

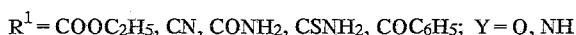
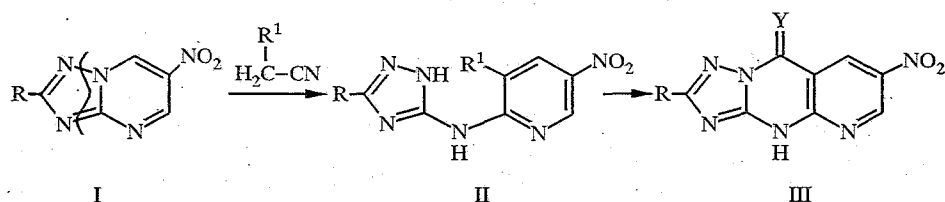
В. Л. Русинов, Т. Л. Пиличева, А. А. Тумашов,
Л. Г. Егорова, О. Н. Чупахин

НИТРОАЗИНЫ

25*. СПЕКТРАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ТРАНСФОРМАЦИИ 6-НИТРОАЗОЛО-[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СН-АКТИВНЫХ НИТРИЛОВ

Методами ЯМР ^1H , ^{13}C и УФ спектроскопии исследована структура продуктов трансформации 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов под действием СН-активных нитрилов. Обсуждается механизм реакций.

Ранее [2] мы сообщали о трансформации 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов под действием этилового эфира циануксусной кислоты, цианацетамида, цианацеттиоамида, бензоилацетонитрила с образованием производных 2-азолиламино-5-нитропиридина. При нагревании последних или обработке их спиртовым раствором соды, а также при проведении реакции азолилпиримидинов с рассмотренными ацетонитрилами в щелочной среде получены 7-нитроазоло[1,5-*a*]пиридо[2,3-*d*]пиримидины [3, 4].



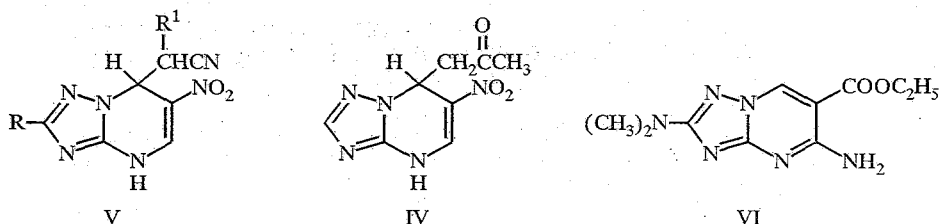
Новизна и необычность превращений 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов под действием СН-активных производных ацетонитрила определила интерес к изучению ее механизма. Для выяснения места расположения нитрильного фрагмента динуклеофила в молекуле продукта трансформации проведена реакция между 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидином и циануксусным эфиром, содержащим изотопные метки ^{13}C и ^{15}N в нитрильной группе.

Анализ спектров ЯМР ^{13}C и ^1H полученного соединения показал, что связь в пиримидиновом ядре молекулы 2-(1,2,4-триазолил-5-ил-амино)-3-карбэтокси-5-нитропиридина образуется исключительно за счет С—N фрагмента циануксусного эфира [4, 5], что является неожиданным. В известных трансформациях 5-нитропиримидина [6], птеридина [7], азапурина [8] под действием циануксусного эфира или малондинитрила, ведущих к производным 2-аминопиридина, часть пиримидинового ядра замещается на С—С фрагмент ацетонитрила.

В данной работе приводятся результаты спектральных наблюдений за ходом реакции 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов с циануксусным эфиром в ячейке ПМР и УФ спектрометра.

* Сообщение 24 см. [1].

Во всех случаях после смешивания реагентов в спектре ПМР наряду с сигналами исходных соединений появляются имеющие равную интегральную интенсивность сигналы в виде дублетов при $\delta = 4,9$ и $6,2...6,5$ м. д. и в виде синглета при $\delta = 8,55...8,75$ м. д. Сопоставление с характеристиками спектров σ -аддуктов 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов с индолами, пирролами [9, 10], а также 7-ацетонил-4,7-дигидро-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидином IV [11] позволяет отнести эти сигналы к резонансу СН, 7-Н и 5-Н протонов продуктов присоединения циануксусного эфира к субстрату V.



Препаративно выделить σ -аддукты из реакционной массы не удалось, так как при этом происходит их дальнейшее превращение в соответствующие продукты трансформации. Если учесть, что соединения структуры IV и аналогичные производные индола и пиррола не диссоциируют в условиях реакции, а конечные продукты реакции трансформации 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов I под действием СН-активных ацетонитрилов имеют высокие выходы, то вполне вероятно предположить участие σ -аддуктов V в этом превращении.

