{15}H_{14}N_5O_3Cl$	51,89	4,07	19,87	51,72	4,02	20,11	122	EtOH	1763, 1634, 1524, 1230	348	84
IIв	$C_{11}H_9N_4O_2Cl$	47,28	3,29	20,12	47,14	3,21	20,00	206	Вода	3115, 1664, 1451, 1324	280	14
IIг	$C_{10}H_6N_4O_2Cl_2$	42,39	2,24	19,58	42,10	2,10	19,64	249	EtOH/вода	3120, 1655, 1320, 1245	285	24
IIд	$C_{10}H_7N_4O_2Cl$	48,05	2,94	22,31	48,00	2,80	22,40	78	EtOH/вода	3122, 1660, 1331, 1255, 1178	250	45
IIе	$C_{12}H_{11}N_4O_2Cl$	51,83	3,97	19,89	51,79	3,95	20,14	120	Диоксан	1642, 1547, 1432, 1107	278	65
IVв	$C_{18}H_{17}N_5O_4$	58,75	4,52	19,33	58,85	4,63	19,07	208	EtOH	3132, 1746, 1553, 1467, 1367	367	51
IVг	$C_{16}H_{11}N_5O_2Cl$	51,13	2,98	18,52	51,06	2,92	18,61	197	EtOH	3345, 3189, 1678, 1423	376	46

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IVд	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	62,47	4,17	22,24	62,54	4,23	22,08	152	EtOH	3360, 3201, 1654, 1345, 1206	307	25
Vв	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	50,42	3,85	21,08	50,38	3,81	21,37	239	Вода	3210, 3165, 1768, 1650	262	43
Vг	C ₁₀ H ₇ N ₄ O ₃ Cl	45,12	2,58	21,16	45,11	2,63	21,05	254	Вода	3206, 3160, 1760, 1648, 1450	266	78
Vд	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₃	51,81	3,37	24,25	51,72	3,44	24,13	216	Вода	3200, 3145, 1755, 1653, 1449	232	81
Ve	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃	55,43	4,44	21,76	55,38	4,61	21,53	251	MeOH	3150, 1759, 1657, 1437	268	65
VIа	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	49,27	5,88	21,11	49,25	5,97	20,89	46	Вода	2207, 1634, 1537, 1430, 1106	268	12
VIб	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	45,71	6,60	30,61	45,65	6,52	30,43	121	i-PrOH	2200, 1645, 1540, 1437	184	18
VIII	C ₁₀ H ₁₂ N ₈ O ₄	38,98	3,83	36,67	38,96	3,89	36,36	238	MeOH	3340, 3200, 2200, 1657, 1518	—	32
IX	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	46,49	4,39	31,23	46,66	4,44	31,11	170	MeOH	2200, 1649, 1560, 1475	180	7
X	C ₄ H ₅ N ₃ O ₃	33,67	3,60	29,45	33,56	3,49	29,37	162	Вода	3210, 3167, 2215, 1650, 1489	143	66
XIIа	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₂	45,65	6,32	33,21	45,49	6,11	33,17	176	EtOH	2195, 1643, 1505, 1383, 1290	211	98
XIIб	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₂	42,77	5,58	35,46	42,64	5,55	35,53	174	EtOH	3230, 2203, 1641, 1597, 1362	197	97
XIIв	C ₆ H ₉ N ₅ O ₂	39,67	5,02	38,41	39,34	4,91	38,25	180	EtOH	3494, 3280, 2210, 1658, 1465	183	84
XIII	C ₉ H ₁₄ N ₆ O ₂	45,18	5,91	35,33	45,37	5,88	35,29	203	EtOH	2201, 1678, 1547, 1430	238	97
XIV	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,34	5,23	18,45	66,23	5,19	18,18	161	EtOH	3260, 3165, 2200, 1649	308	28
XV	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂	64,41	5,01	20,97	64,47	5,07	20,89	212	i-PrOH	3368, 3255, 3159, 2200, 1658	335	16
XVI	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₂	54,02	4,31	28,47	53,87	4,48	28,57	223	MeOH	3205, 2200, 1623, 1420, 1261	245	12



I: $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, д $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, ж $\text{RR}^1 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}$, з $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, и $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; VIa $\text{RR}^1 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}$, б $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$; VIIa $n = 1$, б $n = 2$

