

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 ендациклічну аміногрупу, відбуваються селективно, з утворенням біциклів — похідних піримідину. Продукти цих реакцій — результат атаки екзоциклічної та ендациклічної аміногруп азолу, відповідно, по карбонільній та метилтіогрупі 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів.

Раніше нами було показано, що 3-алкіл-N-арил-3-оксопропантіоаміди реагують з такими 1,3-динуклеофілами, як 3-аміно-5-R-1,2,4-триазиоли [1], 2-аміно-5-R-піридини [2], 2-амінотіазиоли [3] та карбонат гуанідину [4] з утворенням ентоамідів [4], 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-алкіламіно)тіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіони [2, 5].

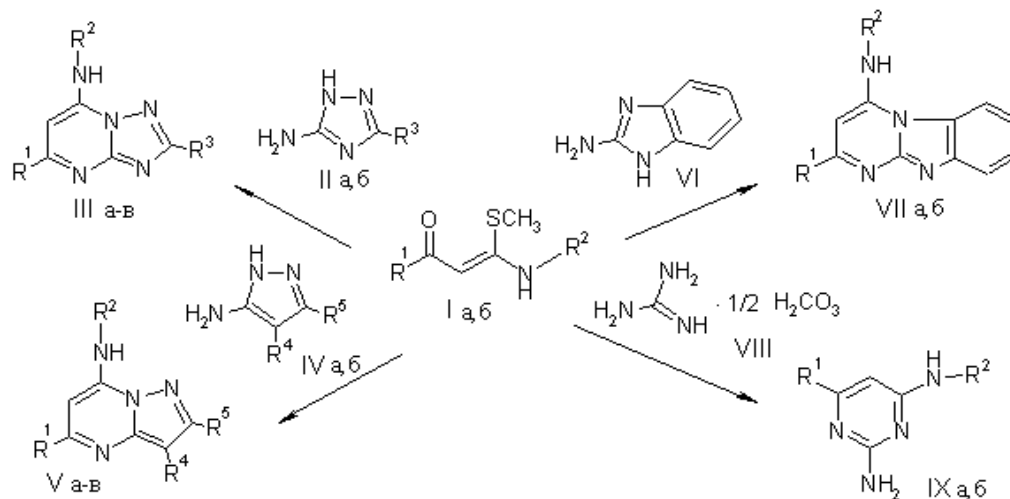
Відомо, що N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоаміди (R¹, R² = Alk, Ar) легко можуть бути перетворені в 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони [6], які є цінними реагентами для синтезу гетероциклів [7—10]. Однак циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з аміноазолами, які можуть перебігати неселективно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

кіл-3-арил-3-оксопропантіоамідів з 2-аміноазолами (азинами) по вказаній вище причині [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 (I а,б) в киплячому 2-пропанолі взаємодіють з 2-аміноазолами, які містять ендациклічну аміногрупу — 3-аміно-5-R-1,2,4-триазолами (II а,б), 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IV а,б) і 2-амінобензімідазолом (VI) — селективно, з утворенням одного продукту в кожному окремому випадку. Гетероциклічна структура цих сполук доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, а склад — даними елементного аналізу.

Продуктом циклоконденсації 3-метилтіо-3-феніламіно-1-метилпропенону (Iа) з 3-аміно-1,2,4-триазолом (II а) є 7-метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (III а), будова якого була доведена нами за допомогою рентгеноструктурного дослід-



R¹ = CH₃ (Iа, IIIа, Va,в, VIIб, IXа), Ph (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIа, IXб); R² = Ph (Iа, IIIа, Va,в, VIIб, IXа), CH₃ (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIа, IXб); R³ = H (IIа, IIIа, IIIб), SCH₃ (IIб, IIIв); R⁴ = CN (IVа, Va,б), H (IVб, Vв); R⁵ = H (IVа, Va,б), CH₃ (IVб, Vв).

© В.М. Брицун, О.І. Майборода, 2008

ження [1]. Цей факт дає можливість стверджувати, що взаємодія 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (I а,б) з 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-триазолом (II б) та іншими 2-аміноазолами — 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IV а,б) і 2-амінобензімідазолом (VI) — також перебігає як сукупність реакцій екзоциклічної та ендоециклічної аміногруп азолів (II а,б, IV а,б, VI), відповідно, по карбонільній та метилтіо-групам 3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (I а,б) з утворенням 5-(R²-аміно)-7-R¹-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-піримідинів (III б,в), 2-R¹-4-(R²-аміно)-7-R⁵-8-R⁴-піразоло[1,5-а]піримідинів (V а-в) та 4-метиламіно-2-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідинів (VII а,б).

3-(R²-Аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони (I а,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 (IX а,б) — з виходами 71–75 %.

При порівнянні реакційної здатності та регіо-селективності циклоконденсацій N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів [1–4] та 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (I а,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 ариламіно- та тіоксогрупа. 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 амідіновому фрагменті. Таке обмеження дещо звужує коло використання цієї групи реакцій. Але разом з тим у 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 (I а,б) з 2-аміноазолами (II а,б, IV а,б, VI), які відбуваються 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. Імовірно, першою стадією гетероциклізації є атака екзоциклічної аміногрупи 2-аміноазолу по карбонільному фрагменту субстрату. На користь цього припущення свідчить виділення нами з реакційного середовища ентоамідів [4].

