

М. Б. Бодягин, А. Ю. Иванов, К. Вурст^а, Й. Г. Шантль^а,
П. С. Лобанов, А. А. Потехин

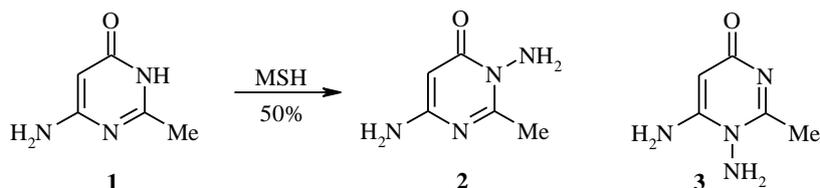
**N-АМИНИРОВАНИЕ
НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ.
СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ N-АМИНОПИРИМИДОНОВ**

N-Аминирование 6-амино-2-метил-4-пиримидона O-(мезитиленсульфонил)-гидроксиламином приводит к 3-аминопроизводному. Изомерный 1,6-диамино-2-метил-4-пиримидон получен N-аминированием O-бензоильного производного исходного пиримидона и удалением бензоильной защиты.

Ключевые слова: O-(мезитиленсульфонил)гидроксиламин, 4-пиримидоны, N-аминирование.

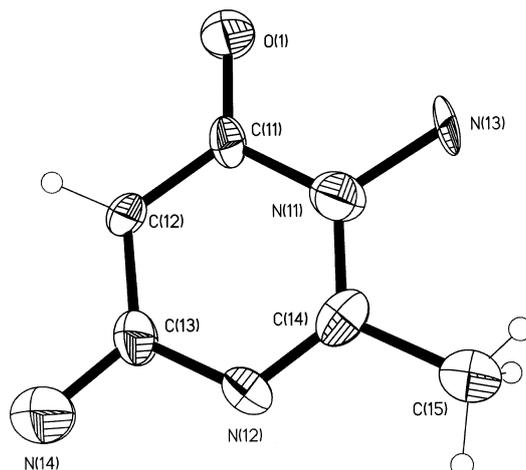
В реакциях N-аминирования азинов электрофильными аминирующими агентами наиболее активными являются атомы азота, рядом с которыми (в *орто*-положении) расположены электронодонорные заместители, такие как amino- и алкоксигруппы. Также весьма реакционноспособными являются анулярные атомы азота "амидного" типа, расположенные рядом с экзоциклической карбонильной группой, поскольку такие соединения обычно аминируют в виде аниона [1, 2].

Мы изучили регионарность аминирования O-(мезитиленсульфонил)гидроксиламином пиримидона **1**, содержащего два неэквивалентных анулярных атома азота, относящихся к группе наиболее реакционноспособных.



Пиримидон **1** аминировали в виде натриевой соли в метаноле при комнатной температуре. Оказалось, что единственным продуктом реакции является N-аминопиримидон **2**, выделенный с выходом 50%. Строение N-аминопиримидона **2** было установлено с помощью РСА (рисунок, табл. 1, 2). Остаток реакционной смеси представлял собой смесь исходного пиримидона **1** и мезитиленсульфоната натрия. Образование N-аминопиримидона **3** не наблюдается.

Таким образом, на основании сопоставления литературных и наших данных можно с достаточной долей уверенности утверждать, что при аминировании анионов 4-пиримидонов наиболее активным является атом

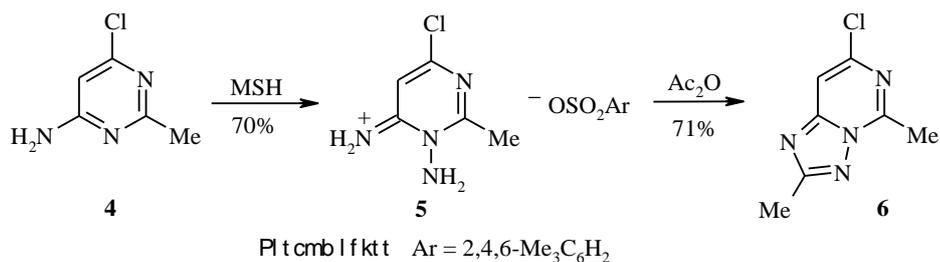


Строение N-аминопириmidона **2** по данным РСА

азота, находящийся рядом с карбонильной группой, и для широкого круга 4-пириmidонов реакция аминирования будет направляться по атому N₍₃₎, вне зависимости от природы заместителя в положении 6 пириmidинового кольца.

