

А. В. Гулевская, А.Ф. Пожарский, С. В. Шоршнев,  
Е. А. Желтушкина

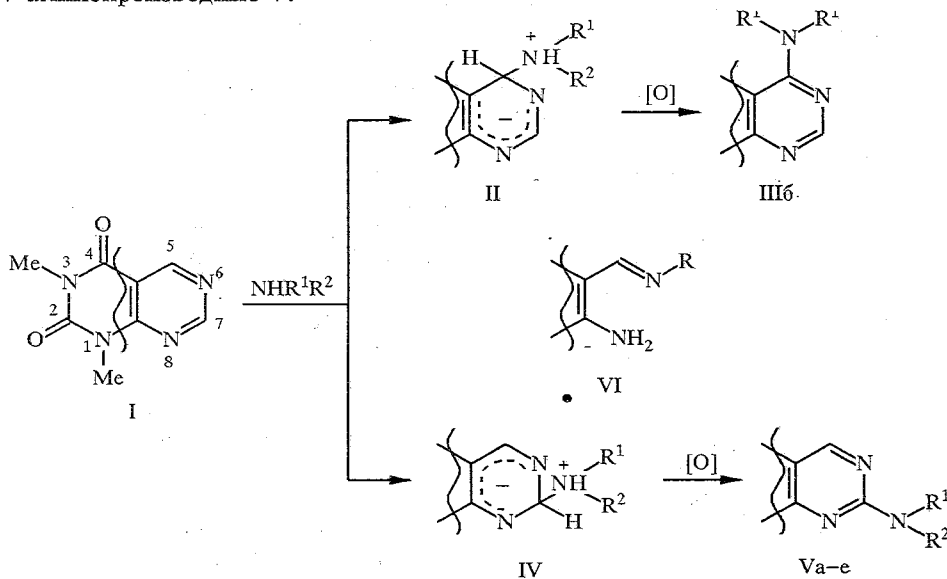
ПУРИНЫ, ПИРИМИДИНЫ И КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ НА ИХ ОСНОВЕ

12\*. 1,3-ДИМЕТИЛПИРИМИДО[4,5-*d*]ПИРИМИДИН-2,4-(1H,3H)ДИОН: ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ РЕГИОСЕЛЕКТИВНОГО АМИНИРОВАНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИМИДИНОВ В ПОЛОЖЕНИИ 2

1,3-Диметилпиримидо[4,5-*d*]пириимидин-2,4-(1H,3H)дион (I) реагирует с алкиламинами и жидким аммиаком в присутствии окислителя (KMnO<sub>4</sub> или Ag(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N)<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub>), давая 7-аминопроизводные, а при взаимодействии с метиламином образуется смесь изомерных продуктов алкиламинирования. Последовательный гидролиз 7-пиперидинопроизводного в щелочной, а затем кислой средах дает 4-метиламино-2-пиперидинопириимидин с количественным выходом.

Известно, что конденсированные пириимидины (хиназолин, птеридин) аминируются амидами щелочных металлов, аммиаком или алкиламинами в присутствии окислителя исключительно по положению 4 [2—4]. Сам пириимидин и некоторые его 4- и 5-замещенные в большинстве случаев также дают 6- и 4-аминопириимидины соответственно [2, 5, 6]. При этом замещение атома водорода в положении 2 незначительно и возможно лишь в условиях кинетического контроля [7].

Мы нашли, что 1,3-диметилпиримидо[4,5-*d*]пириимидин-2,4-(1H,3H)дион (I) подвергается окислительному аминированию преимущественно по положению 7, соответствующему положению 2 в молекуле пириимидина. При действии на соединение I алкиламинов либо жидкого аммиака в присутствии окислителя (KMnO<sub>4</sub> или Ag(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N)<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub>) с хорошим выходом образуются 7-аминопроизводные V.



NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>: а NH<sub>2</sub>, б NHMe, в NHEt, г NHBu-*t*, д пиперидино, е морфолино

\* Сообщение 11 см. [1].

