

Г. Г. Данагулян, Н. Г. Баласанян, М. Г. Залинян

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (2-ОКСОПИРРОЛИДИНИЛ-1)ПИРИМИДИНА

Термической циклизацией некоторых N-(пириимидинил)- γ -аминомасляных кислот синтезированы замещенные (2-оксопирролидинил-1)пириимидины. Реакцией 2-метил-4-хлор-6-(2-оксопирролидинил-1)пириимидина с натриевыми солями оксимов ацетона и ацетофенона получены соответствующие пириимидинилкет-оксимы. Изучены реакции йодметилирования пирролидинилпириимидинов.

Известно, что одним из эффективных препаратов, регулирующих мозговой кровоток, является ноотропил (пирацетам), применяющийся при лечении недостаточности мозгового кровообращения и других болезнях, связанных с нарушением мозгового кровотока [1]. Ноотропил — 1-ацетил-2-оксопирролидин практически нетоксичен, поскольку фрагментами его метаболизма в организме являются уксусная кислота и эндогенный пирролидон — циклическая форма γ -аминомасляной кислоты, которая в организме выполняет функцию регулятора нервной деятельности и мозгового кровообращения [2, 3].

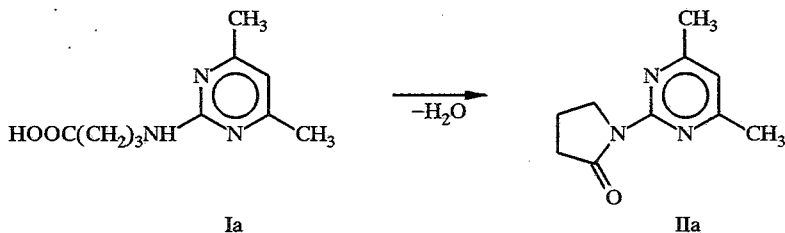
Ранее нами было показано, что для некоторых производных пириимидина, в частности замещенных пириимидиниламинокислот, характерен широкий спектр биологической активности, в том числе и ГАМК-ергическое действие [4].

В настоящем сообщении описан синтез некоторых циклических аналогов пириимидинил- γ -аминомасляной кислоты — замещенных (2-оксопирролидинил-1)пириимидинов.

В литературе описан способ получения 2-пирролидинонилпириимидина реакцией 2-аминопириимидина с хлорангидридом 4-хлормасляной кислоты с последующей циклизацией пириимидиниламида в водном растворе поташа [5]. Имеется также сообщение о прямой конденсации N-пирролидоната калия с замещенным хлорбензолом, протекающей, однако, с выходом не более 5% [6].

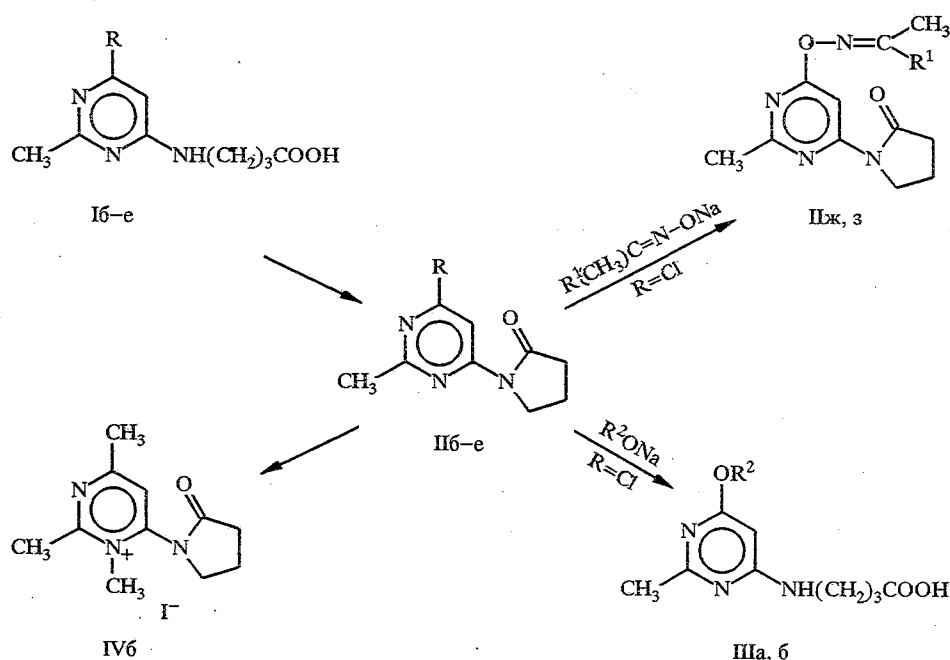
Мы изучили возможность нуклеофильного замещения атома хлора в 2,4-диметил-6-хлор- и 4,6-диметил-2-хлорпириимидинах в реакциях с пирролидонатом натрия и калия в ДМФА. Однако в условиях [6] реакция не пошла и исходные вещества были количественно выделены обратно.

