Доклады Академии наук СССР
1955. Том 101, № 4

ХИМИЯ

З. А. ШАБАРОВА и М. А. ПРОКОФЬЕВ

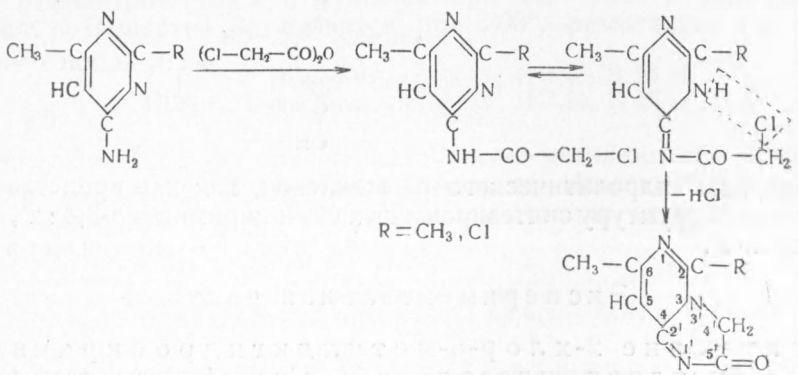
СИНТЕЗ ПИРИМИДИНО-3,4 : 2′,3′-ИМИДАЗОЛОНОВ-5′

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 25 X 1954)

Одним из нас показано (1), что 4-окси-2-α-галогенациламинопиримидины способны отщеплять галогеноводород и образовывать соответствующие производные пиримидино-2,3 : 2′,3′-имидазолонов-4′. Необходимый для образования такой бициклической системы водород у атома азота, находящегося в положении 3 (N_3), возникал за счет миграции его от OH-группы, находящейся в положении 4 (лактим-лактамная таутомерия).

Если галогенацетилированная аминная группа находится не в положении 2, а в положении 4, мы могли ждать образования пиримидино-3,4 : 2′, 3′-имидиазолонов при условии, что в молекуле имеются группировки, способные подавать водород к N_3. Такой переход водорода мог осуществляться как за счет самой 4-галогенацетиламиногруппы (амидинная таутомерия) *, так и за счет окси-группы, находящейся в положении 2 (лактим-лактамная таутомерия).

Действительно, при действии ангидрида хлоруксусной кислоты на 4-аминопиримидин в плаве или хлороформенном растворе протекает реакция **, ведущая к образованию соответствующих пиримидино-3,4 : 2′,3′-имидазолонов-5′, по схеме:



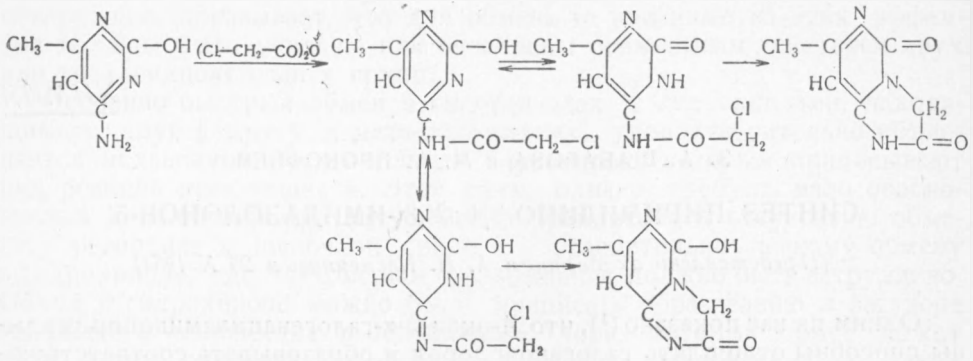
То обстоятельство, что реакция идет через стадию хлорацетилирования аминной группы, было подтверждено синтезом-2,6-диметилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-дигидроимидазолона-5′ из 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпиримидина, получение которого было описано нами ранее (3).

