

В.М.Брицун, О.І.Майборода*

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 3-(R²-АМІНО)-3-МЕТИЛТІО-1-R¹-ПРОПЕНОНІВ З 2-АМІНОАЗОЛАМИ

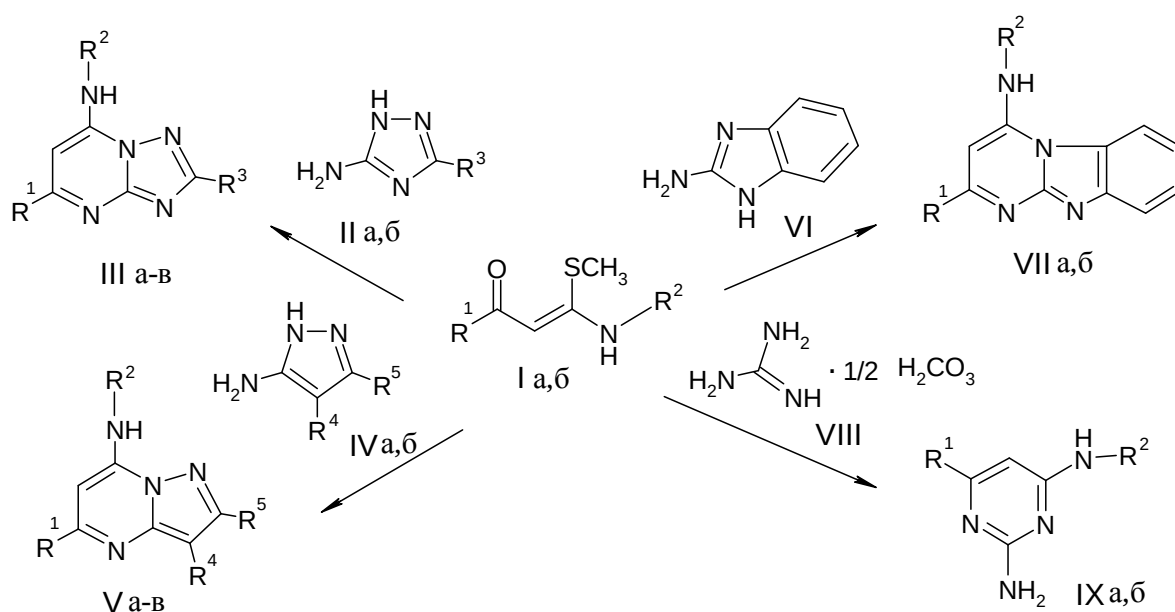
[3+3]-Циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з 2-аміноазолами, які містять ендоциклічну аміногрупу, відбуваються селективно, з утворенням біциклів – похідних піримідину. Продукти цих реакцій – результат атаки екзоциклічної та ендоциклічної аміногруп азолу, відповідно, по карбонільній та метилтіогрупі 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів.

Нещодавно нами було показано, що 3-алкіл-N-арил-3-оксопропантіоаміди реагують з такими 1,3-динуклеофілами, як 3-аміно-5-R-1,2,4-триазоли [1], 2-аміно-5-R-піридини [2], 2-амінотіазоли [3] та карбонат гуанідину [4] з утворенням ентіоамідів [4] та похідних піримідин-4-тіону та 4-(ариламіно)піримідину [1-4]. Також було встановлено, що 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоаміди непридатні для таких циклізацій, тому що в умовах реакції вони самоконденсуються в 1-алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-диарил-1,2-дигідропіридин-2-тіони [2, 5].

Відомо, що N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоаміди (R¹, R² = Alk, Ar) легко можуть бути перетворені в 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони [6], які є цінними реагентами для синтезу гетероциклів [7-10]. Однак циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з аміноазолами, які можуть перебігати неселективно і призводити до утворення декількох регіоізомерних сполук, донині не досліджувались. Слід зауважити, що продуктами цих реакцій можуть також бути гетероцикли, які неможливо отримати при безпосередній взаємодії N-алкіл-3-арил-3-оксопропантіоамідів з 2-аміноазолами (азинами) з вищевказаної причини [2, 5].