Чтобы разобраться в дальнейших превращениях соединений V, было проведено спектральное исследование взаимодействия циануксусного эфира с 2-диметиламино-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидином в ДМСО- D_6 при различных температурах. Выбранный триазолопиримидин удобен тем, что не образует ковалентных гидратов с водой, присутствующей в ДМСО- D_6 , что упрощает спектральную картину, а также дает наиболее устойчивый σ -аддукт с динуклеофилом.

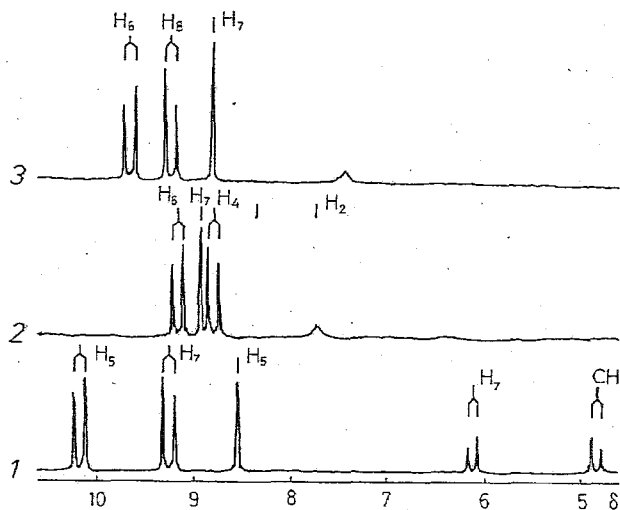


Рис. 1. Спектры ЯМР, ПМР реакционной массы 2-диметиламино-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина и циануксусного эфира в ДМСО- D_6 : 1 — при 25 °С, 2 — после 15 мин нагревания при 60 °С, 3 — после 30 мин нагревания при 100 °С

Первоначальный спектр ПМР (рис. 1) смеси реагентов при 25 °С представляет собой суперпозицию сигналов исходных веществ и аддукта V: $R = N(CH_3)_2$, $R^1 = COOC_2H_5$ (1,40 т, 2,95 с, 4,30 кв, 5,00 д, 6,35 д, 8,65 с). После 15 мин нагревания реакционной массы при 60 °С происходит снижение интенсивности сигналов σ -аддукта V и появляются сигналы, соответствующие 2-азолиламино-5-нитропиридину ($R = N(CH_3)_2$), а также синглет с $\delta = 9,00$ и 8,75 м. д. (рис. 1). С течением времени интенсивность двух последних сигналов достигает максимальной величины и в дальнейшем не изменяется. После 30 мин выдержки при 100 °С в спектре реакционной массы исчезают сигналы σ -аддукта V, 2-азолиламино-5-нитропиридина II и появляются сигналы, соответствующие резонансу протонов 2-диметиламино-7-нитроазоло [1,5-а]пиридо [2,3-д]пиримидина. Соединение VI, ответственное за появление в спектре сигналов с $\delta = 8,75$ и 9,00 м. д., удалось выделить с помощью препаративной тонкослойной хроматографии и идентифицировать как 2-диметиламино-5-амино-6-карбэтокси-1,2,4-[1,5-а]пиримидин.

Проведение реакции 2-диметиламино-6-нитроазоло [1,5-а]пиримидина с малонодинитрилом в ячейке ПМР спектрометра показывает, что она протекает аналогично реакции с циануксусным эфиром.

Наблюдение за ходом процесса трансформации 6-нитроазоло [1,5-а]пиримидинов под действием СН-активных ацетонитрилов с помощью УФ спектроскопии проводилось при 20 °С и соотношении субстрат : нуклеофил 1 : 100 в спиртовом растворе. В этих условиях взаимодействие идет значительно медленнее, однако полученный результат позволяет оценить влияние на ход трансформации заместителей в азольном фрагменте нитропиримидина и природы используемого СН-активного ацетонитрила.

УФ спектр смеси реагентов характеризуется появлением изменяющейся с течением времени полосы 400...460 нм, которую можно объяснить образованием σ -аддуктов V. Характер изменений в спектре (рис. 2, табл.) является типичным для последовательных реакций. Из приведенных в таблице данных видно, что наиболее реакционноспособными в ряду динуклеофилов являются малонодинитрил и тиоцианацетамид. В этом случае время достижения максимальной концентрации σ -аддуктов V составляет 1...4 ч, а время полного протекания процесса — 96...264 ч; наибольшая продолжительность реакции — для цианацетамида и бензоилацетонитрила.

