

В. А. Макаров, А. Л. Седов, М. П. Немерюк,  
Н. П. Соловьева, Т. С. Сафонова

## ВЫСОКОПОЛЯРИЗОВАННЫЕ ЕНАМИНЫ

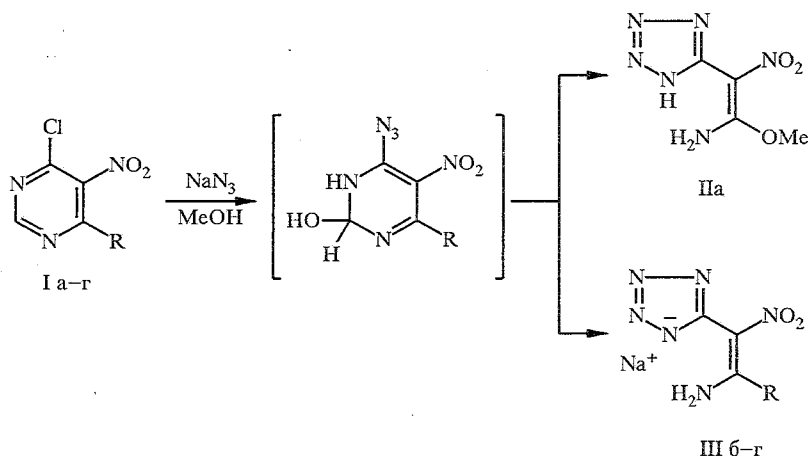
### 1. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА $\beta$ -ТЕТРАЗОЛИЛЕНАМИНОВ

На основе трансформации пиримидинового цикла под действием азидов натрия разработан метод синтеза некоторых  $\beta$ -тетразоло- $\beta$ -нитроенаминов, содержащих в  $\alpha$ -положении различные алкокси- или аминозаместители. Предложена схема этого процесса.

В развитие работы [1] по изучению особенностей реакций нуклеофильного замещения в ряду производных 4,6-дихлор-5-нитропиримидина нами исследовано их взаимодействие с азидом натрия.

Известно, что введение азидной группы в четные положения пиримидинового кольца в зависимости от характера заместителей в нем и от условий проведения процесса может приводить как непосредственно к азидопиримидинам, так и к бициклическим тетразолопиримидинам (в зависимости от того, в сторону какой формы — имидазидной или тетразольной — сдвинуто таутомерное равновесие) [2]. В ряде случаев, например при исходном 2,4-диметокси-5-нитропиримидине, продуктами реакции могут быть фуоксано-пиримидины [3, 4] или моноциклические производные тетразола [5, 6]. Интерес к синтезу этих соединений вызван тем, что среди моноциклических тетразолов обнаружены вещества, обладающие противоопухолевым [7] и антиаллергическим действием [8]. Некоторые тетразолилэтилены [9] и их восстановленные аналоги [10] нашли применение в сельском хозяйстве как гербициды, в медицине — в качестве противоязвенных препаратов, механизм действия которых связан с их способностью блокировать  $H_1$ -кислотные рецепторы в организме.

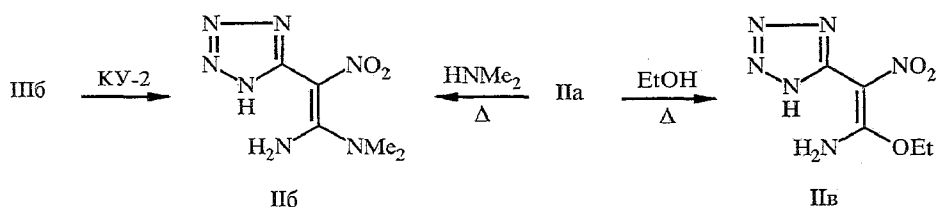
Нами установлено, что при реакции 4-хлор-6-метокси-5-нитропиримидина (Ia) с азидом натрия в кипящем метаноле образуется  $\beta$ -тетразолиленамин (IIa). В аналогичных условиях 6-аминопроизводные 5-нитропиримидина (Iб-г) превращаются в натриевые соли тетразолиленаминов (IIIб-г).