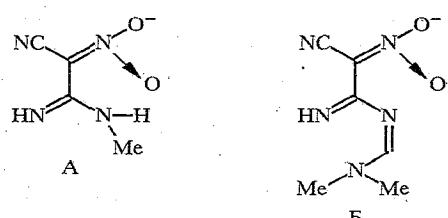
Другое направление настоящей работы связано с изучением взаимодействия синтезированных ендиаминов с диэтилацеталем ДМФА (XI) и исследованием некоторых свойств полученных таким образом енамидинов. Нагревание енамидинов Ia,д с ацеталем XI приводит с высокими выходами кmonoамидинам XII,а,б. Надо отметить, что в тех же условиях из диаминопроизводного Iг получен диамидин XIII. Учитывая, что основность исходных ендиаминов чрезвычайно низка (см. выше), можно полагать, что образование енамидинов протекает по тому же типу, что и реакция ацеталей аминов с сульфонамидами [8]: этокси-анион, присутствующий в равновесной смеси [9], отрывает NH -протон, и образующийся анион ендиамина присоединяется к иммоний-катиону с последующим отщеплением молекулы спирта.



XIIa $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$; б $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$; в $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$

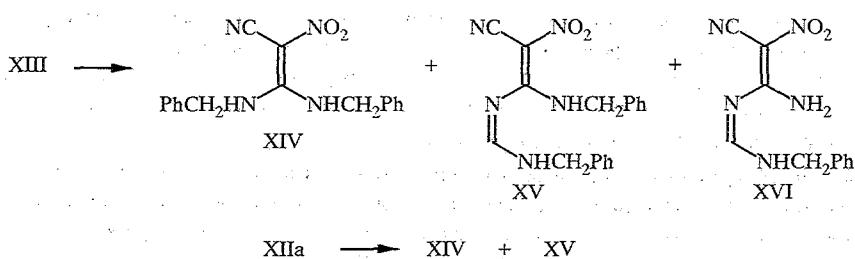
Весьма интересно, что скорость этой реакции резко меняется в зависимости от того, какая группировка находится в α -положении наряду с первичной аминогруппой. Так, наблюдение за реакцией ендиаминов Ia и Iд с ацеталем XI показывает, что замена диметиламиногруппы на метиламиногруппу

приводит к резкому ускорению процесса — для окончания конденсации XI с Ia требуется ~4 ч, а Id — 1 ч в одинаковых условиях. Особенно быстро протекает эта реакция с участием диаминопроизводного Ig (~7 мин), хотя в данном случае происходит последовательная конденсация по двум первичным аминогруппам. Это приводит нас к заключению, что не стерический фактор (роль которого тоже нельзя отрицать вовсе) является главной причиной разницы в скоростях реакции, а степень стабилизации анионов типа A за счет электронных и внутримолекулярных взаимодействий. Поскольку основной вклад в резонансный гибрид аниона A вносит структура с зарядом на кислороде нитрогруппы, то для соединения Id возможна стабилизация аниона A с участием внутримолекулярной водородной связи, что исключено для ендиамина Ia.



Аналогичная стабилизация (более эффективная за счет наличия двух атомов водорода у первичной аминогруппы) может реализоваться для Гг на первом этапе взаимодействия с ацеталем, а другой возможный тип стабилизации с участием NH и амидинового фрагмента, на второй стадии взаимодействия с ацеталем ДМФА, иллюстрирует структура Б. Следует также учитывать, что преобразование аминофункции в амидиновую сопровождается значительным снижением электронодонорных свойств (полярографические данные по сравнению енаминов и енамидинов см. в работе [10]). Понятно, что стабилизация промежуточных анионов (если образование анионов является лимитирующей стадией рассматриваемых реакций) приводит к повышению их концентрации в реакционной смеси и, соответственно, повышению скорости процесса в целом. Очевидно также, что вышеупомянутые соображения требуют более строгого экспериментального обоснования. В масс-спектрах моно- и диамидины XII_{a,b} и XIII проявляют сходный тип фрагментации: наблюдается обычное для рассматриваемых соединений элиминирование нитрогруппы, а уже распад иона $[M-\text{NO}_2]^+$ протекает со ступенчатым отрывом диметиламиногруппы и амидинового остатка.