С целью расширения синтетического потенциала реакции аминирования мы исследовали возможность ее применения для синтеза второго возможного изомерного продукта аминирования пириmidона **1** – аминопириmidона **3**. Поскольку единственным продуктом прямого аминирования этого соединения является пириmidон **2**, мы решили воспользоваться обходным путем, связанным с введением карбонильной группы в N-аминопириmidин.

Для этого аминированием хлорпириmidина **4** в хлороформе при комнатной температуре с выходом 70% был синтезирован N-аминопириmidин **5**. Направление аминирования и положение аминогруппы в соединении **5** установлено превращением последнего в триазолопириmidин **6**.



Однако все попытки замещения галогена на кислород в соединении **5** оказались безуспешными, поскольку в условиях реакции происходит разрушение пириmidинового кольца.

Результативным оказался иной путь. Пириmidон **1** был превращен в бензоилоксопириmidин **7**, который был подвергнут аминированию с помощью O-(мезитиленсульфонил)гидроксиламина. С выходом 63% был выделен единственный продукт реакции – соль диаминопириmidина **8**. Обработка соли **8** метанольным раствором аммиака привела к образованию N-аминопириmidона **3** с выходом 82%.

Т а б л и ц а 1

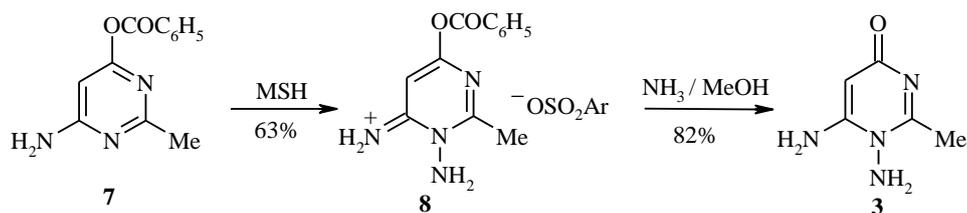
Длины связей в N-аминопиримидоне 2 по данным РСА

Длина	<i>l</i> , нм	Длина	<i>l</i> , нм	Длина	<i>l</i> , нм
C(11)–O(1)	125.5(8)	C(23)–N(22)	143.0(11)	C(41)–O(4)	121.7(9)
C(11)–C(12)	138.5(8)	C(24)–N(22)	130.0(9)	C(41)–N(41)	142.1(9)
C(11)–N(11)	139.6(9)	C(24)–N(21)	136.4(11)	C(41)–C(42)	144.5(9)
C(12)–C(13)	138.9(10)	C(24)–C(25)	151.9(11)	C(42)–C(43)	134.4(10)
C(13)–N(14)	132.1(9)	C(31)–O(3)	125.2(9)	C(43)–N(42)	135.1(8)
C(13)–N(12)	138.1(10)	C(31)–N(31)	141.8(10)	C(43)–N(44)	138.9(8)
C(14)–N(12)	129.3(9)	C(31)–C(32)	143.5(10)	C(44)–N(42)	132.3(7)
C(14)–N(11)	134.9(11)	C(32)–C(33)	134.4(10)	C(44)–N(41)	134.0(9)
C(14)–C(15)	152.8(11)	C(33)–N(32)	133.8(8)	C(44)–C(45)	148.7(10)
C(21)–O(2)	124.3(8)	C(33)–N(34)	139.0(8)	N(11)–N(13)	141.8(7)
C(21)–C(22)	137.5(8)	C(34)–N(32)	132.4(7)	N(21)–N(23)	140.4(7)
C(21)–N(21)	139.5(9)	C(34)–N(31)	135.8(9)	N(31)–N(33)	145.9(7)
C(22)–C(23)	138.6(10)	C(34)–C(35)	148.2(9)	N(41)–N(43)	147.3(7)
C(23)–N(24)	133.2(9)				

