

Н. Н. Колос, В. Д. Орлов, В. А. Чебанов, О. В. Шишкин,
В. П. Кузнецов, А. Ю. Куликов

НОВЫЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ И РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИМЕТИЛ-5,6-ДИАМИНОУРАЦИЛА

Взаимодействием 1,3-диметил-5,6-диаминоурацила с халконами получены 7,9-диметил-2,4-диарил-1,7,9-триазаспиро [4,5] децен-1-6,8,10-трионы. Исследована реакция трансформации этих спирособъединений в пиримидо [4,5-*d*] оксазолы.

Реакции 1,3-диметил-5,6-диаминоурацила (I) с ароматическими α,β -непредельными кетонами были исследованы ранее [1—3]; показано, что взаимодействие диамина I с окисью мезитила и арилиденацетонами [1, 2] приводит к производным пиримидо [4,5-*b*]-1,5-дiazепина, тогда как в аналогичной реакции с халконами предполагался гидролиз 6-аминогруппы диамина I с последующим образованием пиримидо [4,5-*d*] оксазепинов.

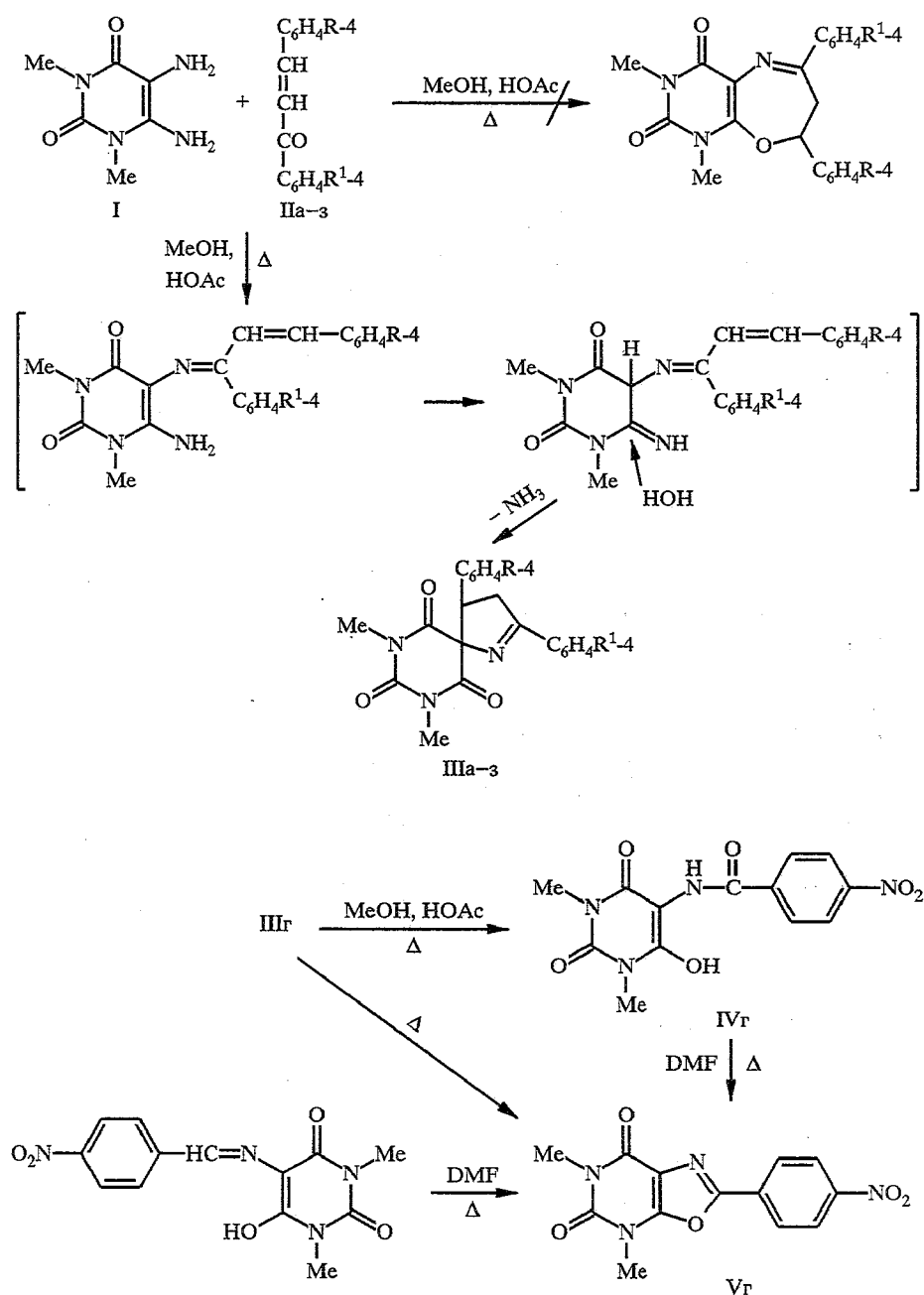
Учитывая неоднозначность химического поведения диамина I по отношению к α,β -непредельным кетонам, мы воспроизвели условия взаимодействия соединения I с халконами (IIa—з), рассмотренные в [3]. В результате были получены продукты, физико-химические характеристики которых (ИК, УФ, частично спектры ПМР, табл. 1, 2) и описанных ранее соединений оказались практически идентичными. Так, в ИК спектрах этих продуктов проявляются полосы в области 1600...1618 см⁻¹, отнесенные нами к валентным колебаниям группы C=N, а также интенсивные полосы валентных колебаний карбонильных групп в области 1630...1770 см⁻¹.