Метою нашої роботи було встановлення можливостей використання 3-алкіл(арил)аміно-3-метилтіо-1-R-пропенонів в якості субстратів для циклоконденсацій з 2-аміноазолами, а також дослідження регіоселективності цих реакцій.

Нами було знайдено, що 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони (Ia,б) в киплячому 2-пропанолі взаємодіють з 2-аміноазолами, які містять ендоеиклічну аміногрупу – 3-аміно-5-R-1,2,4-триазолами (IIa,б), 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IVa,б) і 2-амінобензімідазолом (VI) – селективно, з утворенням одного продукту в кожному окремому випадку. Гетероеиклічна структура цих сполук доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, а склад - даними елементного аналізу.



R¹ = CH₃ (Ia, IIIa, Va,в, VIIб, IXa), Ph (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIa, IXб); R² = Ph (Ia, IIIa, Va,в, VIIб, IXa), CH₃ (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIa, IXб); R³ = H (IIa, IIIa, IIIб), SCH₃ (IIб, IIIв); R⁴ = CN (IVa, Va,б), H (IVб, Vв); R⁵ = H (IVa, Va,б), CH₃ (IVб, Vв)

Продуктом циклоконденсації 3-метилтіо-3-феніламіно-1-метилпропенону (Ia) з 3-аміно-1,2,4-триазолом (IIa) є 7-метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIa), будова якого була доведена нами за допомогою рентгеноструктурного дослідження [1]. Цей факт дає можливість стверджувати, що взаємодія 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-триазолом (IIб) та іншими 2-аміноазолами – 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IVa,б) і 2-амінобензімідазолом (VI) – також перебігає як сукупність реакцій екзоєиклічної та ендоеиклічної аміногруп азолів (IIa,б, IVa,б, VI), відповідно, по карбонільній та метилтіо- групам 3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з утворенням 5-(R²-аміно)-7-R¹-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинів (IIIб,в), 2-R¹-4-(R²-аміно)-7-R⁵-8-R⁴-піразоло[1,5-а]піримідинів (Va-в) та 4-метиламіно-2-фенілбен-

зо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піримідинів (VIIa,б).

3-(R²-Аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони (Ia,б) реагують також з карбонатом гуанідину (VIII), причому ця конденсація, на відміну від аналогічної реакції 3-алкіл-N-арил-3-оксопропантіоамідів [4], відбувається селективно, що дозволяє отримати продукти цієї трансформації - 2-аміно-4-(R²-аміно)-6-R¹-піримідини (IXa,б) – з виходами 71-75%.

При порівнянні реакційної здатності та регіоселективності циклоконденсацій N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів [1-4] та 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 2-аміноазолами можна зробити висновок, що в другому випадку реакції відбуваються селективно і в більш м'яких умовах. Це явище пояснюється тим, що метилтіогрупа є кращим нуклеофугом, ніж ариламінотіоксогрупа. Але 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони, на відміну від N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів, в умовах реакції не реагують з 2-аміноазолами та 2-аміноазінами, які не містять ендоециклічної NH-групи. Цей факт обумовлений тим, що для перебігу гетероциклізації, серед продуктів якої є вода та метилмеркаптан, реагент повинен мати три Н-атоми в амідиновому фрагменті. Таке обмеження дещо звужує коло використання цієї групи реакцій. Але разом з тим в циклоконденсації з 2-аміноазолами можна вводити і S-алкільні похідні 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоамідів, тоді як 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоаміди непридатні для таких циклізацій [2, 5].

Слід зазначити, що реакції N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів з 2-аміноазолами, які супроводжуються елімінуванням води і сірководню [1-4], та циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 2-аміноазолами (IIa,б, IVa,б, VI), які перебігають з виділенням води і метилмеркаптану, ведуть до утворення одних і тих самих продуктів. Спільна особливість цих гетероциклізацій – це конденсація екзоциклічної та ендоециклічної аміногруп 2-аміноазолу, відповідно, з карбонільною та метилтіогрупою субстрату. Ймовірно, першою стадією гетероциклізації є атака екзоциклічної аміногрупи 2-аміноазолу по карбонільному фрагменту субстрату. На користь цього припущення свідчить виділення нами з реакційного середовища ентіоамідів [4].