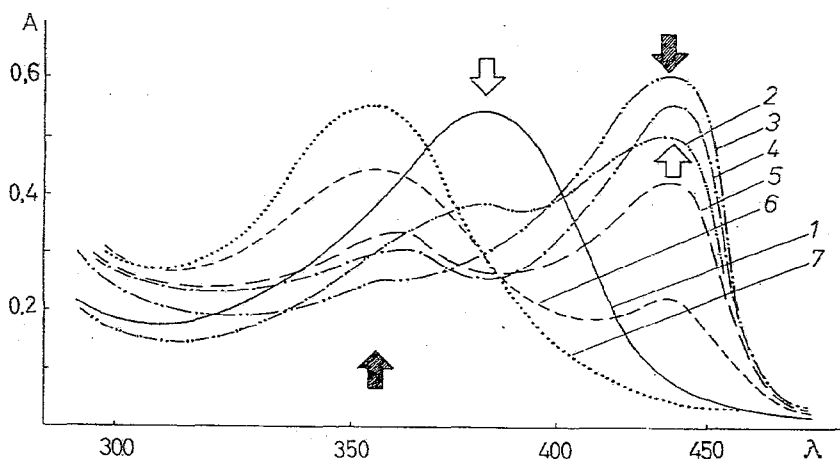
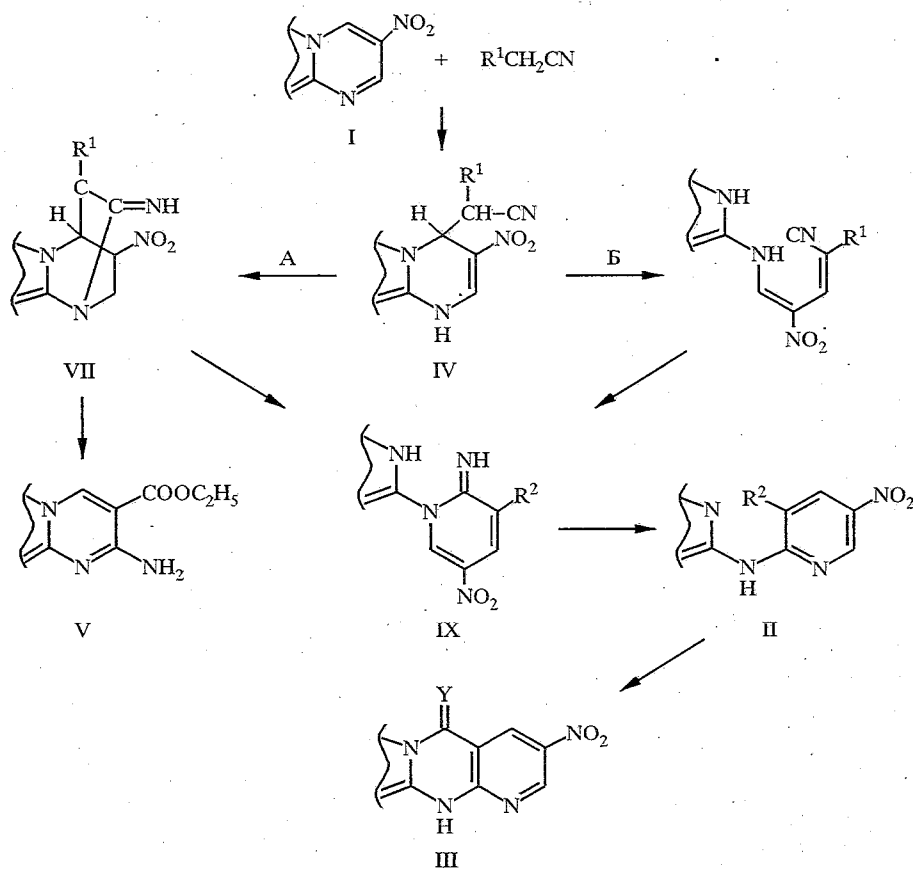


Рис. 2. Электронные спектры смеси эквимольных количеств соединений I ($R = N(CH_3)_2$, $X = N$) и циануксусного эфира в спирте: 1 — после смешения, 2 — через 48 ч, 3 — 168 ч, 4 — 240 ч, 5 — 480 ч, 6 — 720 ч, 7 — 788 ч

Характеристика электронных спектров аддуктов IV,
азолиламинопиримидинов II и время их образования при взаимодействии
6-нитро-1,2,4-триазолопиримидинов с производными ацетонитрила

R	R ¹	λ_{max} соединения IV	Время достиже- ния макс. конц. соединения IV, ч	λ_{max} соединения II	Время достиже- ния макс. конц. соединения II, ч
NH ₂	COOC ₂ H ₅	266, 434	24	229	456
NH ₂	CONH ₂	353, 443	96	354	240
NH ₂	CSNH ₂	333, 448	6	347	96
NH ₂	PhC=O	417	120	417	720
NH ₂	CN	322, 396	6	322	168
H	COOC ₂ H ₅	285, 430	6	366	432
H	CONH ₂	285, 342, 440	24	342	200
H	CSNH ₂	334, 447	6	350	96
H	PhC=O	410	24	436	360
H	CN	284, 354, 413	24	285	264
CF ₃	COOC ₂ H ₅	333, 430	96	328	168
CF ₃	CONH ₂	333, 445	240		