Синтез 7-алкиламино-1,3-диметилпиримидо[4,5-d]-  
пиримидин-2,4-(1H,3H)дионов (V)

Соединение	Брутто-формула	Условия реакции			$R_f^*$	$T_{пл}, ^\circ C$	Выход, %
		амин	окислитель	температура, $^\circ C$			
Va	$C_8H_9N_5O_2$	$NH_3$	$KMnO_4$	-78...-75	0,07	323...324	79
Vб, Шб	$C_9H_{11}N_5O_2$	$MeNH_2$	$KMnO_4$	-75...-70	0,09	—	90 <sup>*2</sup>
Vв	$C_{10}H_{13}N_5O_2$	$EtNH_2$	$KMnO_4$	-10	0,17	202...205	78
Vг	$C_{12}H_{17}N_5O_2$	$t-BuNH_2$	$Ag(C_5H_5N)_2MnO_4$	7...10	0,39	234...236	51
Vд	$C_{13}H_{17}N_5O_2$	Пиперидин	$Ag(C_5H_5N)_2MnO_4$	5...10	0,43	180...181,5	75
Ve	$C_{12}H_{15}N_5O_3$	Морфолин	$Ag(C_5H_5N)_2MnO_4$	7...10	0,28	226...228	83

\* ТСХ на  $Al_2O_3$ , элюент хлороформ, проявление парами йода.  $R_f$  исходного соединения I 0,67.

\*2 Указан общий выход смеси соединений Шб и Vб.

Теоретически нуклеофил может атаковать как атом C(7), так и атом C(5) исходной молекулы. Например, ранее сообщалось [8], что кипячение пиримидоурацила I с первичными алкиламинами  $RNH_2$  приводит к разрушению пиримидинового кольца соединения I и образованию азометинов VI. Очевидно, что первоначальной стадией такого превращения может быть только присоединение нуклеофила к положению 5. Квантово-механический расчет (метод MOX) показывает, что в исходной молекуле положительный  $\pi$ -заряд на атоме C(7) (+0,198) несколько больше, чем на атоме C(5) (+0,183). В то же время энергия нуклеофильной локализации для  $\sigma$ -комплекса II (2,80  $\beta$ ) меньше, чем для  $\sigma$ -комплекса IV (2,87  $\beta$ ), т. е. последний менее устойчив. Очевидно, реакционная способность положений 5 и 7 соизмерима, а нуклеофильная атака в положение 7 более вероятна в условиях кинетического контроля.

Таким образом, логично было бы ожидать образования смеси изомерных продуктов алкиламинирования III и V. Однако такую смесь мы зафиксировали лишь в опытах с метиламином, во всех остальных случаях был выделен единственный продукт нуклеофильного замещения по атому C(7), имеющий структуру V.

В пользу замещения по положению 7 свидетельствуют некоторые данные спектроскопии ПМР полученных нами соединений. В спектре исходного пиримидоурацила I имеются два синглета N-метильных групп ( $\delta$  3,48 и 3,70), а также два синглета ароматических протонов 7-Н ( $\delta$  9,14) и 5-Н ( $\delta$  9,29 м. д.). Определены константы спин-спинового взаимодействия ядер C(5) и C(7) с соответствующими протонами  $J_{C(5),H^1} = 187,5$  и  $J_{C(7),H^1} = 206,4$  Гц. Разница в величинах этих констант позволяет установить место вступления заместителя в пиримидиновое кольцо. Так, в спектрах ПМР продуктов аминирования Vв—е синглет единственного ароматического протона лежит в области  $\delta$  8,84...8,91 м. д., причем  $J_{C,H^1}$  равна 183,4 Гц, что позволяет отнести этот сигнал к протону 5-Н. Соединения V имеют однотипные ИК и УФ спектры (табл. 2).

Для окончательного доказательства структуры V соединение Vд было подвергнуто действию 5% раствора NaOH при нагревании. При этом было выделено производное пиримидин-5-карбоновой кислоты VII. Следует заметить, что характерное для ксантинов и лумазинов раскрытие урацильного кольца в щелочных средах [9, 10] в данном случае идет с большим трудом. Кислый гидролиз амида VII и дальнейшее декарбоксилирование приводят к 2-пиперидино-4-метиламинопиримидину

