

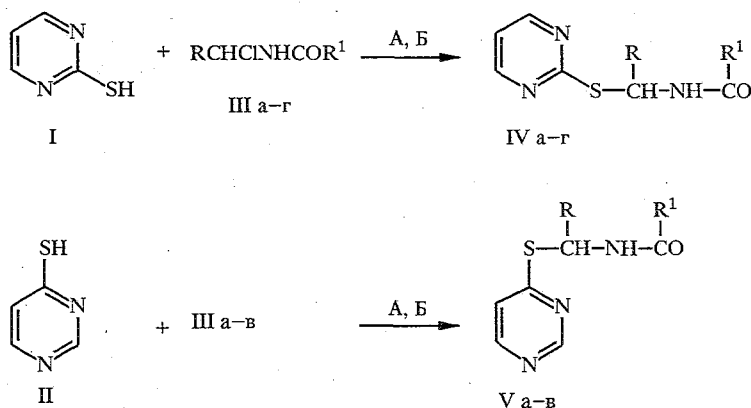
С. В. Ключко, Б. М. Хутова, Л. П. Приказчикова

АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ МОНО- И ДИМЕРКАПТОПИРИМИДИНОВ

При взаимодействии 2- и 4-меркапто-, а также 2,4-димеркаптопиримидинов с N-(1-хлоралкил) амидами карбоновых кислот и N-ацилиминами образуются только продукты замещения по атому серы.

В отличие от достаточно хорошо исследованного процесса алкилирования меркаптопиримидинов, их амидоалкилирование не было изучено. Наличие нескольких нуклеофильных центров в молекулах моно- и димеркаптопиримидинов создает возможность образования продуктов амидоалкилирования как по атому серы, так и по атому азота цикла.

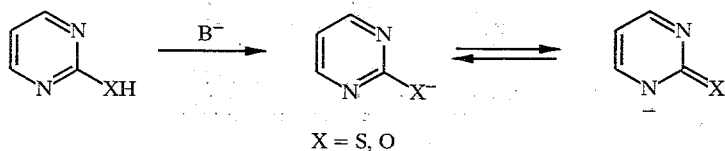
Нами показано, что при взаимодействии 2- и 4-меркаптопиримидинов (I, II) с хлоралкиламидами карбоновых кислот (IIIa—г) в присутствии эквимолярных количеств гидроксида натрия при 0 °С (метод А) или триэтиламина при 20 °С (метод Б) реакция направляется только по атому серы и образуются соединения IVa—г и Va—в соответственно (табл. 1).



III—V a R = CCl₃, R¹ = Ph; б R = CCl₃, R¹ = *t*-Bu; в R = COPh, R¹ = Ph; III,IV г R = H, R¹ = Ph

Строение соединений IV, V доказано с помощью спектров ЯМР ¹³C (табл. 2). При этом определяющими являются значения химических сдвигов атомов C(2) и C(4) (известно, что для =C=S они находятся в интервале 175...178, а для ≡C—SR — 157...168 м. д.). Кроме того, химический сдвиг α-углеродного атома амидоалкильного фрагмента =N—CH—S— в соединениях IV, V составляет 65,1...67,7, а в группе =N—CH—N= — 70,7...71,4 м. д. [1].

Амидоалкилирование меркаптопиримидинов существенно отличается от амидоалкилирования гидроксипиримидинов [2], которые образуют продукты N-замещения. Такое различие объясняется несколькими факторами. В обоих случаях взаимодействие с хлоралкиламидами происходит в присутствии оснований, т. е. в процессе реакции образуются тиолят- и алкоксид-анионы.



Тиолят-анион, в отличие от алкоксид-аниона, является «мягким» основанием в терминах принципа ЖМКО Пирсона. Амидоалкилирующий агент как «мягкий» электрофил атакует «мягкий» центр — серу. Большая нуклеофильность тиолят-аниона по сравнению с алкоксид-анионом и анионом $=N^-$ объясняется большей поляризуемостью атома серы. В случае меркаптосоединений переходное состояние, при котором увеличится отрицательный заряд по соседству с атомом серы, стабилизируется за счет α -орбитального резонанса. При атаке на атом серы образуются более стабильные продукты, устойчивые в щелочной среде при комнатной температуре в течение длительного времени.