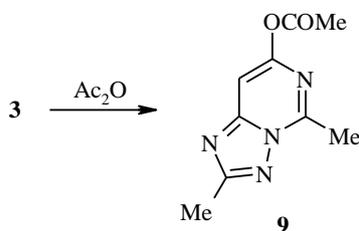
Т а б л и ц а 2

Валентные углы в N-аминопиримидоне 2 по данным РСА

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
O(1)–C(11)–C(12)	125.1(6)	N(32)–C(34)–C(35)	118.3(6)
O(1)–C(11)–N(11)	118.5(6)	N(31)–C(34)–C(35)	121.9(5)
C(12)–C(11)–N(11)	116.4(7)	O(4)–C(41)–N(41)	119.9(6)
C(11)–C(12)–C(13)	119.9(6)	O(4)–C(41)–C(42)	128.4(8)
N(14)–C(13)–N(12)	113.9(8)	N(41)–C(41)–C(42)	111.6(7)
N(14)–C(13)–C(12)	124.4(7)	C(43)–C(42)–C(41)	121.2(7)
N(12)–C(13)–C(12)	121.6(6)	C(42)–C(43)–N(42)	122.8(6)
N(12)–C(14)–N(11)	125.7(7)	C(42)–C(43)–N(44)	121.5(6)
N(12)–C(14)–C(15)	116.4(8)	N(42)–C(43)–N(44)	115.7(7)
N(11)–C(14)–C(15)	117.9(7)	N(42)–C(44)–N(41)	121.2(6)
O(2)–C(21)–C(22)	125.2(6)	N(42)–C(44)–C(45)	118.1(7)
O(2)–C(21)–N(21)	117.7(6)	N(41)–C(44)–C(45)	120.6(6)
C(22)–C(21)–N(21)	117.1(7)	C(14)–N(11)–C(11)	119.9(6)
C(21)–C(22)–C(23)	119.6(6)	C(14)–N(11)–N(13)	120.6(6)
N(24)–C(23)–C(22)	125.5(7)	C(11)–N(11)–N(13)	119.5(6)
N(24)–C(23)–N(22)	111.4(8)	C(14)–N(12)–C(13)	116.4(8)
C(22)–C(23)–N(22)	123.0(6)	C(24)–N(21)–C(21)	120.0(6)
N(22)–C(24)–N(21)	126.7(7)	C(24)–N(21)–N(23)	119.5(6)
N(22)–C(24)–C(25)	114.8(9)	C(21)–N(21)–N(23)	120.4(6)
N(21)–C(24)–C(25)	118.5(7)	C(24)–N(22)–C(23)	113.5(8)
O(3)–C(31)–N(31)	118.8(6)	C(34)–N(31)–C(31)	124.3(5)
O(3)–C(31)–C(32)	129.4(8)	C(34)–N(31)–N(33)	115.7(5)
N(31)–C(31)–C(32)	111.8(8)	C(31)–N(31)–N(33)	120.0(6)
C(33)–C(32)–C(31)	121.6(7)	C(34)–N(32)–C(33)	120.2(6)
N(32)–C(33)–C(32)	122.3(6)	C(44)–N(41)–C(41)	124.3(5)
N(32)–C(33)–N(34)	116.0(7)	C(44)–N(41)–N(43)	117.4(5)
C(32)–C(33)–N(34)	121.7(6)	C(41)–N(41)–N(43)	118.3(6)
N(32)–C(34)–N(31)	119.8(6)	C(44)–N(42)–C(43)	118.9(7)