Синтез енамидинов XII_{a,b} и XIII может быть весьма полезным для получения различных продуктов переаминирования, так как известно, что енамидиновый фрагмент является существенно лучшей уходящей группой, чем аминный [11]. Поэтому мы исследовали в нашей работе некоторые свойства описанных выше енамидинов. Оказалось, что бисамидин XIII в различных условиях легко отщепляет один амидиновый фрагмент. Так, уже при перекристаллизации из водного этанола или при обработке первичными аминами в протогенной среде образуется аминоенамидин XII_b.



Естественно, что с учетом этих результатов была сделана попытка проведения реакций полученных енамидинов с аминами в аprotонной среде. В качестве примера было избрано взаимодействие с бензиламином. При этом установлено, что действие на соединение XIII избытка бензиламина в сухом толуоле приводит к смеси веществ, состоящей, по данным спектроскопии ^1H ЯМР и масс-спектров, из дibenзиламинопроизводного (XIV) и енамидина (XV). Енамидин XIV выделен из этой смеси в индивидуальном виде и идентифицирован с помощью спектральных данных и результатов элементного анализа. Надо отметить, что в масс-спектре дibenзиламинопроизводного XIV ($M = 308$) основной распад связан с образованием бензил-катиона (91) и бензиламино-катаиона (106). В спектре также наблюдается интенсивный пик иона $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. Смесь продуктов, состоящая из XIV и XV, наряду с енамидином (XVI), содержащим первичную аминогруппу, получена при реакции бисамида XIII с бензиламином в тех же условиях. В спектре ^1H ЯМР (DMSO-D_6) этой смеси наблюдаются сигналы, относящиеся к соединению XIV: 4,49 (4Н, уш. с, PhCH_2), 7,15...7,4 (10Н, м, Ph) и 9,28 м. д. (2Н, уш. с, NH); соединению XV: 4,58 (2Н, уш. с, PhCH_2), 4,78 (2Н, д, $J = 6,0$ Гц, PhCH), 7,15...7,4 (10Н, м, Ph), 8,03 (1Н, с, CH), 9,10 (1Н, уш. с, NH) и 9,8 м. д. (1Н, уш. т, NH) и соединению XVI: 4,78 (2Н, д, $J = 6,0$ Гц, PhCH_2), 7,15...7,4 (5Н, м, Ph), 8,03 (1Н, с, CH), 8,25 (1Н, уш. с, NH), 9,28 (1Н, уш. с, NH) и 9,28 м. д. (1Н, т, NH). В чистом виде из этой смеси удалось выделить соединения XV и XVI, масс-спектры которых соответствуют предполагаемой структуре. Так, в них наблюдаются молекулярные ионы (335 и 245), пик бензил-катаиона (91), интенсивные пики ионов $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ и $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{NHCHC}_6\text{H}_5]$ и ряд других пиков, обусловленных ступенчатым отрывом амидиновой группировки от иона $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$. Таким образом, неожиданно наряду с продуктом XIV, возникающим в результате обычного переаминирования [11], образуются «переаминированные амидины» XV, XVI, т. е. атака бензиламина ориентирована не только на енаминовое α -положение, но и на мезо-атом амидинового фрагмента.

В заключение следует указать, что исследование процессов переаминирования является основой для дальнейшего осуществления гетероциклизации, так как синтез гетероциклических соединений из енаминов базируется, в значительной степени, на первоначальном их взаимодействии с первичными и вторичными аминами. Несомненный интерес, на наш взгляд, представляет и изучение конформации исследуемых соединений, о чем будет подробно сообщено в следующей нашей работе. Этот вопрос нам кажется особенно интересным, если учитывать тот факт, что, по-видимому, из-за несовершенства доступных в то время приборов конформация синтезированных ранее соединений Ia, g, d [12] не была установлена.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Perkin-Elmer в виде суспензий в вазелиновом масле, ЯМР спектры сняты на спектрометре Oxford 400+ (400 МГц). Химические сдвиги приведены по шкале δ , внутренний стандарт тетраметилсиликан, в качестве растворителя во всех случаях использован DMSO-D_6 . Масс-спектры получены на спектрометре Varian-700 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль чистоты продуктов и хода реакций осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 10 : 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Соединения Ia и IIa были получены по методикам [4, 5].