В цілому виходи продуктів (IIIa-в), (Va-в), (VIIa,б), (IXa,б) складають 51-75%, що дозволяє використовувати циклізації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з 2-аміноазолами як препаративний метод синтезу біциклічних похідних піримідину.

Спектри ЯМР ¹H і ¹³C зареєстровані на приладі Varian - 300 (робоча частота, відповідно, 300 і 75 МГц) в розчинах ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Синтез похідних піримідину (IIIa-в), (Va-в), (VIIa,б). Розчин 0.001 моль аміноазолу (IIa,б), (IVa,б), (VI) і 0.001 моль 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенону (Ia,б) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили із зворотнім холодильником 8 год. Охолоджували, відфільтровували осад гетероциклу, промивали його етанолом (2x1 мл) і сушили.

7-Метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIa). Вихід 0.162 г (72%), т.пл. 183-185°C (з 2-пропанолу, т.пл. 183-185°C [1]). Спектри ЯМР ¹H та ¹³C ідентичні зареєстрованим в роботі [1]. Знайдено, %: С 63.80, Н 5.02, N 30.87. C₁₂H₁₁N₅. Обчислено, % : С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIб). Вихід 0.153 г (68%), т.пл. 199-201°C (з етанолу). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 3.10 д (3H, NHCH₃, J=4.2 Гц), 6.83 с (H, H-6), 7.52 м (3H, Ph), 8.22 м (2H, Ph), 8.36 шир.с (1H, NHCH₃), 8.41 с (1H, H-2). Знайдено, %: С 64.05, Н 5.19, N 31.33. C₁₂H₁₁N₅. Обчислено, % : С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-2-метилтіо-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIв). Вихід 0.171 г (63%), т.пл. 226-228°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 2.63 с (3H, SCH₃), 3.08 д (3H, NHCH₃, J=4.5 Гц), 6.79 с (H, H-6), 7.52 м (3H, Ph), 8.19 м (3H, Ph + NHCH₃). Знайдено, %: С 57.79, Н 5.11, N 25.56. C₁₃H₁₃N₅S. Обчислено, % : С 57.55, Н 4.83, N 25.81.

2-Метил-4-(феніламіно)-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (Va). Вихід 0.127 г (51%), т.пл. 180-182°C (з нітрометану). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 2.43 с (3H, CH₃-2), 6.37 с (1H, H-3), 7.31 м (1H, Ph), 7.46 м (4H, Ph), 8.64 с (1H, H-7), 10.32 с (1H, NH). Знайдено, %: С 67.63, Н 4.69, N 27.88. C₁₄H₁₁N₅. Обчислено, % : С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

4-Метиламіно-2-феніл-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (Vб). Вихід 0.142 г (57%), т.пл. 205-

207°C (з нітрометану). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.12 д (3H, NHCH_3 , $J=3.9$ Гц), 6.85 с (1H, H-3), 7.53 м (3H, Ph), 8.23 м (2H, Ph), 8.50 уш.с. (1H, NHCH_3), 8.58 с (1H, H-7). Знайдено, %: С 67.19, Н 4.22, N 28.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5$. Обчислено, % : С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

2,7-Диметил-4-(феніламіно)піразоло[1,5-а]піримідин (Vв). Вихід 0.126 г (53%), т.пл. 145-147°C (з 2-пропанолу). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.33 с (3H, CH_3 -7), 2.44 с (3H, CH_3 -2), 6.12 с (1H, H-8), 6.14 с (1H, H-3), 7.24 м (1H, Ph), 7.43 м (4H, Ph), 9.64 с (1H, NH). Знайдено, %: С 70.82, Н 6.20, N 23.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Обчислено, % : С 70.57, Н 5.92, N 23.51.

