

Г. Г. Данагулян, Д. А. Тадевоян, Ф. С. Киноян

**ИНТЕРМЕДИАТЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ИОДИДА 1,2-ДИАЛКИЛПИРИМИДИНИЯ В ПРОЦЕССЕ
ПЕРЕГРУППИРОВКИ КОСТА–САГИТУЛЛИНА**

При изучении перегруппировки Коста–Сагитуллина в ряду иодидов 1,2-диалкилпиримидиния получены промежуточные продукты рециклизации. Первичная атака нуклеофила приводит к образованию продуктов присоединения гидроксильной группы – соответствующих псевдооснований, одно из которых при нагревании в этаноле или в присутствии первичных аминов перегруппировывается в производное пиридона. При нагревании в хлороформе псевдооснования легко, с отщеплением молекулы воды, превращаются в ангидрооснования – производные 1-алкил-1,2-дигидро-2-метиленпиримидина.

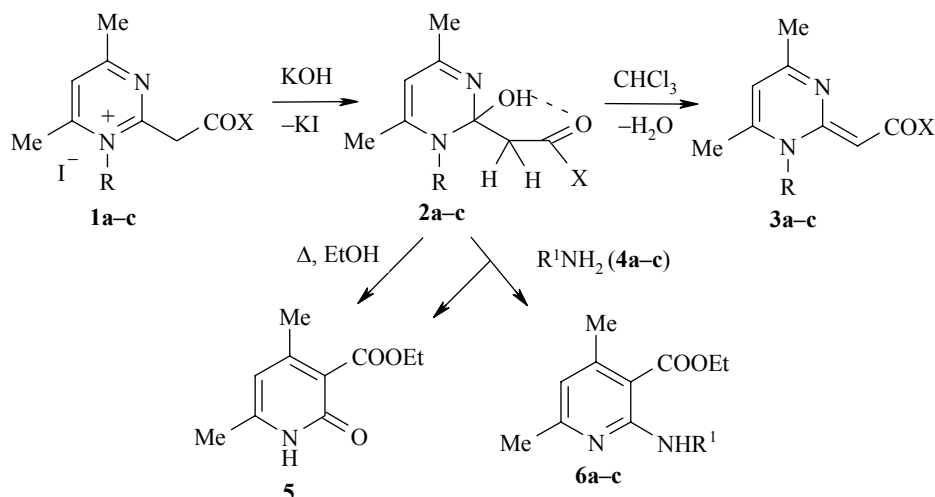
Ключевые слова: алкиламины, 1-алкил-1,2-дигидро-2-метиленпиримидины, ангидрооснования, иодиды 1,2-алкилпиримидиния, пиридон, пиримидон, перегруппировка Коста–Сагитуллина, псевдооснования.

При действии КОН на иодид 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)-метилпиримидиния (**1a**) при 0 °С образуется псевдооснование **2a**, что свидетельствует о первичной атаке гидроксид-иона по положению 2 пиримидинового кольца [1]. Структура соединения **2a** была подтверждена методами ЯМР ¹H и ИК спектроскопии, а масс-спектр соответствовал продукту элиминирования воды – ангидрооснованию **3a**.

Наши последующие исследования показали, что кратковременное нагревание псевдооснования **2a** в хлороформе приводит с количественным выходом к ангидрооснованию **3a**, а полное соответствие масс-спектра соединения **3a** масс-спектру, ранее зарегистрированному при изучении соединения **2a**, (различие лишь в интенсивности пиков) подтверждает наше предположение [1] об отщеплении воды при электронном ударе в процессе регистрации масс-спектра соединения **2a**.

Аналогичная атака гидроксид-иона по положению 2 пиримидинового кольца отмечена и при взаимодействии 4,6-диметил-1-этил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (**1b**) с КОН, при котором образуется псевдооснование **2b**, также отщепляющее молекулу воды при нагревании в хлороформе.

Отметим, что элиминирование воды из псевдооснования **2b** при нагревании его в хлороформе протекает очень быстро, поэтому в масс-спектре, а также спектре ЯМР ¹H в CDCl₃ регистрируется лишь ангидрооснование **3b**. Соединения **2b** и **3b** различаются по своим физико-химическим характеристикам, а также характеристическим данным ИК спектров, на основании которых установлена структура псевдооснования **2b** (таблица).