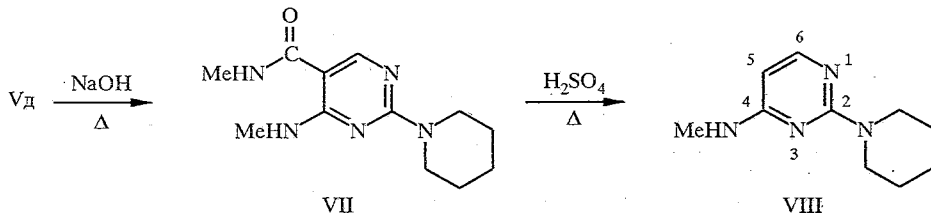
Физико-химические свойства 7-алкиламино-1,3-диметил-пиридо-[4,5-d]-пиримидин-2,4-(1H,3H)дионов (V)

Соединение	Спектр ПМР (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м. д.*					ИК спектр (CHCl <sub>3</sub> ), ν, см <sup>-1</sup> *2		УФ спектр (CH <sub>3</sub> OH), λ <sub>max</sub> , нм (lg ε)
	N(1)-Me (3H, c)	N(3)-Me (3H, c)	5-H (1H, c)	NH	другие сигналы	C=O	N-H	
I	3,48	3,70	9,29	—	9,14 (1H, c, 7-H)	1666, 1724	—	—
Va	3,21	3,40	8,67	7,53 (2H, c)	—	1677, 1719	3170, 3384	232 (5,54), 259 (4,97), 274 (5,14), 315 (5,17)
Vb	3,41	3,59	8,85	6,24 (1H, м)	1,29 (3H, т, J = 5 Гц, C-CH <sub>3</sub> ), 3,56 (2H, кв, J = 5 Гц, N-CH <sub>2</sub> -C)	1663, 1714	3444	215 (5,38), 231 (5,43), 272 (5,20), 310 (5,08)
Vг	3,40	3,59	8,84	5,94 (1H, уш. c)	1,51 (9H, c, t-Bu)	1662, 1713	3429	214 (5,21), 231 (5,31), 271 (5,10), 309 (5,00)
Vд	3,39	3,54	8,86	—	1,69 (6H, м, β- и γ-CH <sub>2</sub> пиперидино), 3,90 (4H, м, α-CH <sub>2</sub> пиперидино)	1664, 1714	—	215 (5,34), 233 (5,35), 279 (5,32), 318 (5,11)
Ve	3,41	3,55	8,91	—	3,47 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолино), 3,97 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> морфолино)	1672, 1720	—	216 (5,30), 235 (5,32), 276 (5,25), 314 (5,11)

\* Спектр соединения Va получен в ДМСО-D<sub>6</sub>.

\*2 Спектры соединений Va,e получены в вазелиновом масле.

(VIII). В спектре ПМР последнего наряду с сигналами протонов метиламино- и пиперидиногрупп имеются два дублета равной интенсивности в области δ 5,61 и 7,85 м. д. (J = 5,7 Гц), соответствующих ароматическим протонам 5-Н и 6-Н пиримидина VIII. Очевидно, что в случае 5-замещения спектр ПМР аналогичного продукта содержал бы два нерасщепленных сигнала ароматических протонов.



Как было сказано выше, при действии на пиримидоурацил I метиламина в присутствии KMnO<sub>4</sub> нами была получена смесь двух веществ, которые не удалось разделить дробной кристаллизацией или хроматографически. В ее спектре ПМР имелся двойной набор сигналов N-метильных групп урацильного кольца, ароматических протонов и аминного остатка, на основании чего был сделан вывод об образовании изомерных соединений IIIб и Vб. Сравнение химических сдвигов протона NH (δ 5,94...6,24) и протона 5-Н (δ 8,84...8,85) в соединениях Vb,г с химическими сдвигами аналогичных протонов в спектре ПМР полученной смеси (δ 5,58 (1,36 H), 6,32 (3,65 H), 8,84 (3,65 H) и 8,97 м. д. (1,39 H)) позволило отнести более интенсивные

сигналы к продукту 7-замещения и рассчитать соотношение изомеров в смеси ПИБ : V6 = 1 : 2,6. Одной из возможных причин отсутствия продукта нуклеофильного замещения по атому С(5) во всех остальных случаях является, по-видимому, стерическая затрудненность этого положения.

Таким образом, нами впервые наблюдалось региоселективное нуклеофильное замещение атома водорода в положении 2 конденсированных пиримидинов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ИКС-40, УФ спектры — на спектрометре Spexord 40-М в метанольном растворе, спектры ПМР зарегистрированы на приборах Bruker WH-90 (внутренний стандарт ТМС, соединения Va, в—е и VII) и Unity-300 (соединение VIII). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 3...4 ст. акт. по Брокману, элюент хлороформ, проявление парами йода.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N соответствуют вычисленным значениям.

