

УДК 547.856.7

ХИМИЯ

А. К. ШЕЙНГМАН, А. Ф. ПОЖАРСКИЙ, В. И. СОКОЛОВ,
Т. В. СТУПНИКОВА

НОВАЯ РЕАКЦИЯ РЕЦИКЛИЗАЦИИ: ПРОСТОЙ СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПЕРИМИДИНА

(Представлено академиком И. Я. Постовским 1 VIII 1975)

2-Арил- и 2-гетарилперимидины обладают противоопухолевой ⁽¹⁾ и антидепрессантной активностью ⁽²⁾. Однако почти все описанные до сих пор соединения этого типа не содержали заместителей при N-атомах гетерокольца, что объясняется малой доступностью соответствующих N-производных 1,8-нафтилендиамина и трудностью N-замещения в ряду 2-арил- и 2-гетарилперимидинов ⁽³⁾. Нами обнаружена новая реакция, позволяющая, исходя сразу из легко доступных ⁽⁴⁾ 1-замещенных перимидина (I) или ацеперимидина (II), вводить в положение 2 практически любой арильный, гетарильный или винилароматический заместитель.

Оказалось, что соединения I и II под действием хлорангидридов ароматических или гетероароматических кислот в присутствии мягких оснований (диалкиланилины или, что лучше, триэтиламин, а в некоторых случаях и лоташ), претерпевают раскрытие гетерокольца с образованием N-формил-N'-ароил-(гетароил)-1,8-нафтилендиаминов (IV, VI). При нагревании IV и VI с водной или спиртовой щелочью наблюдается быстрая реакция рециклизации, сопровождающаяся отщеплением формат-иона и образованием соответствующих 2-арил-, 2-гетарил- или 2-винилперимидинов (V, VII, табл. 1). Выходы продуктов раскрытия и рециклизации составляют в среднем 80–90%, реакция протекает быстро и приводит сразу к образованию весьма чистых для синтетических целей веществ. Обе стадии можно объединить, не выделяя соединений IV и VI.

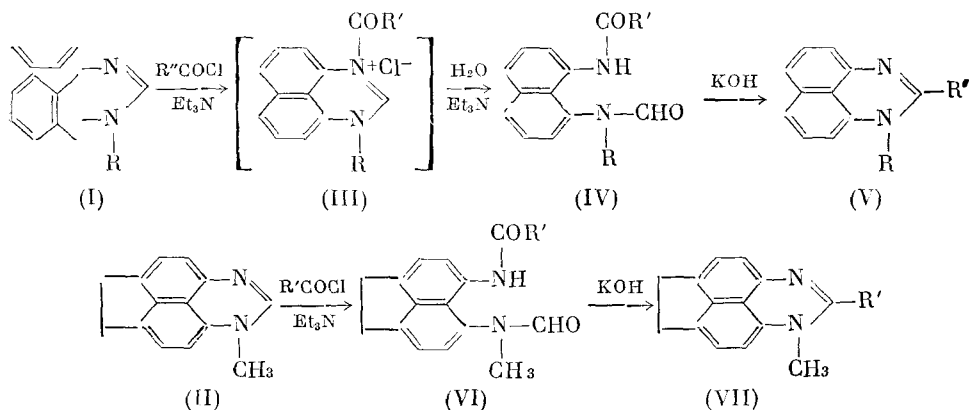
Т а б л и ц а 1

Синтезированные соединения

Соединение	R	R'	Т. пл., °C	Выход, %	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %		
						C	H	N	C	H	N
IVa	CH ₃	C ₆ H ₅	200–201 ^a	90	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	74,9	5,2	9,4	75,0	5,3	9,2
IVб	CH ₃	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	190–191 ^a	95	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	71,6	5,2	8,5	71,8	5,4	8,4
IVв	CH ₃	n-BrC ₆ H ₄	189–190 ^a	91	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	60,1	4,2	7,1	59,9	3,9	7,3
Va	CH ₃	C ₆ H ₅	173–174 ^б	73	C ₁₈ H ₁₄ N ₂	83,8	5,6	10,4	83,7	5,4	10,8
Vб	CH ₃	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	185–186 ^б	75	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O	79,1	5,9	9,5	79,2	5,6	9,7
Vв	CH ₃	n-BrC ₆ H ₄	181–182 ^б	71	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ Br	64,0	3,4	8,2	64,1	3,3	8,3
Vг	CH ₃	C ₆ H ₅ CH=CH	125–126 ^б	95	C ₂₀ H ₁₆ N ₂	84,2	6,0	9,7	84,5	5,6	9,9
Vд	CH ₃	α-тиенил	121–122 ^в	91	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ S	72,4	4,8	10,3	72,7	4,5	10,6
Ve	CH ₃	α-фурил	146–147 ^б	67	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O	77,1	5,0	11,4	77,4	4,8	11,3
Vж	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ (OC ₆ H ₅) ₂	169–170 ^б	79	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	74,5	7,2	10,5	77,1	7,0	10,8
VI	CH ₃	C ₆ H ₅	227–228 ^a	98	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₂	76,7	5,6	8,5	76,3	5,5	8,5
VIIa	CH ₃	C ₆ H ₅	180–181 ^г	90	C ₂₀ H ₁₆ N ₂	84,3	6,3	9,7	84,7	6,0	9,8
VIIб	CH ₃	C ₆ H ₅ CH=CH	184–185 ^г	90	C ₂₂ H ₁₈ N ₂	85,1	5,9	8,6	85,2	5,8	9,0

^a Из бензола с петролевым эфиром. ^б Из октана. ^в Из бензола. ^г Из спирта.