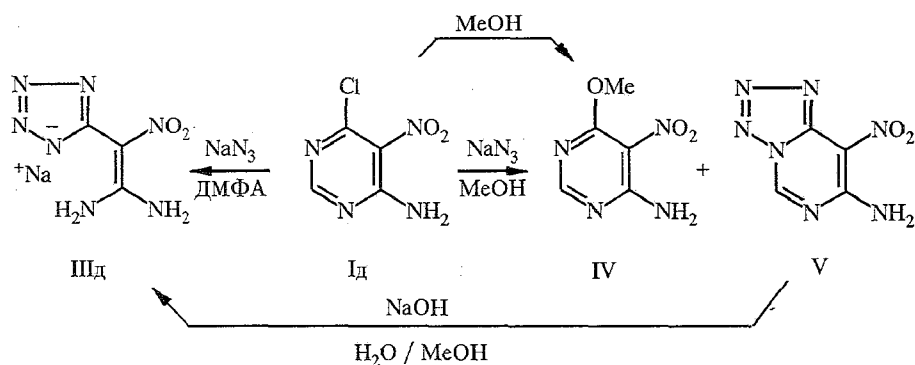
I-III а R = OMe, б R = NMe<sub>2</sub>, в R = , г R =

В соответствии с литературными данными для соединений, содержащих тетразольное кольцо, характерно наличие в их ИК спектрах интенсивных полос поглощения в области 1580...1500, 1100...1000, 710...780  $\text{см}^{-1}$  и двух максимумов поглощения в УФ спектрах в области 205...215 и 290...310 нм [6, 11]. Эти данные были использованы для идентификации полученных тетразолиленаминов: указанные полосы наблюдаются в спектрах продуктов II и III (см. табл.).

Обработка натриевой соли IIб ионообменной смолой КУ-2 позволила снять катион натрия и выделить соединение (IIб), чего не удалось достичь действием на IIб уксусной или соляной кислоты. Это обусловлено, по-видимому, гидролизом в кислой среде аминогруппы енамина (см. [12]) и образованием сложной смеси. Соединение IIб получено также взаимодействием тетразолиленамина IIа с диметиламином. Установлено, что метоксигруппа в  $\alpha$ -положении енамина IIа легко замещается не только на группу  $\text{NMe}_2$ , но и на алкоксигруппу. Так, например, даже в процессе перекристаллизации этого соединения из этанола образуется этоксипроизводное IIв.



Особенностью реакции 6-амино-5-нитро-4-хлорпиримидина (Id) с азидом натрия в среде метанола является образование смеси двух веществ (IV и V), в которой первое преобладает (69,1%).