7-Алкиламино-1,3-диметилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4-(1H,3H)дион (V, общая методика получения). Суспензию 0,2 г (1 ммоль) соединения I в 3 мл амина перемешивают 5...10 мин при соответствующей температуре (см. табл. 1). Затем добавляют 1,3 ммоль окислителя и перемешивают 1,5...2 ч при той же температуре. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (элюент хлороформ). Затем амин упаривают, сухой остаток экстрагируют 50 мл кипящего хлороформа (в случае соединения Va 3 × 50 мл). Растворитель упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход, условия проведения реакции и физико-химические характеристики соединений V см. в табл. 1, 2.

Метиламид 4-метиламино-2-пиперидинопиримидин-5-карбоновой кислоты (VII; C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O). Растворяют 0,28 г (1 ммоль) соединения Vд в минимальном количестве кипящего этанола и быстро выливают в 100 мл 5% раствора NaOH. Полученную суспензию кипятят 3 ч и охлаждают. Отфильтровывают белый волокнистый осадок и тщательно промывают водой. Перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 100%. Белые волокна с T<sub>пл</sub> 182...184 °С. ИК спектр (вазелиновое масло): 1630 (C=O), 3322, 3348 см<sup>-1</sup> (NH). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,63 (6H, м, β- и γ-CH<sub>2</sub> пиперидино), 2,90 (3H, д, J<sub>NH,CH3</sub> = 4,9 Гц, CH<sub>3</sub>-NH), 2,96 (3H, д, J<sub>NH,CH3</sub> = 4,9 Гц, CH<sub>3</sub>-NHCO), 3,79 (4H, м, α-CH<sub>2</sub> пиперидино), 5,83 (1H, уш. с, NH), 8,10 (1H, с, 4-H), 8,44 (1H, уш. с, NHCO).

4-Метиламино-2-пиперидинопиримидин (VIII, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>). Раствор 0,5 г (2 ммоль) соединения VII в 5 мл 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> кипятят 3 ч. По охлаждении нейтрализуют раствор конц. NH<sub>4</sub>OH и экстрагируют выделившееся масло хлороформом (3 × 30 мл). Экстракт концентрируют и пропускают через колонку с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (элюент хлороформ), отбирают первую бесцветную фракцию. Вещество VIII — масло кремового цвета, T<sub>пл</sub> 182...184 °С (перхлорат). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,57 (6H, м, β- и γ-CH<sub>2</sub> пиперидино), 2,86 (3H, д, J = 5,4 Гц, CH<sub>3</sub>-N), 3,69 (4H, м, α-CH<sub>2</sub> пиперидино), 4,65 (1H, уш. с, NH), 5,60 (1H, д, J = 5,7 Гц, 5-H), 7,85 (1H, д, J = 5,7 Гц, 6-H).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цупак Е. Б., Ткаченко Ю. Н., Пожарский А. Ф. // ХГС. — 1994. — № 9. — С. 1242.
2. Hara H., Plas van der H. C. // J. Heterocycl. Chem. — 1982. — Vol. 19. — P. 1285.
3. Hara H., Plas van der H. C. // J. Heterocycl. Chem. — 1982. — Vol. 19. — P. 1527.
4. Sladovska H., Veldhuizen van A., Plas van der H. C. // J. Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 843.
5. Plas van der H. C., Charushin V. N., Veldhuizen van A. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 1354.
6. Nakagome T. // Yakugaku Zasshi. — 1962. — Vol. 82. — P. 253; C. A. — 1963. — Vol. 58. — P. 3426.
7. Breuker K., Plas van der H. C. // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 4677.
8. Clark J., Morton M. S. // J. Chem. Soc. Perkin 1. — 1974. — Vol. 15. — P. 1812.
9. Головинская Е. С., Колчанова О. А., Николаева Л. А., Чаман Е. С. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 1650.
10. Brown D. J. / Fused Pyrimidines. Pt. 3. Pteridines // The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Ed. by E. C. Taylor. — N.Y. — Chichester; Brisbane; Toronto; Singapore, 1988. — Vol. 24. — Pt. 3.