Различия в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2** и **3** невелики и не позволяют на основании только этих спектров сделать вывод о положении N-аминогруппы в каждом из них. Но они вполне достаточны для того, чтобы подтвердить вывод о неидентичности двух веществ. Строение N-аминопириmidона **3** доказано также химическим путем: при обработке уксусным ангидридом N-аминопириmidон **3** дает триазолопириmidин **9**.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker DPX-300 (300 МГц) в DMSO-d_6 . РСА выполнен с использованием дифрактометра Карра CCD. Расшифровка производилась прямым методом с использованием программ SHELXS-86 (Sheldrick, 1990) и SHELXL-93 (Sheldrick, 1993).

Из-за взрывоопасности O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина его в чистом виде не выделяют, а получают непосредственно перед использованием и вводят в реакцию без дополнительной очистки [2].

3,6-Диамино-2-метил-3Н-4-пириmidон (2). В 25 мл метанола последовательно растворяют 0.23 г натрия и 1.25 г (10 ммоль) пириmidона **1**, затем добавляют по каплям раствор эквивалентного количества O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина в метаноле. Реакционную смесь оставляют на 1 сут при $\sim 20^\circ\text{C}$. Метанол упаривают, твердый остаток экстрагируют кипящим этилацетатом (4×50 мл). Этилацетат упаривают, сухой остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 0.70 г (50%) N-аминопириmidона **2**. Т. пл. $181\text{--}182^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.34 (3H, с, CH_3); 5.08 (1H, с, 5-H); 5.45 (2H, с, N-NH $_2$); 6.24 (2H, с, 6-NH $_2$). Найдено, %: C 42.83; H 5.72; N 40.12. $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 42.85; H 5.75; N 39.98.

Мезитилсульфонат 1,6-диамино-2-метил-4-хлоропириmidиния (5). К раствору 4.0 г (28 ммоль) пириmidина **4** [3] в 200 мл хлороформа добавляют по каплям раствор эквивалентного количества O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина в 50 мл хлороформа. Через несколько минут продукт реакции начинает выпадать в осадок. Реакционную смесь выдерживают 1 сут при $\sim 20^\circ\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 7 г (70%) соли **5**. Т. пл. 249°C . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.66 (3H, с 2- CH_3); 6.28 (2H, с, N-NH $_2$); 7.00 (1H, с, 5-H); 9.02 (1H, с, 6-NH $_2$); 9.54 (1H, с, 6-NH $_2$); 2.16 (3H, с, CH_3); 2.49 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 6.73 (2H, с, Ar мезитилсульфоната). Найдено, %: C 46.74; H 5.34; N 15.51. $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_4 \cdot \text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 46.86; H 5.34; N 15.61.

2,5-Диметил-7-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин (6). Смесь 360 мг (1 ммоль) соли **5** и 1 мл уксусного ангидрида нагревают 15 мин при температуре бани 180 °С. К реакционной смеси прибавляют 20 мл 20% раствора поташа и экстрагируют хлороформом (3 × 15 мл). Экстракт сушат сульфатом магния и досуха упаривают в вакууме. Получают 130 мг (71%) триазолопиримидина **6**. Т. пл. 110 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.51 (3H, с, CH₃); 2.84 (3H, с, CH₃); 7.86 (1H, с, 8-H). Найдено, %: С 46.05; Н 3.85; N 30.72. С₇H₇ClN₄. Вычислено, %: С 46.04; Н 3.86; N 30.68.