6-N-Бензоилпиперазино-5-нитро-4-хлорпиримидин (IIb). К раствору 2,0 г (10,3 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорпиримидина III добавляют раствор 2,33 г (10,3 ммоль) N-бензоилпиперазина в 5 мл воды и затем 0,58 г (10,3 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды. Через 1 ч реакционную массу разбавляют водой и отфильтровывают 2,90 г продукта IIb.

6-*n*-Метоксифенил-5-нитро-4-хлорпиримидин (Пв). К раствору 2 г (10,3 ммоль) III в 40 мл диоксана при интенсивном перемешивании медленно, не допуская разогрева реакционной массы, добавляют по каплям раствор 1,26 г (10,3 ммоль) *n*-анизидина в 10 мл диоксана и 0,6 мл (10,3 ммоль) уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают 2 ч и отфильтровывают выпавший осадок, который немедленно подвергают кристаллизации из воды. При этом на фильтре остается 2,7 г красно-оранжевого кристаллического диаминопиримидина IVв, который впоследствии кристаллизуют из спирта, а из фильтрата выпадает желтый осадок 0,4 г продукта Пв.

6-Анилино-5-нитро-4-хлорпиримидин (Пд). Реакцию проводят аналогично синтезу Пв, однако при этом из реакционной массы выпадает ярко-желтый осадок дизамещенного 5-нитропиримидина IVд, после чего фильтрат выливают в воду и получают желтый продукт Пд.

5-Нитро-4-хлор-6-(*n*-хлоранилино)пиримидин (Пг). Методика синтеза сходна с использованной при получении пиримидина, но без добавления уксусной кислоты к раствору *n*-хлоранилина в диоксане. После разбавления реакционной массы водой отфильтровывают желтый осадок, который кристаллизуют из водного спирта, причем на фильтре остается дизамещенное соединение IVд (24%), а из фильтрата выделяют продукт Пд (56%).

5-Нитро-4-хлор-6-(N-этиланилино)пиримидин (Пе). К раствору 3 г (15,4 ммоль) 4,6-дихлор-5-нитропиримидина в 40 мл диоксана медленно, по каплям добавляют 2 мл (15,4 ммоль) N-этиланилина. Через 2 ч реакционную массу разбавляют водой и отфильтровывают 2,8 г продукта Пе.

Гидролиз 6-RR¹-амино-5-нитро-4-хлорпиримидинов (Пб—д). Раствор 1 г соединения II в 1 н. HCl кипятят в течение 4 ч. Реакционную массу охлаждают и отфильтровывают 4-оксопиримидин V, фильтрат упаривают и остаток растирают со спиртом. Получают соответствующий диенамин I.

Гидрохлорид β -нитро- α -пиеразино- β -цианоенамина (Iб). Используется общая методика гидролиза соединения II. После охлаждения реакционной массы отфильтровывают выпавшую бензойную кислоту, фильтрат упаривают и остаток растирают с метанолом. Получают хлоргидрат енамина Iб.

α -Амино- α -*n*-метоксифенил- β -нитро- β -цианоэтилен (Iв). Смесь 1 г (6,4 ммоль) диенамина Iа и 2 г (12,8 ммоль) *n*-анизидина кипятят в 40 мл этиленгликоля в течение 5 ч. Реакционную массу охлаждают и выливают в 200 мл воды, выпавший коричневый осадок отфильтровывают, растворяют в этилацетате и обесцвечивают активированным углем. Полученный раствор упаривают и остаток 0,3 г продукта Iв кристаллизуют из изопропилового спирта.

Диенамины Iг, д, ж—и, VII. А. К 1 г (6,4 ммоль) диенамина Iа добавляют раствор 18 ммоль амина в воде или метаноле и кипятят до полного отсутствия исходного енамина, контролируя ход реакции по ТСХ. Реакционную массу охлаждают и отфильтровывают продукты переаминирования. Соединения VIII и IX разделяют кристаллизацией из метанола, причем на фильтре остается VIII, а из фильтрата выпадает белый IX.

Б. Енаминоамидины XII_{а, б} или XIII (5 ммоль) кипятят с 10 мл водного 5% раствора аммиака или диметиламина в течение 30 мин и отфильтровывают образовавшиеся с количественным выходом белые осадки Iа, д, г.