Строение полученных веществ установлено на основании данных элементного анализа, электронных спектров поглощения (IV и VI — бесцветные вещества в отличие от ярко окрашенных перимидинов V и VII), инфракрасных спектров (IV и VI дают две полосы $\nu_{C=O}$ в области 1650–1760 см^{-1} и полосу ν_{N-H} в области 3160–3340 см^{-1} , вазелиновое масло) и спектров протонного магнитного резонанса. В п.м.р. спектре, например, соединения IVa (5% раствор в CDCl_3) имеются пики, принадлежащие группе CH_3 (синглет, 3,04 м.д.), протону группы NH (δ 9,2 м.д.) и протону формильной группы (синглет, δ 8,4 м.д.). Пики ароматических протонов проявляются в виде сложного мультиплета в интервале 7,0–8,2 м.д.



Образование соединений IV и VI, по-видимому, является результатом превращения очень активной N-ацилперимидиниевой соли типа III, которая под действием основания и присутствующей в смеси или в воздухе влаги легко раскрывается, через промежуточную стадию образования карбионного псевдооснования. В присутствии сильных оснований (KOH) соль III дезацилируется с регенерацией I. Изучение кинетики реакции рециклизации IV в среде спиртовой щелочи в условиях реакции псевдопервого порядка показало, что скорость образования V практически не зависит от природы заместителей R' в IV (константа скорости для соединений IV а—в при 30° С равна $5,75 \pm 0,05 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$). Из этого можно заключить, что лимитирующей является стадия нуклеофильного присоединения гидроксильного иона к формильной группе с последующим отщеплением формиат-иона и замыканием цикла в результате быстрого присоединения образовавшегося N-аниона к ароматической группе. Интересно, что в кислой среде IV и VI циклизуются с отщеплением ароматической группы и с образованием исходных соединений I и II.

Обнаруженная нами реакция является типичной именно для соединений перимидинового ряда. 1-Замещенные имидазолы в реакцию рециклизации не вступают. По-видимому, это объясняется наличием в μ -положении перимидинов аномально высокого положительного заряда (⁵), что предопределяет легкость раскрытия солей III под действием даже мягких оснований.

Ниже приводятся типичные методики проведения реакции.

N-Метил-N-формил-N'-бензоил-1,8-нафтилендиамин (IVa). К суспензии 1,82 г 1-метилперимидина в 50 мл водного раствора поташа (2,76 г) прибавляют по каплям при перемешивании в течение 30 мин. 1,4 г хлористого бензоила. После этого смесь перемешивают при комнатной температуре еще 1 час, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 2,7 г (90%).

1-Метил-2-фенилперимидин (Va). Суспензию 3,04 г IVa в 50 мл 10% водного раствора KOH нагревают на водяной бане при перемешивании 1 час. Наблюдается изменение окраски осадка от бесцветной

до ярко-желтой. По охлаждении 1-метил-2-фенилперимидин отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,9 г (73 %).

1 - М е т и л - 2 - (т и е н и л - 2) - п е р и м и д и н (Vд). К раствору 1,82 г 1-метилперимидина в 50 мл эфира прибавляют 1,25 г триэтиламина и по каплям при перемешивании 1,44 г хлорангидрида 2-тиофен-карбоновой кислоты в 20 мл эфира. Смесь кипятят при перемешивании 15 мин., эфир отгоняют и остаток нагревают на водяной бане с 50 мл 10 % водного раствора КОН в течение 1 часа. По охлаждении выпавшие кристаллы Vд отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,41 г (91 %, считая на I).

Данные о других полученных соединениях приведены в табл. 1.

Ростовский-на-Дону государственный университет
Донецкий государственный университет

Поступило
21 VII 1975

ЛИТЕРАТУРА

¹ F. French, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., v. 3, 319 (1962). ² V. Paragamian, U. S. Pat. № 3502647, 1970; Chem. Abstr., v. 73, 14872 (1970). ³ В. И. Соколов, Б. И. Ардашев и др., Хим. гетероцикл. соед., № 6, 849 (1973). ⁴ А. Ф. Пожарский, И. С. Кашпаров, там же, № 1, 111 (1970). ⁵ А. Ф. Пожарский, Е. И. Малышева, там же, № 1, 103 (1970).