Если в пиримидиновом ядре в положении 2 имеется группа, которая может посылать свой водород к N_3, то возможно образование двух изомерных соединений. Так, из 2-окси-4-амино-6-метилпиримидина были

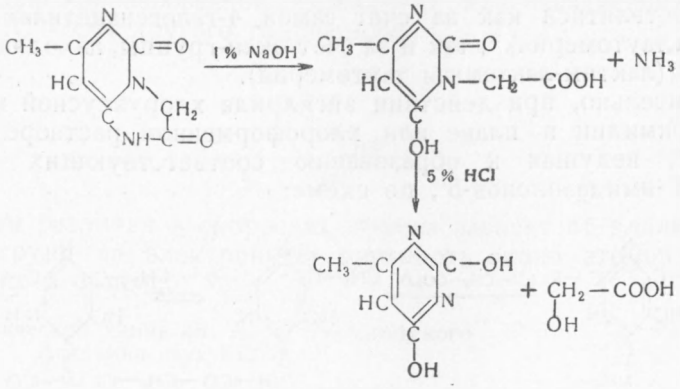
* В литературе описан случай образования пиримидино-3,4-имидазола в результате перескока водорода от 4-галогеналкиламиногруппы к N_3 (2).

** Следует отметить, что при ведении реакции в хлороформенном растворе иногда происходит обычное хлорацетилирование аминной группы (3).

выделены 2-оксо-6-метилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-тетрагидроимидазолон-5′ и 2-окси-6-метилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-дигидроимидазолон-5′ по схеме:



Полученные пиримидиноимидазолоны представляют собой кристаллические вещества, не имеющие температуры плавления (разлагаются выше 300°). Амидная связь в имидазольном кольце лабильна и легко гидролизуется (кипячением с 1% NaOH) с образованием аммиака (определялся количественно) и соответствующей пиримидил(3)уксусной кислоты. Последняя в свою очередь расщепляется 5% HCl до пиримидинового основания и гликолевой кислоты:



Продукты гидролитического расщепления, как нам представляется, доказывают структуру синтезированных нами пиримидино-3,4 : 2′, 3′-имидазолонов-5′.

Экспериментальная часть

Получение 2-хлор-6-метилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-дигидроимидазолона-5′. Смесь 1,44 г 2-хлор-4-амино-6-метилпиримидина и 3,42 г ангидрида хлоруксусной кислоты кипятилась 18 час. с 60 мл сухого хлороформа. Выпавший осадок отфильтровывался, промывался холодной водой и растворялся в горячей воде. Раствор, имеющий кислую реакцию, нейтрализовался добавлением конц. NaOH. Выпавший при pH 7 осадок перекристаллизовывался из воды. Т. пл. 320°. Выход 0,3 г. Не титруется 0,1 *н* NaOH. Для анализа вещество сушилось 3 часа при 120°.

$C_7H_6ON_3Cl$. Найдено %: C 45,82; H 3,20; N 22,43
Вычислено %: C 45,72; H 3,27; N 22,34

Получение 2,6-диметилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-дигидроимидазолона-5′. а) В плав ангидрида хлоруксусной

кислоты (3,42 г) при 60° небольшими порциями вносился 4-амино-2,6-диметилпиримидин (1,23 г). После полного растворения последнего реакционная смесь нагревалась при 80° в течение 2 час. и обрабатывалась горячим эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывался и промывался несколько раз эфиром. Вещество очищалось нагреванием спиртового раствора с углем и высаживалось эфиром. Т. пл. 235—240°. Выход 0,35 г. Растворимо в воде, спирте, не растворяется в эфире. В препарате количественно оттитровывается эквивалент кислоты и определяется хлор-ион по Фольгардту. Для анализа вещество высушивалось при 110° в вакууме (4 часа).

Найдено %: C 47,87; H 5,21; N 20,95
$C_8H_9ON_3HCl$. Вычислено %: C 48,12; H 5,01; N 21,05

б) В плав ангидрида хлоруксусной кислоты при 60° вносился небольшими порциями 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпиримидин ([3]). Реакционная смесь нагревалась в течение 2 час. до 80—90° и обрабатывалась затем горячим эфиром. Образовавшееся темное масло растиралось с эфиром и оставлялось на ночь для кристаллизации. Кристаллы отфильтровывались, промывались горячим хлороформом и очищались осаждением эфиром из спиртового раствора. Т. пл. 235—240°.