Для амидоалкилирования 2- и 4-меркаптопиримидинов был использован также N-(бензоил)трихлорацетальдимин (VI) [3] (метод В). Большая активность последнего по отношению к нуклеофильным реагентам связана с отрицательным индукционным эффектом трихлорметильной группы, а также сопряжением азометиновой группы с карбонильной [4]. Высокая реакционная способность соединения VI и отсутствие основания могло изменить направление амидоалкилирования, однако и в этом случае получены только продукты замещения по атому серы IVa и Va соответственно.

2,4-Димеркаптопиримидин VII реагирует с хлоралкиламидами IIa,б,г с образованием продуктов замещения по двум атомам серы.

В случае хлоралкиламида IIa процесс замещения сопровождается дегидрохлорированием и образованием соединения VIIIa. При амидоалкилировании хлоралкиламидами IIб,г получены продукты IXб,г. Соединение IXб под действием триэтиламина дегидрохлорируется с образованием подобного VIIIa непредельного продукта VIIIб. Замещенная винилмеркаптогруппа в соединениях VIIIa,б, вероятно, находится в положении 2 пиримидинового

Т а б л и ц а 1

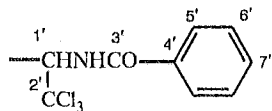
Характеристики синтезированных соединений IV, V, VIII—IX

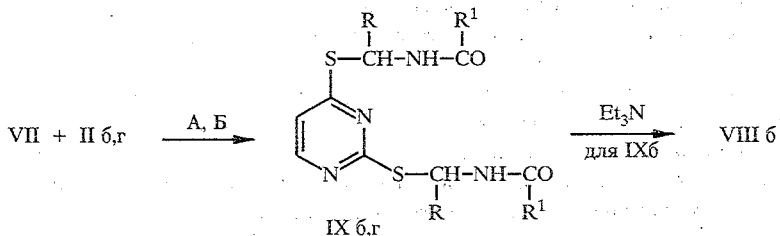
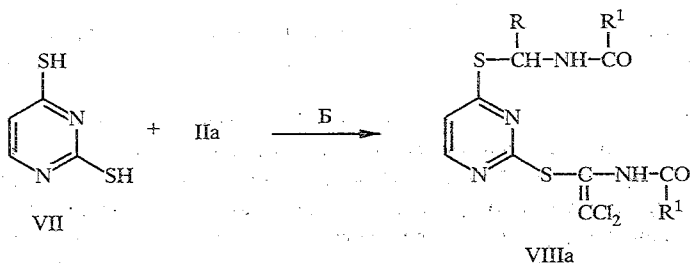
Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Растворитель для кристаллизации	Выход, % (метод)
IVa	$C_{13}H_{10}Cl_3N_3OS$	144...145	Бензол	93,0 (А), 78,5 (Б), 88,0 (В)
IVб	$C_{11}H_{14}Cl_3N_3OS$	167...170	CCl_4	75,0 (Б)
IVв	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	165...167	MeCN	84,5 (А)
IVг	$C_{12}H_{11}N_3OS$	122...124	Бензол	96,0 (Б)
Va	$C_{13}H_{10}Cl_3N_3OS$	136...137	Бензол	95,0 (Б), 87,7 (В)
Vб	$C_{11}H_{14}Cl_3N_3OS$	119...120	Бензол	93,3 (А), 77,0 (Б)
Vв	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	145...147	Этилацетат	96,6 (Б)
VIIIa	$C_{22}H_{15}Cl_5N_4O_2S_2$	204...205	Бензол	44,5 (Б)
VIIIб	$C_{18}H_{23}Cl_5N_4O_2S_2$	180...181	Бензол	65,0 (Г)
IXб	$C_{18}H_{24}Cl_6N_4O_2S_2$	174...175	Этилацетат	57,9 (А), 47,0 (Б)
IXг	$C_{20}H_{18}N_4O_2S_2$	206...208	Диоксан	66,0 (Б)