1-3 a R = Me, X = OEt; **b** R = Et, X = OEt; **c** R = Me, X = NH₂;
4,6 a R¹ = Me, **b** R¹ = Bn, **c** R¹ = CH₂CH₂OH

Нагревание в течение 1 мин в абсолютном спирте иодида 1,4,6-триметил-2-(карбамоил)метилпиримидиния (**1c**) с эквимолярным количеством KOH приводит к получению ангидрооснования **3c**, по-видимому, также через промежуточное образование псевдооснования **2c**. Ангидрооснование **3c** выделено экстракцией хлороформом и по аналогии с предыдущими примерами, здесь также происходит элиминирование воды. Отметим, что экстракция хлороформом проведена во избежание побочных процессов, происходящих при применении других полярных растворителей, поскольку в неполярных растворителях интермедиаты трансформации иодида **1c** не растворяются.

Псевдооснование **2a** при нагревании в абсолютном этаноле, а также в присутствии первичных аминов **4a-c** перегруппировывается в основном в пиридон **5**, который образуется и при перегруппировке иодида **1a** под действием первичных аминов в водной среде [2]. Продукт нормальной перегруппировки – 2-метиламинопроизводное **6a**, а при взаимодействии с аминами **4b,c** и "продукты перегруппировки с переаминированием" **6b** и **6c**, образуются при этом в незначительных количествах. Частично протекает также деметилирование, приводящее к пиридинам **7**.

При взаимодействии соли **1a** в абсолютном этаноле с трис-(гидроксиметил)аминометаном (**8**) было получено ангидрооснование **9** с выходом 32%, который при проведении реакции в 96% этаноле понижается до 12% за счет пропорционального увеличения выхода пиридона **5** (с 26 до 48%). По-видимому, в процессе реакции первоначально образуется ангидрооснование **3a**, взаимодействие которого с амином, имеющим объемные заместители, протекает не по пиримидиновому кольцу, а по этоксикарбонильной группе. При наличии в реакционной среде воды, что объясняется гигроскопичностью амина **8**, образуется также псевдооснование **2a**, которое либо рециклизуется в соединения **5** и **6a**, либо переходит в ангидрооснование **3a**.

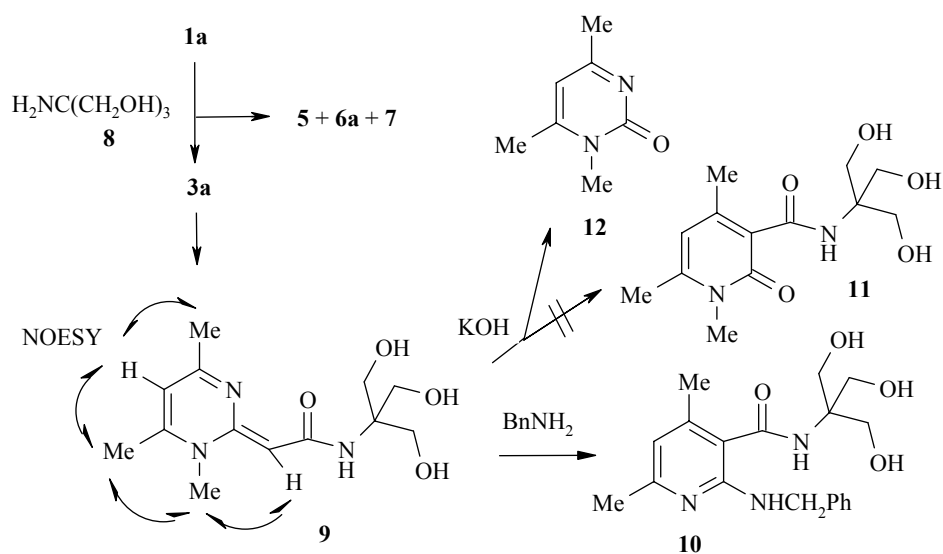
Физико-химические характеристики соединений **2b**, **3a–с**, **9**, **10** и **12**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f (2-пропанол-аммиак)	ИК спектр, характеристические полосы, ν , см^{-1}			Выход, %
		С	Н	N			C=O*	C=C и C=N	другие	
2b	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>60.22</u> 59.98	<u>8.74</u> 8.39	<u>11.97</u> 11.66	162–164, ярко-желтые кристаллы	0.64 (1:1)	1640	1530, 1550, 1600	3350–3460 (ОН)	89
3a	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>63.19</u> 63.44	<u>8.12</u> 7.74	<u>13.59</u> 13.45	Темно-желтая жидкость	0.63 (1:1)	1680 (1730)	1540, 1590, 1600, 3060, 3140, 3235	3450–3560 (H_2O)	98
3b	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>64.58</u> 64.84	<u>8.32</u> 8.16	<u>12.89</u> 12.60	Темно-желтая жидкость	0.66 (1:1)	1675 (1735)	1540, 1600, 1610, 3070, 3140, 3240	3370–3530 (H_2O)	99
3c	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	<u>60.24</u> 60.32	<u>7.44</u> 7.31	<u>23.63</u> 23.45	200–201, ярко-желтые кристаллы	0.62 (1:1)	1625 (1650)	1540, 1580, 1600	3300, 3450 (NH_2)	73
9	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>55.26</u> 55.11	<u>7.36</u> 7.47	<u>14.69</u> 14.83	230–231, ярко-желтые кристаллы	0.41 (2:1)	1620	1530, 1560, 1590	3200–3350 (ОН)	32, 12**
10	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>63.62</u> 63.49	<u>7.16</u> 7.01	<u>11.56</u> 11.69	Коричневая жидкость	0.51 (2:3)***	1625	1510, 1580, 1595	3300–3420 (NH, OH)	25
12	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	<u>60.69</u> 60.85	<u>7.38</u> 7.29	<u>20.22</u> 20.27	60–61 (63 [9]), белые кристаллы (быстро краснеют на воздухе)	0.53 (2:1)	–	–	–	82