4-Амино-6-бензоилокси-2-метилпиримидин (7). К суспензии натриевой соли, полученной из 6.25 г (50 ммоль) пиримидона **1**, в 25 мл ацетонитрила добавляют по каплям за 4 ч при ~20 °С при перемешивании раствор 7.72 г (55 ммоль) хлористого бензоила в 15 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч. Осадок хлорида натрия отфильтровывают, а фильтрат упаривают в вакууме. Маслянистый остаток быстро закристиализовывается. Кристаллы промывают эфиром на фильтре и получают 8.60 г (76%) пиримидина **7**. Т. пл. 161–162 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.32 (3H, с, CH₃); 6.10 (1H, с, 5-H); 7.08 (2H, с, NH₂); 7.60 (2H, т, Ph); 7.77 (1H, т, Ph); 8.08 (2H, д, Ph). Найдено, %: С 63.04; Н 4.92; N 18.24. С₁₂H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 62.87; Н 4.84; N 18.33.

Мезитиленсульфонат 1,6-диамино-4-бензоилокси-2-метилпиримидиния (8). К раствору 6.87 г (30 ммоль) пиримидина **7** в 150 мл хлороформа добавляют по каплям раствор эквивалентного количества О-(мезитиленсульфонил)гидроксиламина в 30 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживают 3 ч при ~20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 8.35 г (63%) соли **8**. Т. пл. 213–214 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.71 (3H, с, 2-CH₃); 6.28 (2H, с, N-NH₂); 6.96 (1H, с, 5-H); 8.97 (1H, с, 6-NH₂); 9.59 (1H, с, 6-NH₂); 7.65 (2H, т, C₆H₅); 7.80 (1H, т, C₆H₅); 8.11 (2H, д, C₆H₅); 2.16 (3H, с, CH₃), 2.49 (6H, с, 2CH₃), 6.73 (2H, с, Ag мезитиленсульфоната). Найдено, %: С 56.72; Н 5.42; N 12.59. С₁₂H₁₂N₄O₂•С₉H₁₂O₃S. Вычислено, %: С 56.74; Н 5.44; N 12.60.

1,6-Диамино-2-метил-3Н-4-пиримидон (3). К суспензии 4.44 г (10 ммоль) соли **8** в 80 мл этанола при перемешивании при ~20 °С добавляют 3.0 мл 10 моль/л раствора аммиака в метаноле. Вся соль растворяется. Через 30 мин перемешивания в реакционной смеси начинает образовываться осадок. Через 1 ч выпавший осадок отфильтровывают. После упаривания фильтрата до 40% исходного объема получают дополнительное количество осадка, который объединяют с первой порцией. В результате получают 1.15 г (82%) пиримидона **3**. Т. пл. >230 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.33 (3H, с, CH₃); 4.93 (1H, с, 5-H); 5.45 (2H, с, N-NH₂); 6.32 (2H, с, 6-NH₂). Найдено, %: С 42.10; Н 5.78; N 40.25. С₇H₈N₄O. Вычислено, %: С 42.85; Н 5.75; N 39.98.

7-Ацетокси-2,5-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин (9). Смесь 140 мг (1 ммоль) пиримидона **3** и 1 мл уксусного ангидрида нагревают 15 мин при температуре бани 180 °С. Избыток уксусного ангидрида отгоняют в вакууме, а оставшееся кристаллическое вещество возгоняют в вакууме при 1 мм рт. ст. Получают 110 мг (52%) триазолопиримидина **9**. Т. пл. 95 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.33 (3H, с, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃); 2.84 (3H, с, CH₃); 7.45 (1H, с, 8-H). Найдено, %: С 51.61; Н 4.91; N 27.24. С₉H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 52.42; Н 4.89; N 27.17.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis*, No. 1, 1 (1977)
2. А. Ю. Иванов, В. П. Цыренов, Н. Г. Антонов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *XГС*, 807 (2002).
3. Z. Foldi, G. V. Fodar, I. Demjen, H. Szeker, J. Halmos, *Ber.*, **75**, 755 (1942).

Санкт-Петербургский государственный
университет, С.-Петербург 198904,

Петродворец, Россия

e-mail: psl@pisem.net

^aInsbruck Universitat A-6020, Österreich

Поступило в редакцию 24.04.2002