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений III, V, VIII, IX

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м. д.											Другие сигналы
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(1)'}$	$\text{C}_{(2)'}$	$\text{C}_{(3)'}$	$\text{C}_{(4)'}$	$\text{C}_{(5)'}$	$\text{C}_{(6)'}$	$\text{C}_{(7)'}$	
IVa	166,25	158,22	118,39	158,22	67,72	101,91	167,90	132,92	127,85	128,33	132,04	—
Vб	168,09	158,12	118,28	158,12	67,30	102,13	176,84	—	—	—	—	38,31 [— $\text{C}(\text{CH}_3)_3$] 26,71 (CH_3)
Va	165,45	158,03	119,42	155,97	65,48	101,72	166,37	132,90	127,95	128,39	132,15	—
Vб	165,70	157,96	119,33	155,89	65,19	101,87	177,01	—	—	—	—	38,41 [— $\text{C}(\text{CH}_3)_3$] 26,72 (CH_3)
VIIIa	166,21	166,50	115,53	156,37	66,13 67,86	101,18 101,74	167,02 167,84	132,95	127,88	128,23	132,05	—
VIIIб	167,03	168,14	115,75	156,18	66,58 67,65	101,05 101,79	176,84 177,07	—	—	—	—	38,32 и 38,38 [2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$] 26,59 и 26,68 (2 CH_3)

* $\delta_{\text{C}_{(2)}, \text{C}_{(4)}-\text{C}_{(6)}}$ — химические сдвиги атомов углерода пиримидинового кольца, $\delta_{\text{C}_{(1)'}-\text{C}_{(7)'}}$ — химические сдвиги атомов углерода амидоалкильной группы





VIIIa R = CCl₃, R¹ = Ph; VIIIb, IXb R = CCl₃, R¹ = t-Bu; IXг R = H, R¹ = Ph.

кольца, так как аналогичное дегидрохлорирование мы наблюдали при амидоалкилировании 2-тиоурацила [1]. Дегидрохлорирование происходит при наличии заместителя SCH(CCl₃)NHCOR¹ в положении 4 пиримидинового кольца. Продукт IVa, не содержащий такого заместителя, в тех же условиях не дегидрохлорируется.

Строение синтезированных соединений подтверждено с помощью спектров ПМР (табл. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian VXR-300 в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, Cl, N, S соответствуют расчетным.

Таблица 3

Данные спектров ПМР соединений I, III—V, VII—IX

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)					
	2-Н, с	5-Н, т	6-Н, д	-СН-NH, д	NH-СН, д	Другие сигналы*
I	—	6,82	8,25	—	—	12,8 (1H, с, SH)
II	8,31	7,20 д	7,89	—	—	14,06 (1H, с, SH)
IVa	—	*2	8,77 (4,8)	7,87 (9,3)	9,86 (9,3)	—
IVб	—	7,29 (4,9)	8,70 (4,9)	7,33 (9,5)	8,77 (9,5)	1,10 [9H, с, C(CH ₃) ₃]
IVг	—	7,24	8,67 (5,0)	—	9,30 т	5,10 (2H, д, CH ₂)
Va	9,11	*2	8,57 (5,4)	*2	9,9 (9,4)	—
Vб	9,05	7,57 (5,4)	8,56 (5,6)	7,45 (9,4)	8,8 (9,4)	1,11 [(9H, с, C(CH ₃) ₃]
VII	—	6,44 д	7,19 д	—	—	12,80 (1H, с, 2-SH); 13,53 (1H, с, 4-SH)
VIIIa	—	*2	8,38 (5,2)	*2	10,22	10,24 (1H, с, NH)
IXб	—	7,35 (5,4)	8,49 (5,4)	7,14 (9,4) 7,28 (9,6)	8,76 (9,6)	1,08 [(9H, с, C(CH ₃) ₃] 1,13 [(9H, с, C(CH ₃) ₃]
IXг	—	7,22 (5,4)	8,33 (5,4)	—	9,33 м	5,22 (4H, т, 2CH ₂ -NH)

* Мультиплет ароматических протонов находится в области 7,30...7,88 м. д.
*2 Сигнал перекрывается мультиплетом протонов фенила.