Синтез 4,6-диметил-2-(2-оксопирролидинил-1)пириимидина удалось осуществить термической циклизацией соответствующей замещенной N-(пириимидинил)- γ -аминомасляной кислоты при пониженном давлении и температуре около 200 °С.



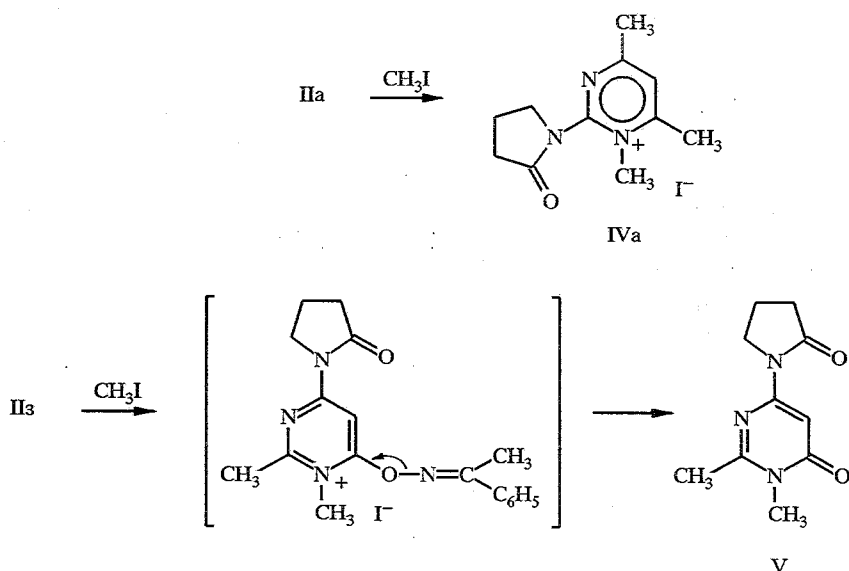
Аналогично, нагреванием в вакууме при температуре, несколько превышающей температуру плавления исходных кислот, получены соответствующие циклические производные IIб—е. Атом хлора в соединении IIв достаточно активен. Он легко замещается в реакции с натриевыми солями оксимов ацетона и ацетофенона, что приводит к получению соответствующих О-[2-метил-4-(2-окспирролидино-1)пиримидинил-6]оксимов ацетона и ацетофенона IIж, з.

Нуклеофильное замещение наблюдалось также в реакциях соединения IIв со спиртовыми растворами метилата и этилата натрия, однако в процессе выделения при обработке водой и кислотой происходит раскрытие пятичленного кольца и образование соответствующих замещенных N-пиримидинил-γ-аминомасляных кислот III.



II и IIб R = H, в R = Cl, г R = OCH₃, д R = OC₂H₅, е R = *i*-OC₃H₇; II ж R¹ = CH₃, з R¹ = C₆H₅;
III а R² = OCH₃, б R² = OC₂H₅

Реакцией пирролидинонилпиримидинов IIа и IIб с йодистым метилом получены йодметилаты IVа,б, в то же время обработка йодистым метилом пиримидинилоксида IIз сопровождалась расщеплением связи N—O оксима и выделением соответствующего 1,6-дигидро-1,2-диметил-4-(2-окспирролидинил-1)-6-окспиримидина (V). В последнем случае можно было ожидать образование также изомерной 1,4-дигидроформы, однако наличие в ИК спектре (KBr) полосы 1645 см⁻¹, соответствующей, по данным работы [7], указанной форме, и отсутствие полосы 1653 см⁻¹, относимой к хиноидной форме 1,4-дигидропроизводного, позволяют приписать выделенному веществу формулу V.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian T-60 в CCl_4 , CDCl_3 и D_2O , внутренний стандарт ТМС. Для ТСХ использованы пластинки Silufol UV-254, проявление парами йода и реактивом Эрлиха. Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

4,6-Диметил-2-(2-оксопирролидинил-1)пириимидин (IIa). В колбу Клайзена помещают 20,9 г (0,1 моль) N-(4,6-диметилпириимидинил-2)-γ-аминомасляной кислоты [4] и в вакууме 1 мм рт. ст. при температуре бани около 200 °С подвергают термической циклизации в течение 1...1,5 ч. Далее перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 172° (3 мм рт. ст.). Получают 13,6 г (71 %) соединения IIa, которое кристаллизуется.