* В скобках приведены данные для соединений **1a–с** соответственно.

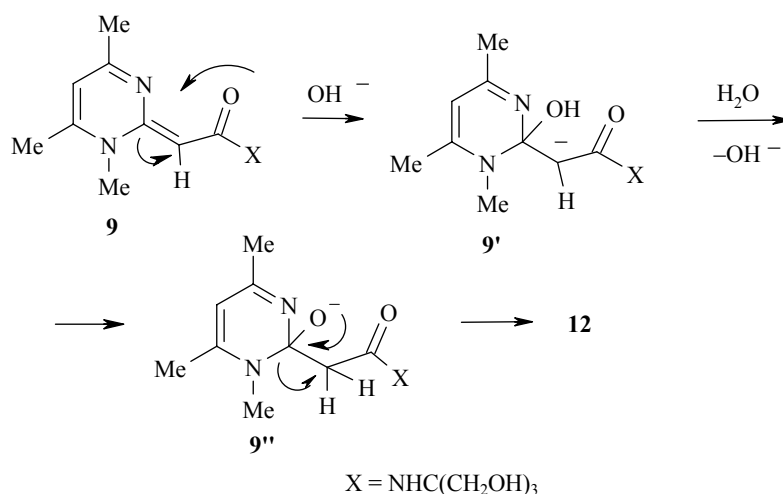
** При проведении реакции в 96% этаноле.

*** Элюент толуол–ацетон.



Важно отметить, что под действием бензиламина ангидрооснование **9** рециклизуется, образуя соответствующий продукт перегруппировки с переаминированием **10**, что еще раз подтверждает стерический характер причин невозможности рециклизации под действием амина **8**.

Нам не удалось выделить продукт перегруппировки пиридона **11** при действии водно-спиртового раствора KOH на ангидрооснование **9**. В результате такого взаимодействия был выделен пиридон **12**, образование которого, по-видимому, можно представить через атаку иона гидроксида по положению 2 соответствующего ангидрооснования, в результате чего образуется карбанион **9'**, последующее превращение которого через интермедиат **9''** приводит к разрыву связи $\text{C}_{(2)}\text{-C}_{(2')}$ и образованию пиридона **12**.