4-Метиламіно-2-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VIIa). Вихід 0.164 г (60%), т.пл. 297-300°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.21 д (3H, NHCH_3 , $J=3.6$ Гц), 6.71 с (1H, H-3), 7.31 м (1H, H-7), 7.55 м (5H, Ph + NHCH_3 + H-8), 7.73 м (1H, H-6), 8.28 м (2H, Ph), 8.45 м (1H, H-9). Знайдено, %: С 74.65, Н 4.88, N 20.16. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Обчислено, % : С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

2-Метил-4-феніламінобензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VIIб). Вихід 0.181 г (66%), т.пл. 311-313°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.17 с (3H, CH_3 -2), 5.53 с (1H, H-3), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.03 м (1H, H-7), 7.37 м (3H, Ph), 7.55 м (2H, H_{Ar}), 8.60 д (1H, H-9, $J=7.5$ Гц). Знайдено, %: С 74.20, Н 4.91, N 20.65. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Обчислено, % : С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

Синтез похідних піримідину (IXa,б). Суміш 0.001 моль дрібнорозтертого карбонату гуанідину та 0.001 моль 3-(R^2 -аміно)-3-метилтіо-1- R^1 -пропенону (Ia,б) нагрівали 30 хв при 130°C, охолоджували і обробляли киплячим етанолом (2х3 мл). Відфільтровували осад карбонату гуанідину, охолоджували і виділяли 2-аміно-4-(R^2 -аміно)-6- R^1 -піримідини (IXa,б).

2-Аміно-6-метил-4-(феніламіно)піримідин (IXa). Вихід 0.150 г (75%), т.пл. 169-171°C (т.пл. 170-172°C [4]). Спектр ЯМР ^1H ідентичний записаному в роботі [4]. Знайдено, %: С 66.25; Н 6.26; N 28.27. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Обчислено, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

2-Аміно-4-метиламіно-6-фенілпіримідин (IXб). Вихід 0.142 г (71%), т.пл. 191-193°C (з етанолу). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.80 д (3H, NHCH_3 , $J=4.8$ Гц), 5.93 с (2H, NH_2), 6.18 (1H, H-5), 7.40 м (3H, Ph), 7.91 м (2H, Ph). Найдено, %: С 65.85; Н 6.31; N 28.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

РЕЗЮМЕ. [3+3]-Циклоконденсации 3-(R²-амино)-3-метилтио-1-R¹-пропенонов с 2-аминоазолами, содержащими эндоциклическую аминогруппу, осуществляются селективно, с образованием бициклов – производных пиримидина. Продукты этих реакций – результат конденсации экзоциклической и эндоциклической аминогрупп азолы, соответственно, с карбонильной и метилтиогруппами 3-(R²-амино)-3-метилтио-1-R¹-пропенонов.

SUMMARY. [3+3]Cyclocondensations of 3-(R²-amino)-3-methylthio-1-R¹-propenones with 2-aminoazoles containing endocyclic aminogroup proceed selectively resulting in bicycles, pyrimidine derivatives. The condensations of exocyclic and endocyclic azole aminogroups with carbonyl- and methylthiogroups of 3-(R²-amino)-3-methylthio-1-R¹-propenones correspondingly forms the products of this reactions.

1. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Чернега А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. – 2006. – Т.42. – С.1529-1532.
2. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // ЖОрХ. – 2007. – Т.43. – С.283-286.
3. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. – 2007. – Т.43. – С.99-101.
4. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. – 2007. – Т.43. – С.908-911.
5. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. - 2007. – Т.73(6). - С.19-22.
6. Nishio T. // Helv. Chim. Acta. – 1998. – Vol.81. – P.1207-1212.
7. Mahata P.K., Venkatesh C., Kumar U.K. // J. Org. Chem. – 2003. – Vol.68. – P.3966.
8. Schirok H., Alonso-Alija C., Michels M. // Synthesis. – 2005. – Vol.18. – P.3085-3087.
9. Gupta K.A., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1988. – Vol.3. – P.284-285.
10. Gupta A.K., Ckkrasali R.T., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1989. – Vol.2. – P.141-143.