α, α -Ди-RR¹-амино- β -нитро- β -цианоэтилены (VI). К 1 г (6,4 ммоль) диенамина I добавляют 20 мл 30% водного раствора амина и кипятят с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу упаривают, оставшееся масло растирают со смесью метанола и эфира (1 : 1) и отфильтровывают соединение VI.

α -Метокси- β -нитро- β -цианоенамин (X). К суспензии 1,5 г (9,6 ммоль) диенамина Iа в 40 мл метанола добавляют 25 мл раствора метилата натрия, приготовленного из 0,88 г (20 ммоль) натрия. Массу кипятят 8 ч, упаривают, оттитровывают 1 н. HCl до pH ~7. Выпадает 0,9 г (66%) белого осадка продукта X.

Енаминоамидины XII и XIII. Диенамин Iа, г, д или енаминоамидин XIIв кипятят в ацетале диметилформамида как растворителе соответственно 4 ч, 1 ч, 7 мин или 10 мин. Реакционную массу упаривают до 2...3 мл и разбавляют изопропиловым спиртом. Отфильтровывают образовавшийся енаминоамидин XII или XIII. Спектр ПМР енамидина XIIа (ДМСО-D₆): 3,11 (3H, с, NCH₃ енамина), 3,17 (3H, с, NCH₃ енамина), 3,14 (3H, с, NCH₃ амидина), 3,24 (3H, с, NCH₃ амидина) и 8,22 м. д. (1H, с, CH).

α -Диметиламинометиленамино- β -нитро- β -цианоенамин (XIIв). Амид XIV (1 г, 5,4 ммоль) кипятят в 30 мл водного спирта в течение 30 мин. Реакционную массу охлаждают и отфильтровывают 0,75 г продукта XIIв (количественный выход).

Переаминирование амидинов XІІІ и ХІІІ. К суспензии 10 ммоль амидина в 40 мл толуола при интенсивном перемешивании добавляют 40 ммоль бензиламина и кипятят в течение 6 ч. Реакционную массу упаривают и растирают с изопропиловым спиртом. В случае исходного амидина XІІ образовавшийся твердый продукт отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизацией из этанола получают 1,5 г (45%) ендиамина XIV. В случае амидина ХІІІ отфильтровывают 0,6 г (24%) кристаллов енаминоамидина XV, а фильтрат упаривают досуха и обрабатывают спирто-эфирной смесью (1 : 1), выделяя 0,5 г (15%) енаминоамидина XVI_b.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров В. А., Седов А. Л., Немерюк М. П., Соловьева Н. П., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 976.
2. Немерюк М. П., Седов А. Л., Макаров В. А., Соловьева Н. П., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 999.
3. Clark J., Gelling I., Noath G. // Chem. Compt. — 1967. — N 17. — P. 859.
4. Clark J., Gelling I., Southon I. W., Morton M. S. // J. Chem. Soc. — 1970. — N 3. — P. 494.
5. Clark J., Curphey M., Southon I. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1974. — N 14. — P. 1611.
6. Граник В. Г., Киселев С. С., Соловьева Н. П., Персианова И. В., Полиевктов М. К., Шейнкер Ю. Н. // ХГС. — 1980. — № 3. — С. 344.
7. Rajappa S., Advani B. G. // Ind. J. Chem. — 1977. — Vol. 15. — P. 890.
8. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г., Персианова И. В., Переслени Е. М., Енгоян А. Р., Шейнкер Ю. Н. // ХГС. — 1974. — № 9. — С. 1220.
9. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г. // Успехи химии. — 1977. — Т. 46. — С. 685.
10. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Сочнева Е. О., Власова Т. Ф., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К., Глушков Р. Г. // ХГС. — 1976. — № 11. — С. 1506.
11. Граник В. Г., Дозорова Е. Н., Марченко Н. Б., Будanova Л. И., Кузовкин В. А., Глушков Р. Г. // ХФЖ. — 1987. — № 10. — С. 1249.
12. Clark J., Parvizi B., Southon I. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1976. — N 1. — P. 125.

Центр по химии лекарственных средств
ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва 119815

Поступило в редакцию 06.02.96