Для исходных солей **1a,b** в ИК спектре характеристическими являются валентные колебания карбонильной группы в области 1730–1735 см⁻¹ (таблица). Ранее было показано, что за счет образования внутримолекулярной водородной связи в случае псевдооснования **2a** полоса поглощения карбонильной группы смещается на 90 см⁻¹ и фиксируется в области 1640 см⁻¹ [1], и, как следовало ожидать, аналогичное смещение наблюдается для псевдооснования **3a**. По сравнению с исходными солями **1a,b** для соединений **3a,b** регистрируется смещение полосы поглощения группы C=O на 50 см⁻¹, что вызвано сопряжением двойных связей. По сравнению с иодидом **1c** смещение полосы поглощения группы C=O у ангидрооснования **3c** составляет 25 см⁻¹ (соответственно 1650 и 1625 см⁻¹). В этой области наблюдается и полоса поглощения карбонильной группы амидного фрагмента ангидрооснования **9** (1620 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H ангидрооснований **3a-c** и **9** характеристическими являются сигналы протонов метиновой группы в области 4.16–4.49, а в спектрах ЯМР ¹³C ангидрооснований **3c** и **9** – в области 83.00–84.39 м. д. В спектрах ЯМР ¹H ангидрооснований **3a-c** и **9** наблюдается сильное смещение сигналов протонов Н-5 пиримидинового кольца (5.62–5.76), по сравнению с сигналами тех же протонов в исходных иодидах **1a-c** (7.98–8.17) и их некваaternизованных аналогах (6.93–7.0 м. д.) [3], что объясняется реароматизацией пиримидинового ядра. Данные ЯМР ¹H и ¹³C для пиримидона **12** практически совпадают с литературными данными [4]. В спектре ЯМР ¹H ангидрооснования **9**, зарегистрированном с использованием двумерной спектроскопии по методике NOESY, присутствуют кросс-пики между протонами ряда групп (отмечено на схеме), что согласуется с приписываемой соединению **9** структурой.

Таким образом, перегруппировка Коста–Сагитуллина в ряду иодидов некоторых производных 1,2-диалкилпиримидиния под действием гидроксид-иона идет через первичную атаку по положению 2 пиримидинового кольца, а образующиеся псевдооснования **2a-c** в хлороформе легко отщепляют молекулу воды и переходят в соответствующую ангидроформу **3a-c**. Основным продуктом трансформации псевдооснования **2a** при нагревании в этаноле, а также в присутствии аминов является пиридон **5**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре фирмы Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **3a-c**) и DMSO-d₆ (соединения **9**, **10**, **12**), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МК-1321 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, хлороформе или в вазелиновом масле. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявляли парами иода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле (L^{5/40}). Соединения **5** [*R_f* 0.52 (толуол–ацетон, 1:2)], **6a** [*R_f* 0.62 (толуол–ацетон, 4:1)], **6b** [*R_f* 0.75 (толуол–ацетон, 10:1)], **6c** [*R_f* 0.52 (толуол–ацетон, 2:1)], **7** [*R_f* 0.67 (толуол–ацетон, 1:1)] идентичны заводским образцам по хроматографической подвижности, т. пл. и спектрам ЯМР [2, 5–8].

2-Гидроксип-1,2-дигидро-4,6-диметил-1-этил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидин (2b). Раствор 2.1 г (6 ммоль) соли **1b** в 7 мл абсолютного этанола охлаждают до 0 °С и постепенно при перемешивании добавляют 0.4 г (6 ммоль) КОН (в пересчете на 85% КОН) в 5 мл абсолютного спирта. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного абсолютного спирта и получают 1.28 г (89%) псевдооснования **2b**. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 222 (67), 194 (15), 176 (69), 149 (100), 123 (68), 109 (10), 81 (18), 69 (28), 42 (36), 29 (21).

1,2-Дигидро-1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилиденпиримидин (3a). Нагревают 1.13 г (5 ммоль) псевдооснования **2a** в 5 мл CHCl_3 в течение 1 мин, отгоняют растворитель, сушат в вакууме при 60–70 °С и получают 1.02 г (98%) ангидрооснования **3a**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.22 (3H, с, 4- CH_3); 2.30 (3H, с, 6- CH_3); 3.19 (3H, с, 1- CH_3); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.46 (1H, с, Н-2'); 5.76 (1H, с, Н-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 208 (76), 179 (8), 162 (100), 136 (64), 134 (64), 108 (65), 93 (20), 80 (25), 65 (28), 55 (30), 43 (31), 28 (60).

1,2-Дигидро-4,6-диметил-1-этил-2-(этоксикарбонил)метилиденпиримидин (3b). Из 1.2 г (5 ммоль) псевдооснования **2b** аналогично ангидрооснованию **3a** получают 1.1 г (99%) ангидрооснования **3b**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.35 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 2.24 (3H, с, 4- CH_3); 2.27 (3H, с, 6- CH_3); 3.73 (2H, к, $J = 7.1$, N- CH_2); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.54 (1H, с, Н-2'); 5.71 (1H, с, Н-5).