2-Метил-4-замещенные-6-(2-оксопирролидинил-1)пириимидины IIб—е. Кристаллы N-(2-метил-4-замещенной пириимидинил-6)-γ-аминомасляной кислоты [4] помещают в колбу Клайзена, доводят до температуры на 5...7° превышающей температуру плавления соответствующей пириимидиниламинокислоты и создают вакуум. Далее повышают температуру реактора до 175...180 °С и выдерживают при этой температуре 1 ч.

Соединение IIб получают перегонкой остатка, собирая фракцию, кипящую при 125° (1 мм рт. ст.). Перегнанное вещество кристаллизуется.

Соединения IIв—е получают возгонкой в сублиматоре при пониженном давлении (1 мм рт. ст.). Данные приведены в таблице.

O-[2-Метил-4-(2-оксопирролидино-1)пириимидинил-6]оксими ацетона (IIж) и ацетофенона (IIз). В 35...40 мл абсолютного толуола распыляют 1,38 г (0,06 моль) натрия и далее прибавляют по каплям в течение 15 мин 0,06 моль соответствующего кетоксима в 50 мл абсолютного толуола. Перемешивают до полного исчезновения натрия (5...6 ч) и перехода его в белый порошок натриевой соли оксима. Отгоняют толуол и к остатку приливают 100 мл ДМФА и 1,06 г (0,005 моль) 2-метил-4-хлор-6-(2-оксопирролидинил-1)пириимидина (IIв). Перемешивают 3...4 ч при ~100 °С, далее еще 4 ч при 115 °С. ДМФА отгоняют в вакууме водоструйного насоса, к остатку приливают воду, отделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают 10...15 мл 5% раствора бикарбоната натрия и 20 мл воды. Сушат при комнатной температуре (см. таблицу).

N-(2-Метил-4-алкоксипириимидинил-6)-γ-аминомасляные кислоты (IIа,б). В 15 мл спирта, содержащего 0,03 моль алкоголята натрия, растворяют 1,06 г (5 ммоль) IIв и кипятят 10...12 ч. По окончании отгоняют спирт, приливают 6 мл воды и нейтрализуют соляной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, далее 1 мл ацетона и сушат на воздухе. Получают 0,73 г (65 %) соединения IIа и 0,65 г (54 %) кислоты IIб, соответствующих заводским образцам.

Йодид 1,4,6-триметил-2-(2-оксопирролидинил-1)пириимидиния (IVa). В запаянной ампуле, помещенной в водяную баню, кипятят 4...5 ч смесь 1 г (5,3 ммоль) 4,6-диметил-2-(2-оксопирролидинил-1)пириимидина и 10 мл свежеперегнанного йодистого метила. Охлаждают, отгоняют в