В УФ спектрах соединений наблюдается полоса поглощения, чувствительная к электронному характеру заместителя R¹. На спектрограммах ПМР

Таблица 1

Характеристики соединений IIIa—з

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено N, %	T _{пл.} , °C	ИК спектр, см ⁻¹		УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) в изопропанолe	Выход, %
					$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$		
IIIa	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,5	11,6	230 (227...228)	1682, 1696, 1753	1615	245 (17,2)	82
IIIб	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,3	11,2	206...207	1681, 1754	1612	256 (18,9)	74
IIIв	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	10,6	10,7	259...260 (259)	1694, 1768	1615	262 (19,2)	67
IIIг	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₅	13,7	13,8	251...252	1635, 1701	1600	250 (17,3), 330 (14,8)	91
IIIд	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,3	11,2	236...237	1675, 1754	1614	243 (15,5)	65
IIIе	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	10,8	10,7	268...269 (225)	1681, 1714	1618	240 (13,8)	77
IIIж	C ₂₁ H ₁₈ BrN ₃ O ₃	9,6	9,5	249...250 (245)	1681, 1735	1612	244 (20,8)	82
IIIз	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₅	13,7	13,8	256...257	1681, 1702	1615	247 (12,2), 274 (15,0)	63



II, IIIa—r R = H, а R¹ = H, б R¹ = Me, в R¹ = OMe, г R¹ = NO₂; II, IIIд—з R¹ = H, д R = Me, е R = OMe, ж R = Br, з R = NO₂

соединений IIIa—з, измеренных в ДМСО-D₆, наблюдается типичная АВХ система: квартеты протонов метиленовой группы, а также триплет метинового протона (табл. 2). Величины химических сдвигов протонов метиленовой группы указывают на различное анизотропное экранирование протонов H_A и H_B заместителями в *п*-положениях ароматических ядер.