1,2-Дигидро-2-(карбамоил)метилиден-1,4,6-триметилпиримидин (3c). В 5 мл абсолютного этанола растворяют 0.33 г (5 ммоль) КОН (в пересчете на 85% КОН), полученный раствор добавляют к раствору 1.5 г (4.9 ммоль) соли **1c** в 20 мл абсолютного этанола и нагревают 1 мин до полного растворения соли. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток многократно промывают хлороформом (8 × 10 мл) и после удаления растворителя получают 0.64 г (73%) ангидрооснования **3c**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.18 (3H, с, 4- CH_3); 2.20 (3H, с, 6- CH_3); 3.14 (3H, с, 1- CH_3); 4.49 (1H, с, Н-2'); 5.23 (1H, уш. с, NH); 5.62 (1H, с, Н-5); 8.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.11 (4- CH_3); 24.76 (6- CH_3); 34.62 (1- CH_3); 84.39 (2- CH); 103.14 ($\text{C}_{(5)}$); 154.22 ($\text{C}_{(4)}$); 154.74 ($\text{C}_{(6)}$); 166.08 ($\text{C}_{(2)}$); 171.39 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 179 (89), 162 (100), 149 (45), 135 (43), 108 (49), 94 (33), 67 (26), 55 (46), 42 (60), 28 (61).

Рециклизация псевдооснования 2a при нагревании в этаноле. Смесь 1.13 г (5 ммоль) соединения **2a** нагревают 10 ч в 10 мл абсолютного этанола. Отгоняют растворитель, остаток промывают хлороформом и из хлороформной вытяжки препаративным делением на колонке (толуол–ацетон, 2:1) получают 0.6 г (61%) пиридоны **5**, 0.07 г (7%) соединения **6a** и 0.05 г (5%) 4,6-диметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидина (**7**).

Рециклизация псевдооснования 2a при взаимодействии с аминами 4a–с в этаноле (общая методика). Смесь 1.13 г (5 ммоль) соединения **2a** и 5 ммоль амина **4a–с** кипятят 12–16 ч в 10 мл абсолютного этанола. После отгонки растворителя (в случае метиламина и избытка последнего) остаток растворяют в воде и экстрагируют толуолом (5 × 10 мл). Из толуольного раствора делением на колонке (толуол–ацетон, 4:1) получают: а) в случае метиламина **4a** – 0.48 г (49%) пиридоны **5**, 0.8 г (8%) соединения **6a** и 0.04 г (4%) соединения **7**; б) в случае бензиламина **4b** – 0.54 г (55%) пиридоны **5**, 0.05 г (5%) соединения **6a**, 0.07 г (7%) соединения **7** и 0.13 г (9%) соединения **6b**; в) в случае этаноламина **4c** – 0.58 г (60%) пиридоны **5**, 0.07 г (7%) соединения **7** и 0.06 г (5%) пиридоны **6b**.

Взаимодействие соли 1a с трис(гидрокси метил)аминометаном (8) в абсолютном этаноле. Смесь 4 г (12 ммоль) соли **1a** и 4.35 г (24 ммоль) амина **8** кипятят 30 ч в 15 мл абсолютного этанола, отфильтровывают образовавшийся осадок, перекристаллизовывают из абсолютного спирта и получают 0.78 г (32%) 1,2-дигидро-1,4,6-триметил-2-[(трис(гидрокси метил)метилкарбамоил)метилиденпиримидина (**9**). Из фильтрата отгоняют растворитель, остаток делят на колонке (толуол–ацетон, 1:1) и получают 0.6 г (26%) соединения **5**, 0.15 г (6%) пиридоны **6a**, 0.2 г (9%) пиридоны **7**. Спектр ЯМР ^1H соединения **9**, δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, 4- CH_3); 2.26 (3H, с, 6- CH_3); 3.12 (3H, с, 1- CH_3); 3.43 (6H, с, CH_2); 4.24 (1H, с, Н-2'); 5.17 (3H, уш. с, OH); 5.74 (1H, с, Н-5); 9.79 (NH, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **9**, δ , м. д.: 20.29 (4- CH_3); 23.63 (6- CH_3); 34.31 (1- CH_3); 61.39 (CH_2); 61.66 (NHC); 83.00 (2- CH); 102.60 ($\text{C}_{(5)}$); 153.47 ($\text{C}_{(4)}$); 155.85 ($\text{C}_{(6)}$); 165.69 ($\text{C}_{(2)}$); 169.22 (C=O).