У цілому виходи продуктів III а-в, V а-в, VII а,б, IX а,б складають 51–75 %, що дозволяє використовувати циклізацію 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.

Синтез похідних піримідину (III а-в, V а-в, VII а,б). Розчин 0.001 моль аміноазолу (II а,б, IV а,б, VI) і 0.001 моль 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенону (I а,б) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили із зворотним холодильником 8 год. Охолоджували, відфільтровували осад гетероциклу, промивали його етанолом (2×1 мл) і сушили.

7-Метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (III а). Вихід 0.162 г (72 %), т.пл. 183–185 °С (з 2-пропанолу, т.пл. 183–185 °С [1]). Спектри ЯМР ¹H та ¹³C ідентичні зареєстрованим у роботі [1].

Знайдено, %: С 63.80, Н 5.02, N 30.87. С₁₂Н₁₁N₅. Розраховано, %: С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (III б). Вихід 0.153 г (68 %), т.пл. 199–201 °С (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. С₁₂Н₁₁N₅. Розраховано, %: С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-2-метилтіо-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (III в). Вихід 0.171 г (63 %), т.пл. 226–228 °С (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. С₁₃Н₁₃N₅S. Розраховано, %: С 57.55, Н 4.83, N 25.81.

2-Метил-4-(феніламіно)-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (V а). Вихід 0.127 г (51 %), т.пл. 180–182 °С (з нітрометану). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 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. С₁₄Н₁₁N₅S. Розраховано, %: С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

4-Метиламіно-2-феніл-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (V б). Вихід 0.142 г (57 %), т.пл. 205–207 °С (з нітрометану). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 3.12

д (3H, NHCH₃, 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, NHCH₃), 8.58 с (1H, H-7).

Знайдено, %: С 67.19, Н 4.22, N 28.34. С₁₄Н₁₁Н₅. Розраховано, %: С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

2,7-Диметил-4-(феніламіно)піразоло[1,5-а]піримідин (V в). Вихід 0.126 г (53 %), т.пл. 145—147 °С (з 2-пропанолу). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д.): 2.44 с (3H, CH₃-2), 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. С₁₄Н₁₄Н₄. Розраховано, %: С 70.57, Н 5.92, N 23.51.

4-Метиламіно-2-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VII а). Вихід 0.164 г (60 %), т.пл. 297—300 °С (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д.): 3.21 д (3H, NHCH₃, J=3.6 Гц), 6.71 с (1H, H-3), 7.31 м (1H, H-7), 7.55 м (5H, Ph + NHCH₃ + 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. С₁₇Н₁₄Н₄. Розраховано, %: С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

2-Метил-4-феніламінобензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VII б). Вихід 0.181 г (66 %), т.пл. 311—313 °С (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д.): 2.17 с (3H, CH₃-2), 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. С₁₇Н₁₄Н₄. Розраховано, %: С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

Синтез похідних піримідину (IX а,б). Суміш 0.001 моль дрібнорозтертого карбонату гуанідину та 0.001 моль 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенону (I а,б) нагрівали 30 хв при 130 °С, охолоджували і обробляли киплячим етанолом (2×3 мл). Відфільтровували осад карбонату гуанідину, охолоджували і виділяли 2-аміно-4-(R²-аміно)-6-R¹-піримідину (IX а,б).

2-Аміно-6-метил-4-(феніламіно)піримідин (IX а). Вихід 0.150 г (75 %), т.пл. 169—171 °С (т.пл. 170—172 °С [4]). Спектр ЯМР ¹Н ідентичний записаному в роботі [4].

Знайдено, %: С 66.25; Н 6.26; N 28.27. С₁₁Н₁₂Н₄. Розраховано, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

2-Аміно-4-метиламіно-6-фенілпіримідин (IX б). Вихід 0.142 г (71 %), т.пл. 191—193 °С (з етанолу). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д.): 2.80 д (3H, NHCH₃, J=4.8 Гц), 5.93 с (2H, NH₂), 6.18 (1H, H-5), 7.40 м (3H, Ph), 7.91 м (2H, Ph).

Знайдено, %: С 65.85; Н 6.31; N 28.22. С₁₁Н₁₂Н₄. Розраховано, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

РЕЗЮМЕ. [3+3]-Циклоконденсации 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з 2-аміноазолами, що містять ендоециклічну аміногрупу, здійснюються селективно, з утворенням біциклів — производних піримідину. Продукти цих реакцій — результат конденсації екзоциклічної та ендоециклічної аміногруп азолу, відповідно, з карбонільною та метилтіогрупами 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів.

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.и др. // Журн. орган. химии. -2006. -**42**. -С. 1529—1532.
2. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -**43**. -С. 283—286.
3. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -**43**. -С. 99—101.
4. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -**43**. -С. 908—911.
5. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. -2007. -**73**. № 6. -С. 19—22.
6. Nishio T. // Helv. Chim. Acta. -1998. -**81**. -P. 1207—1212.
7. Mahata P.K., Venkatesh C., Kumar U.K. // J. Org. Chem. -2003. -**68**. -P. 3966.
8. Schirok H., Alonso-Alija C., Michels M. // Synthesis. -2005. -**18**. -P. 3085—3087.
9. Gupta K.A., Ila H., Junjappa H. // Ibid. -1988. -**3**. -P. 284—285.
10. Gupta A.K., Ckakrasali R.T., Ila H., Junjappa H. // Ibid. -1989. -**2**. -P. 141—143.