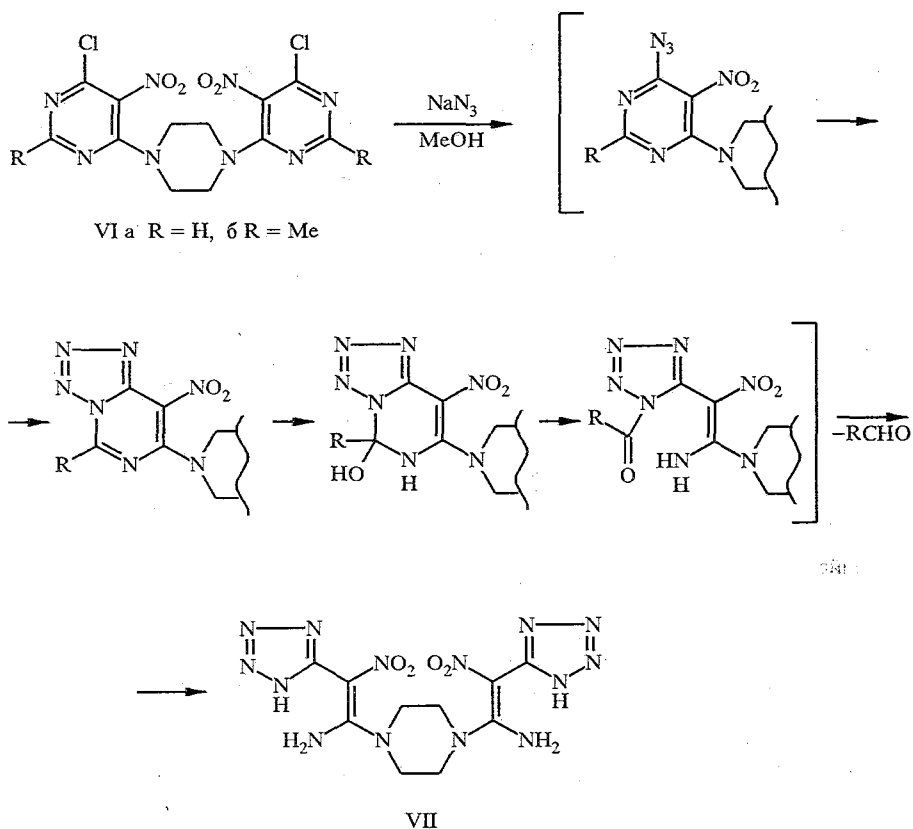
Строение 6-амино-4-метокси-5-нитропиримидина IV подтверждено его получением обработкой Id метанолом. Для минорного продукта V (19,2%) выбор в пользу структуры бициклического тетразола [1,5-с]пиримидина (а не имеющего тот же элементный состав 4-азидо-6-амино-5-нитропиримидина) был сделан на основании отсутствия в его ИК спектре полосы поглощения в области 2160...2120  $\text{см}^{-1}$ , характерной для азидной группы [6], а также наличия полос поглощения, наблюдаемых для соединений с тетразольным кольцом (см. таблицу). В масс-спектре соединения V имеется пик молекулярного иона  $\text{M}^+ = 181$ , отвечающий рассчитанной молекулярной массе, а основной распад связан с элиминированием из молекулярного иона  $\text{N}_2$  с последующим отрывом  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$  и фрагментов  $\text{HCN}$ .

Было установлено, что при взаимодействии 6-аминол-5-нитро-4-хлорпиримидина Id с азидом натрия в среде водного ДМФА единственным продуктом реакции является натриевая соль  $\beta$ -тетразолил- $\beta$ -нитро- $\alpha$ -аминоенамина (IIIд), которая была получена также в результате щелочного гидролиза соединения V в водно-метанольной среде.

В развитие работ по исследованию взаимодействия 6-амино-5-нитро-4-хлорпиримидинов с азидом натрия представлялось интересным изучить эту реакцию применительно к синтезированным нами ранее симметричным биспиримидиламинам (VIa,б) [13]. При этом было обнаружено, что в обоих случаях продуктом взаимодействия с  $\text{NaN}_3$  в водном метаноле является одно и то же соединение (VII). В его ИК спектре имеются полосы поглощения в области 1540, 1088, 1036, 1010, 746  $\text{см}^{-1}$ , присущие тетразольному циклу, и отсутствует полоса поглощения азидной группы. Кроме того, строение продукта VII было подтверждено наличием в его спектре ПМР сигналов протонов пиперазинового кольца в виде узкого синглета при 3,75 м. д., уширенного сигнала группы  $\text{NH}_2$  при 9,35, а также более слабого сигнала при 15,34 м. д., отнесенного нами, по аналогии с опубликованными ранее данными [14], к фрагменту NH-тетразольного кольца. Образование соединения VII, исходя из литературных аналогий и полученных нами данных, можно объяснить ковалентной гидратацией промежуточного тетразола [1,5-с]пиримидина с последующим расщеплением пиримидинового кольца. При этом атом  $\text{C}_2$  пиримидинового цикла отщепляется в виде формильного (в случае VIa) или ацетильного (в случае VIб) остатка. По сравнению с замещенными пиримидинами Ib—д особенностью взаимодействия биспиримидиламинов VIa,б с азидом натрия является получение продукта VII, не содержащего катион натрия, что, по-видимому, можно объяснить его выведением из реакционной среды ввиду плохой растворимости в метаноле.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл.}} \text{ } ^\circ\text{C}$	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	УФ спектр, $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon)$	Выход, %
IIa	$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_3$	188...189	3312, 3190, 1565, 1075, 762	213 (4,59), 323 (4,66)	55
IIб	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_2$	171...173	3400...3150, 1630, 1081, 752		47
IIв	$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$	153...155	3318, 3168, 1634, 1064, 768		58
IIIб	$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_7\text{O}_2\text{Na}$	210...211	3400...3030, 1535, 1081, 755	208 (4,21), 292 (4,07)	45
IIIв	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_7\text{O}_3\text{Na}$	208...210	3350...3200, 1602, 1070, 753	213 (4,19), 296 (4,00)	42
IIIг	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_7\text{O}_2\text{Na}$	220...221	3500...3100, 1560, 1085, 750	205 (4,08), 341 (3,99)	45
IIIд	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_7\text{O}_2\text{Na}$	169...171	3500...3100, 1530, 1080, 753	221 (3,44), 334 (3,35)	67
IV	$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$	242...243	3260, 1636, 1140, 1007		69
V	$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_7\text{O}_2$	178...179	3212, 3017, 1620, 1071, 760	210 (4,01), 305 (3,90)	19
VII	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_{14}\text{O}_4$	280	3340...3050, 1564, 1080, 752	218 (4,51), 280 (4,47)	67