2- и 4-Меркаптопиримидины получены известными методами [5, 6], 2,4-димеркаптопиримидин — как описано в работе [7], хлоралкиламиды карбоновых кислот — по методикам работ [8—12].

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

2-(1-Ациламино-2,2,2-трихлорэтилтио)пиримидин (IVа—г), 4-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтилтио)пиримидины (Va—в), 2-(1-бензоиламино-2,2-дихлорэтилтио)-4-(1-бензоиламино-2,2,2-трихлорэтилтио)пиримидин (VIIIа) и 2,4-ди-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтилтио)пиримидины (IVб,г). Общие методы синтеза. А. К раствору 10 ммоль моно- или димеркаптопиримидина I, II или VII и 10 ммоль гидроксида натрия в 20 мл воды при 0 °С и перемешивании прибавляют по каплям раствор 10 ммоль (20 ммоль в случае димеркаптопиримидина) хлоралкиламида III в 60 мл ацетона. Выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Б. К суспензии 10 ммоль моно- или димеркаптопиримидина и 10 ммоль триэтиламина в 30 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют по каплям раствор 10 ммоль (20 ммоль в опытах с димеркаптопиримидино VII) хлоралкиламида III в 50 мл абсолютного ацетонитрила. Суспензию перемешивают при 20 °С 20 ч. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают наполовину, выпавший осадок объединяют с первым, промывают водой и сушат на воздухе.

В. Смесь 10 ммоль меркаптопиримидина II или III и 10 ммоль N-(бензоил)трихлорацетальдимида в 70 мл абсолютного ацетонитрила перемешивают при 20 °С 20 ч. Раствор упаривают досуха, остаток кристаллизуют из бензола.

Для каждого продукта амидоалкилирования способ получения, выход и температура плавления указаны в табл. 1.

2-(1-Пивалоиламино-2,2-дихлорэтилтио)-4-(1-пивалоиламино-2,2,2-трихлорэтилтио)пиримидин (VIIIб). Г. К суспензии 2,0 г (3 ммоль) соединения IXб в 60 мл абсолютного ацетонитрила при 20 °С прибавляют по каплям 1,2 г (12 ммоль) триэтиламина в 15 мл абсолютного ацетонитрила, перемешивают при 20 °С 4 ч и оставляют на ночь в холодильнике. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе (см. табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ключко С. В., Хутова Б. М., Рожено А. Б., Романенко Е. А., Вдовенко С. И., Рыбченко Л. И., Приказчикова Л. П., Драч Б. С. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 95.
2. Хутова Б. М., Ключко С. В., Приказчикова Л. П. // ХГС. — 1991. — № 4. — С. 512.
3. Weygand F., Steglich W., Lengyel I., Fraunberger F., Maierhofer A., Oettmeier W. // Ber. — 1966. — Bd 99. — S. 1944.
4. Драч Б. С., Саница А. Д., Кирсанов А. В. // ЖОХ. — 1969. — Т. 39. — С. 2192.
5. Armagero W. J. F. // J. Chem. Soc. — 1965. — P. 2778.
6. Hunt R. R., McOmie J. F. W., Sayer E. R. // J. Chem. Soc. — 1959. — P. 525.
7. Портнягина В. А., Карп В. К. // Укр. хим. журн. — 1966. — Т. 32. — С. 1306.
8. Bohme H., Eiden F., Schunemann D. // Arch. Pharm. — 1961. — Vol. 294. — P. 307.
9. Pianka M., Polton D. I. // J. Sci. Food. Agr. — 1965. — Vol. 16. — P. 330.
10. Bohme H., Broese R., Dick A., Eiden F., Schunemann D. // Ber. — 1959. — Bd 92. — S. 1599.
11. Цауг Г., Мартин В. // Органические реакции. — М.: Мир, 1967. — С. 65.
12. Драч Б. С., Долгушина И. Ю., Кирсанов А. В. // ЖОрХ. — 1973. — № 9. — С. 414.