На основании совокупности экспериментальных и литературных данных нами предложена следующая схема реакции. Первоначальная атака нуклеофила по положению 7 6-нитроазоло [1,5-*a*]пиримина I приводит к образованию аддукта IV, который переходит через циклический VII (направление А) или открытоцепной VIII (направление Б) интермедиаты в 1,2-дигидро-1-азолил-2-имино-3-*R*-5-нитропиридин IX. IX превращается в 1,2-дигидро-1-азолил-2-имино-3-*R*-5-нитропиридин II, который превращается в 1,2-дигидро-1-азолил-2-имино-3-*R*-5-нитропиридин III.



Следует отметить, что участие открытоцепного интермедиата постулировалось при обсуждении схем трансформации моноциклических нитропириидинов под действием динуклеофилов [6, 12].

Соединение IX претерпевает перегруппировку Димрота с образованием 2-азолиламино-3-нитро-5-R-пиридинов II. Подобным образом происходит, например, превращение 1-метил-2-имино-1,2-дигидро-3-нитропиридинов в 2-метиламинопроизводное [13]. Образование 5-амино-6-карбэтокситриазоло[1,5-*a*]пиримидина (V) можно представить как элиминирование C(5)—C(6) фрагмента (возможно, в виде нитроацетилена) из циклического интермедиата VII. Фиксирование соединений VII делает более вероятным в трансформациях 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов I в нитропиридины II по направлению А.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на спектрометре Bruker WP (80 МГц) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры записаны на спектрометре Spescord UV-vis в этаноле.

2-Диметиламино-5-амино-6-карбэтокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (VI, $C_{10}H_{14}N_6O_2$). Нагревают 2,1 г (0,01 моль) 2-диметиламино-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина и 1,68 мл (0,015 моль) циануксусного эфира в 15 мл ДМСО при 90 °С в течение 30 мин. Выделяют с помощью хроматографии на силикагеле смесью хлороформ—этанол, 10:1. Выход 0,37 г (15%). $T_{пл}$ 181...183 °С (из этанола). Спектр ЯМР 1H : 1,36 (3H, т, C—CH $_3$); 3,04 (6H, с, N(CH $_3$) $_2$); 4,35 (2H, кв, O—CH $_2$); 7,75 (2H, уш. с, NH $_2$); 9,00 м. д. (1H, с, 7H). Спектр ЯМР ^{13}C : 14,30 C $_{(10)}$; 37,38 C(NCH); 61,61 C $_{(9)}$; 96,87 C $_{(6)}$; 157,43 C $_{(3a)}$; 159,90 C $_{(5)}$; 165,19 C $_{(8)}$; 3 170,00 м. д. C $_{(2)}$; J_{67} = 3,7; J_{67} = 3,1; J_{89} = 3,5; J_{99} = 148,9; J_{57} = 5,5; J_{77} = 186,99; J_{109} = 3,7 Гц.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-03-5329).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Русинов В. Л., Петров А. Ю., Александров Г. Г., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1994. — №1. — С. 52.
2. Русинов В. Л., Пиличева Т. Л., Тумашов А. А., Александров Г. Г., Сидоров Е. О., Карпин И. В., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 1632.
3. Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Тумашов А. А., Пиличева Т. Л., Сидоров Е. О., Карпин И. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 265.
4. Chupakhin O. N., Rusinov V. L., Pilicheva T. L., Tumashov A. A. // Synthesis. — 1990. — N 8. — P. 713.
5. Chupakhin O. N., Rusinov V. L., Tumashov A. A., Sidorov E. O., Karpin I. V. // Tetrah. Lett. — 1992. — Vol. 33. — P. 3695.
6. Charuhin V. N., Plas van der H. C. // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. — 1983. — Vol. 102. — P. 373.
7. Albert A., Misuno H. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1973. — P. 1651.
8. Albert A., Pendergast W. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1973. — P. 1620, 1625, 1794.
9. Пиличева Т. Л., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Ключев Н. А., Александров Г. Г., Есинов С. Е. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1544.
10. Мясников А. В., Торгашев П. А., Пиличева Т. Л., Русинов В. Л., Громова С. А., Трофимова М. Г., Белик А. В., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1993. — № 6. — С. 807.
11. Charushin V. N., Chupakhin O. N., Plas van der H. C. // Adv. Het. Chem. — 1988. — Vol. 43. — P. 301.
12. Drown D. J., Hafer J. S. // J. Chem. Soc. — 1965. — Vol. 30, N 10. — P. 5542.