Таким образом, при изучении взаимодействия 5-нитро-4-хлорпиримидинов с азидом натрия нами обнаружено, что в зависимости от характера заместителей в пиримидиновом кольце, а также от условий проведения реакции могут образовываться производные тетразоло[1,5-с]пиримидина и  $\beta$ -тетразолил- $\beta$ -нитроенамина. Образование последних объясняется ковалентной гидратацией пиримидинового кольца, дестабилизированного в результате введения азидной группы, с последующим его расщеплением, а этиленовая связь в этих соединениях представляет собой фрагмент C(5)=C(6) пиримидинового цикла.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры ПМР сняты на спектрометре Varian XL-200 в ДМСО-D<sub>6</sub>. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре МАТ-118 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Очистка и контроль за ходом реакции осуществлялись хроматографически на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа всех синтезированных соединений на С, Н, N, Cl и S соответствуют вычисленным значениям. Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице.

**5-(2-амино-2-метокси-1-нитровинил)тетразол (IIIa).** К раствору 1 г (5,27 ммоль) пиримидина Ia в 50 мл метанола прибавляют раствор 0,35 г (5,30 ммоль) азидата натрия в 5 мл метанола и 2 мл воды, полученную смесь кипятят 2 ч. Реакционную массу упаривают, остаток экстрагируют кипящим метанолом, полученный экстракт пропускают через слой активированного угля и окиси алюминия, а затем упаривают под вакуумом.

**Натриевые соли 5-(2-амино-2-R-1-нитровинил)тетразолов (IIIб-г).** К раствору 5,00 ммоль пиримидина Ib-г в 50 мл метанола прибавляют раствор 0,34 г (5,25 ммоль) азидата натрия в 2,5 мл воды и полученную смесь кипятят 5 ч. Реакционную массу упаривают досуха, обрабатывают 40 мл кипящего безводного метанола, осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают

ют до объема 20 мл и выливают в 100 мл эфира. Выпавший белый осадок соли тетразолиленамина отфильтровывают и очищают пересаживанием эфиром из метанола. Спектр ПМР соли Шб: 3,01 (6H, с, NMe<sub>2</sub>), 8,82 м. д. (2H, с, NH<sub>2</sub>).

5-(2-амино-2-диметиламино-1-нитровинил)тетразол (Шб). А. К раствору 0,5 г (1,94 ммоль) соли Шб в 30 мл метанола прибавляют 2,0 г ионообменной смолы КУ-2 и выдерживают 72 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают под вакуумом, остаток обрабатывают 5 мл ацетона и выливают в 75 мл эфира. Выпавший осадок отделяют.

Б. К раствору 0,8 г (4,30 ммоль) енамина Па в 20 мл метанола прибавляют 0,67 мл 33% водного раствора (4,30 ммоль) диметиламина, реакционную массу кипятят 10 мин, затем выдерживают 16 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат выливают в смесь 40 мл ацетона и 40 мл диоксана и отфильтровывают осадок.