Найдено %: N 21,3
$C_8H_9ON_3HCl$. Вычислено %: N 21,05

Получение 2-оксо-6-метилдигидропиримидино-3,4:2′,3′-тетрагидроимидазолона-5′. а) К раствору 3,5 г ангидрида хлоруксусной кислоты и 2,5 мл трибутиламина в 80 мл сухого хлороформа добавлялось 1,25 г 6-метилцитозина. Смесь нагревалась до кипения в течение 24 часа. Осадок отфильтровывался, промывался несколько раз хлороформом и эфиром. Сухой порошок (1,75 г) растворялся в 150 мл кипящей воды, и раствор оставлялся на ночь при 0°. Выпавший кристаллический осадок (под микроскопом — ромбы) розового цвета отфильтровывался и сушился при 120—130° 4 часа. Цвет не изменился. Вещество не плавится при 300°, разлагается выше 350°. Вес 0,25.

Найдено %: C 50,76; H 4,40; N 25,51
$C_7H_7O_2N_3$. Вычислено %: C 50,91; H 4,24; N 25,45

При взаимодействии со щелочью 2-оксо-6-метилдигидропиримидино-3,4:2′-,3′-имидазолон-5′ связывает 1 моль ее. Навеска 0,045 г растворялась в 10 мл 0,1 *н* KOH. Избыток щелочи оттитровывался по фенолфталеину 0,1 *н* H_2SO_4.

Найдено: 2,75 мл 0,1 *н* KOH
$C_7H_7O_2N_3$. Вычислено: 2,73 мл 0,1 *н* KOH

Выделение 2-окси-6-метилдигидропиримидино-3,4:2′,3′-дигидроимидазолона-5′. Фильтрат после перекристаллизации выделенного из реакционной смеси вещества упаривался в вакууме до $^1/_3$ объема. Осадок отфильтровывался и перекристаллизовывался из воды. Вещество имеет отличную от вышеописанного кристаллическую структуру (под микроскопом розетки) и не взаимодействует со щелочью.

Найдено %: N 25,6
$C_7H_7O_2N_3$. Вычислено %: N 25,45

б) 1,25 г 6-метилцитозина нагревались в плаве ангидрида хлоруксусной кислоты (3,5 г) в течение 2 час. до 80°. Реакционная смесь обрабатывалась несколько раз эфиром. Темный порошок нагревался до 50°

с 10 мл H_2O. Нерастворившееся вещество отфильтровывалось и перекристаллизовывалось из воды (под микроскопом — ромбы). Не плавится при 300°, разлагается при 350°. Выход 0,25 г.

Найдено %: N 25,64
$C_7H_7O_2N_3$. Вычислено %: N 25,45

Из фильтрата после нейтрализации выделен 6-метилцитозин.

Гидролиз 2-оксо-6-метилдигидропиримидино-3,4 : 2′,3′-дигидроимидазолона 1% NaOH. 0,5 г пиримидиноимидазолона кипятились с 40 мл 1% NaOH в течение 20 час. Выделяющийся аммиак собирался в титрованный раствор 0,1 *н* H_2SO_4 (всего выделилось 0,05 г NH_3). Гидролизат подкислялся конц. HCl до pH 2—3, отфильтровывался от незначительного осадка и оставлялся при комнатной температуре на 2—3 дня. Выпавший осадок (пучки игл) перекристаллизовывался из воды. Т. пл. 245°. Выход 0,15 г.

Найдено %: C 45,32; H 4,51; N 15,3
$C_7H_8O_4N_2$. Вычислено %: C 45,65; H 4,34; N 15,22

При взаимодействии со щелочью 1 моль кислоты связывает ~ 1,5 моля щелочи (титрование в присутствии фенолфталеина).

Гидролиз 4-окси-2-оксо-6-метилдигидропиримидин-(3)уксусной кислоты. 0,15 г кислоты кипятилось с 10 мл 5% HCl в течение 12 час. В гидролизате обнаружена гликолевая кислота (качественная реакция по Дениже (4)). Гидролизат упаривался до 3 мл, отфильтровывался и нейтрализовался. Выпавший осадок отфильтровывался и перекристаллизовывался из воды. Т. пл. 309°. Не дает депрессии температуры плавления с синтезированным 6-метилурацилом.

Поступило
14 X 1954

Лаборатория химии белка им. Н. Д. Зелинского
Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] М. А. Прокофьев, Е. Г. Антонович, Ю. П. Швачнин, ДАН, **87**, 783 (1952). [2] G. R. Ramage, G. Trappe, J. Chem. Soc., **1952**, 4410. [3] М. А. Прокофьев, З. А. Шабарова, ДАН, **95**, 997 (1954). [4] M. G. Denigès, Bull. Soc. Chim. France, (4) **5**, 648 (1909).