Взаимодействие соли 1a с трис(гидрокси метил)аминометаном (8) в 96% этаноле. Смесь 2 г (6 ммоль) соли **1a** и 1.45 г (8 ммоль) амина **8** кипятят 20 ч в 15 мл 96% этанола. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 15 мл абсолютного спирта и после охлаждения обрабатывают аналогично методике взаимодействия соединений **1a** и **8** в абсолютном этаноле. Получают 0.2 г (12%) соединения **9**, 0.56 г (48%) соединения **5**, 0.05 г (4%) соединения **6a**, 0.1 г (9%) соединения **7**.

2-Бензиламино-4,6-диметил-3-[N-(трис(гидрокси метил)метил)карбамоил]пиримидин

(10). Смесь 0.9 г (3.2 ммоль) ангидрооснования **9** и 2 мл (18 ммоль) амина **4b** кипятят 2 ч и препаративным делением на колонке (толуол–ацетон, 3:1) получают 0.29 г (25%) соединения **10**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, 4-CH₃); 2.25 (3H, с, 6-CH₃); 3.68 (6H, д, $J = 5.6$, CH_2OH); 4.56 (3H, т, $J = 5.6$, OH); 4.59 (2H, д, $J = 6.0$, NHCH_2); 6.20 (1H, с, H-5); 6.61 (1H, т, $J = 6.0$, 2-NH); 7.17 (1H, уш. с, CONH), 7.14, 7.24 и 7.34 (5H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.63 (4-CH₃); 23.76 (6-CH₃); 43.82 (NHCH₂); 62.34 (CH₂OH); 112.32 (C₍₅₎); 114.67 (C₍₃₎); 125.66 (C₍₄₎); 127.14 (C_{(2'} и 6'); 127.14 (C_{(3'} и 5'); 140.69 (C_(1')); 143.88 (C₍₄₎); 154.21 (C₍₆₎); 155.25 (C₍₂₎).

Взаимодействие ангидрооснования 9 с КОН в водно-спиртовом растворе. В 10 мл 50% этанола растворяют 0.425 г (1.5 ммоль) ангидрооснования **10**, добавляют 0.396 г (6 ммоль) 85% КОН и кипятят 5 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток промывают хлороформом (3×5 мл), собирая хлороформные вытяжки. После удаления растворителя получают 0.17 г (82%) 1,2-дигидро-1,4,6-триметил-2-оксопиримидина (**12**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 4-CH₃); 2.34 (3H, с, 6-CH₃); 3.42 (3H, с, 1-CH₃); 6.09 (H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.75 (4-CH₃); 24.11 (6-CH₃); 31.31 (1-CH₃); 104.19 (C₍₅₎); 155.85 (C₍₄₎); 156.70 (C₍₆₎); 172.38 (C₍₂₎). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 138 (100), 123 (75), 110 (13), 96 (13), 80 (12), 56 (18), 54 (17), 42 (17), 39 (17), 28 (43), 18 (15).

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA–US CRDF, грант N CH 090-02/12040), а также в рамках научной темы 0543 Министерства науки и образования Республики Армения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Данагулян, Ф. С. Киноян, Д. А. Тадевосян, *ХТС*, 303 (2003).
2. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХТС*, 1572 (1999).
3. Г. Г. Данагулян, Дис. докт. хим. наук, Ереван, 2000.
4. С. Kashima, A. Katoh, M. Shimizu, Y. Omote, *Heterocycles*, **22**, 11 (1984).
5. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХТС*, 1400 (1978).
6. R. S. Sagitullin, A. N. Kost, G. G. Danagulyan, *Tetrahedron Lett.*, 4135 (1978).
7. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХТС*, 1434 (1999).
8. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *Хим. журн. Армении*, **53**, 147 (2000).
9. W. J. Hale, *J. Am. Chem. Soc.*, **36**, 104 (1914).

*Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091
e-mail:gdanag@email.com*

Поступило в редакцию 13.02.2006