5-(2-амино-1-нитро-2-этоксивинил)тетразол (Шв). Раствор 0,5 г (2,68 ммоль) енамина Па в 10 мл этанола кипятят 1,5 ч, далее охлаждают и добавляют 50 мл эфира. Выпавший осадок отфильтровывают и пересаживают эфиром из абсолютного этанола.

7-Амино-6-нитротетразоло[1,5-с]пиримидин (V). К раствору 0,56 г (8,61 ммоль) азида натрия в 30 мл метанола при интенсивном перемешивании прибавляют 1,5 г (8,59 ммоль) кристаллического 4-хлор-6-амино-5-нитропиримидина Vд. Через 2 ч отфильтровывают 4-амино-6-метокси-5-нитропиримидин IV, фильтрат упаривают, остаток обрабатывают 20 мл диоксана, выделившийся тетразолопиримидин V отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана.

Натриевая соль 5-(2,2-диамино-1-нитровинил)тетразола (Шд). А. К раствору 1 г (5,73 ммоль) пиримидина Id в 20 мл ДМФА прибавляют раствор 0,35 г (5,53 ммоль) азида натрия в 5 мл ДМФА и 3 мл воды. Реакционную массу выдерживают при 40 °С 5 ч, упаривают, остаток обрабатывают смесью (5 : 1) эфир—метанол. Выделившийся осадок отфильтровывают, обрабатывают 30 мл кипящего метанола, фильтруют. Фильтрат выливают в 80 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывают и пересаживают эфиром из метанола.

Б. К суспензии 0,5 г (2,70 ммоль) тетразолилпиримидина V в 20 мл метанола прибавляют раствор 0,12 г (3,00 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл воды. Реакционную массу нагревают до кипения в течение часа, далее упаривают. Сухой остаток растворяют в 20 мл холодного метанола, полученный раствор выливают в 100 мл диэтилового эфира и отфильтровывают выделившийся продукт.

N,N-Бис[2-амино-1-нитро-1-(тетразолил-5)винил]пиперазин (VII). А. К суспензии 1 г (2,50 ммоль) VIa в 30 мл метанола прибавляют раствор 0,32 г (5,00 ммоль) азида натрия в 20 мл метанола и 5 мл воды, полученную смесь кипятят 8 ч. Реакционную массу фильтруют, осадок промывают водой, метанолом, хлороформом и пересаживают ацетоном из ДМСО. Спектр ПМР: 3,75 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 9,34 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 15,34 м. д. (1H, уш. с (ушир.), NH).

Б. К суспензии 1 г (2,32 ммоль) VIб в 30 мл метанола прибавляют раствор 0,3 г (4,61 ммоль) азида натрия в 20 мл метанола и 5 мл воды и кипятят 5 ч. Реакционную массу фильтруют, осадок промывают водой и метанолом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Немерюк М. П., Седов А. Л., Макаров В. А., Соловьев Н. П., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 999.
2. Hirota K., Kitade Y., Sajiki H. // Tetrah. Lett. — 1986. — N 28. — P. 3263.
3. Tennant G., Wallace G. M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1982. — N 4. — P. 267.
4. Pat. 63122684 Jp / Sumizo F., Fujio N., Kazuo O. // C. A. — 1986. — Vol. 109. — 211079.
5. Nutti R., Boulton A. J. // J. Chem. Soc. — 1976. — N 12. — P. 1327.
6. Binder V. D., Noe C. R., Proger B. C. // Arzneim. Forsch. — 1983. — N 6. — P. 803.
7. Kenneth P., Shoemaker R. H., Boyd M. R. // J. Heterocycl. Chem. — 1988. — N 3. — P. 911.
8. Unangest P. C., Catheresa M. E., Webster K. // J. Med. Chem. — 1984. — N 12. — P. 1629.
9. Pat. 268691 DDR / Fischer G. W., Findeisen M. // C. A. — 1989. — Vol. 112. — 77204.
10. Pat. 4902687 USA / Ornstein P. L. // C. A. — 1990. — Vol. 113 — 78420.
11. Абраменко Ю. Т., Иващенко А. В., Ногаева К. А. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 621.
12. Грашик В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 9. — С. 32.
13. Макаров В. А., Седов А. Л., Немерюк М. П., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 971.
14. Temple C., Conrad L., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1968. — N 5. — P. 2086.