Характеристики синтезированных соединений*2

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$ °C	R_f^*	Спектр ПМР, δ , м.д.	Выход, %
IIa	$C_{10}H_{13}N_3O$	63...64	0,56	2,0...2,4 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,55 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 2,7 (2H, т, 5^1-CH_2N); 4,14 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 6,87 (1H, с, 5-H)	71
IIб	$C_{10}H_{13}N_3O$	105...106	0,52	1,9...2,35 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,4 (3H, с, 4- CH_3); 2,55 (3H, с, 2- CH_3); 2,7...2,8 (2H, м, CH_2N); 4,0 (2H, т, CH_2CO , $J = 6$ Гц); 7,95 (1H, с, 5-H)	75
IIв	$C_9H_{10}ClN_3O$	128...130	0,69	2,0...2,41 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,6 (3H, с, 2- CH_3); 2,65 (2H, т, 5^1-CH_2N , $J_{45} = 8$ Гц); 4,1 (2H, т, 3^1-CH_2CO , $J_{43} = 7$ Гц); 8,27 (1H, с, 5-H)	72
IIг	$C_{10}H_{13}N_3O_2$	148...150	0,7	2,0...2,35 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,5 (3H, с, 2- CH_3); 2,63 (2H, т, 5^1-CH_2N); 4,0 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 4,35 (3H, с, OCH_3); 7,53 (1H, с, 5-H)	65
IIд	$C_{11}H_{15}N_3O_2$	94...95	0,71	1,4 (3H, т, CH_3CH_2O , $J = 8$ Гц); 2,0...2,35 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,48 (3H, с, 2- CH_3); 2,64 (2H, т, 5^1-CH_2N); 4,1 (2H, т, 3^1-CH_2CO , $J_{43} = 7$ Гц); 4,35 (2H, к, CH_2CH_3 , $J = 8$ Гц); 7,63 (1H, с, 5-H)	70
IIе	$C_{12}H_{17}N_3O_2$	134...135	0,75	1,3 (6H, д, $(CH_3)_2CH$); 1,9...2,25 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,48 (3H, с, 2- CH_3); 2,6 (2H, т, 5^1-CH_2N); 4,0 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 5,4 (1H, м, $CH(CH_3)_2$); 7,45 (1H, с, 5-H)	66
IIж	$C_{12}H_{16}N_4O_2$	143...144	0,67	1,95...2,5 (4H, м, 4^1-CH_2 , 5^1-CH_2N); 2,48 (3H, с, 2- CH_3); 2,67 (3H, с, CH_3); 2,71 (3H, с, CH_3); 4,04 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 8,1 (1H, с, 5-H)	70
IIз	$C_{17}H_{18}N_4O_2$	194...195	0,59	1,9...2,4 (4H, м, CH_2CH_2N); 2,5 (3H, с, 2- CH_3); 2,67 (3H, с, CH_3); 4,12 (2H, т, CH_2CO); 7,25...7,9 (5H, м, C_6H_5); 8,3 (1H, с, 5-H)	73
IVa	$C_{17}H_{16}N_3O$	155...156		2,4 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,72 (3H, с, 4- CH_3); 2,72...2,74 (2H, м, 5^1-CH_2N); 2,82 (3H, с, 2- CH_3); 4,0 (3H, с, 1- CH_3); 4,24 (2H, м, 3^1-CH_2CO); 7,78 (1H, с, 5-H)	83
IVб	$C_{17}H_{16}N_3O$	171...172		2,45...2,65 (2H, м, 4^1-CH_2); 2,71 (3H, с, 4- CH_3); 2,8 (3H, с, 6- CH_3); 2,75...2,95 (2H, м, 5^1-CH_2N); 4,0 (3H, с, CH_3); 4,23 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 7,75 (1H, с, 5-H)	45
V	$C_{10}H_{13}N_3O_2$		0,37	1,85...2,6 (4 CH_2 , м, CH_2CH_2N); 2,35 (6H, с, 2- CH_3 и NCH_3); 3,95 (2H, т, 3^1-CH_2CO); 6,71 (1H, с, 5-H)	53

* В системе бензол-ацетон, 3 : 1.

*2 Спектры соединений IIб, в, г, е, ж, IIв записаны в CCl_4 , соединений IIа, д, з в $CDCl_3$, соединений IIIа, б в D_2O .

вакууме водоструйного насоса избыток йодистого метила, к остатку приливают 8 мл ацетона, выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0,79 г (45%) йодметилата IVa.

Йодид 1,2,4-триметил-6-(2-оксопирролидинил-1)пиримидина (IVб). Смесь 10 мл свеже-перегнанного йодистого метила и 1,05 г (5,5 ммоль) 2,4-диметил-6-(2-оксопирролидинил-1)пиримидина оставляют на 10...12 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат на воздухе. Получают 1,17 г (83%) йодметилата IVб.

1,6-Дигидро-1,2-диметил-4-(2-пирролидинил-1)-6-оксопиримидин (V). Смесь 0,6 г (2 ммоль) пиримидинилкетоксима Пз и 6 мл йодистого метила кипятят в запаянной ампуле 5 ч. Избыток йодистого метила отгоняют в вакууме, к остатку приливают гексан, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 1...2 мл абсолютного этанола. Сушат на воздухе. Получают 0,21 г (53%) соединения V.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — С. 117.
2. Roberts E. // Amer. J. Orthopsychiatry. — 1960. — Vol. 30. — P. 15.
3. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. — Ереван: Изд-во. АН АрмССР, 1985. — С. 10.
4. Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г., Терентьев П. Б., Залинян М. Г. // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 299.
5. Greco C. V., Warchol J. F. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 604.
6. Pat. 4087270 USA / L. Schneider, D. E. Graham // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 129391.
7. Brown D. Y., Hoerger E., Mason S. F. // J. Chem. Soc. — 1955. — N 1. — P. 211.

Ереванский институт народного хозяйства,
Ереван 375025

Поступило в редакцию 05.10.93