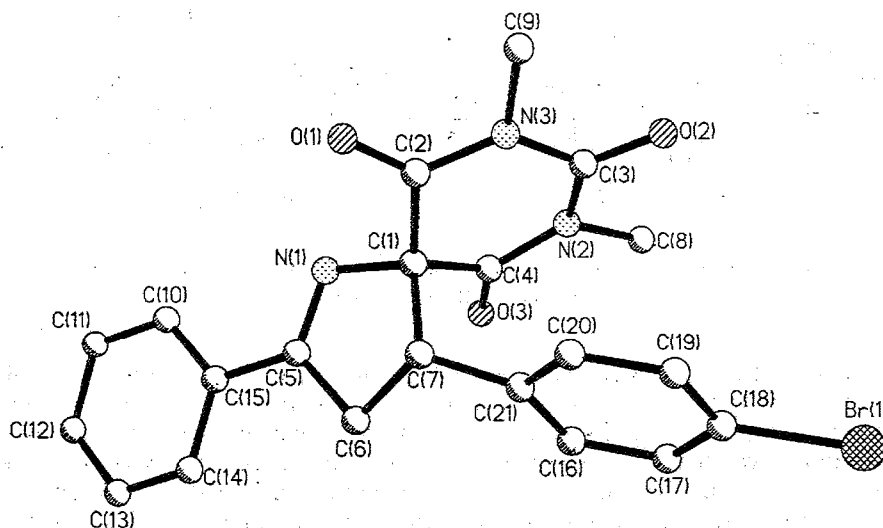
Таким образом, спектральные данные, а также элементный анализ на азот не противоречат оксазепиновой структуре, предложенной в работе [3]. Однако рентгеноструктурный анализ продукта взаимодействия диаминa I с халконом IIж опроверг это предположение. Согласно полученным данным

Спектры ПМР соединений Ша,б,г—з

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д.							КССВ, Гц		
	CH ₃	CH ₃	NH	HA	NB	HA _г	δ групп	AB	AX	BX
Ша	2,56	3,21	4,03	3,58	3,50	7,13...8,00	—	-16,5	8,71	9,2
Шб	2,58	3,21	3,98	3,59	3,51	7,00...7,99	2,27	-16,2	8,7	9,2
Шг	3,16	3,47	5,35	3,93	2,92	7,10...8,09	—	-14,6	5,2	5,7
Шд	2,57	3,22	4,02	3,55	3,48	7,12...7,88	2,39	-16,8	8,8	9,0
Ше	2,58	3,26	3,92	3,52	3,29	6,84...7,99	3,72	-16,3	8,7	8,8
Шж	2,63	3,22	4,06	3,64	3,52	7,12...8,02	—	-17,0	8,5	9,1
Шз	3,22	3,56	5,54	3,56	3,14	7,10...8,02	—	-14,9	5,4	5,8

(см. ниже), соединение Шж является 7,9-диметил-2-фенил-4-(*n*-бромфенил)-1,7,9-триазаспиро[4,5]децен-1,6,8,10-трионом.

В молекуле Шж пиримидиновый цикл находится в конформации неравномерно уплощенной ванны. Атомы C(2), N(3), N(2), C(4) лежат в плоскости с точностью 0,015 Å, а атомы C(1) и C(3) отклоняются от плоскости на 0,35(1) и 0,14(1) Å соответственно. Пятичленный цикл имеет конформацию конверта. Отклонение атома C(7) от среднеквадратичной плоскости составляет 0,46(1) Å, угол между среднеквадратичными плоскостями спироточленных циклов — 82,7(6)°. Фенильный заместитель практически копланарен двойной связи C(5) = N(1) (торсионный угол N(1)—C(5)—C(15)—C(14) 175,0(2)°). Бромфенильный заместитель при атоме C(7) имеет псевдоэкваториальную ориентацию (торсионный угол N(1)—C(1)—C(7)—C(21) -176,2(7)°) и развернут относительно связи C(6)—C(7) на 34,8° (торсионный угол C(6)—C(7)—C(21)—C(16) 34,8°). Такая ориентация данного заместителя, а также искажения валентных углов при атомах C(7) и C(21) (C(6)—C(7)—C(21) 118,6°, C(1)—C(7)—C(21) 114,4°, C(7)—C(21)—C(16) 123,9°, C(7)—C(21)—C(20) 118,8°), вероятно, обусловлены укороченными контактами H(6A)...H(16) 2,1 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2,32 Å [6]), C(3)...C(20) 3,33 Å (3,42 Å), C(6)...H(16) 2,81 Å (2,87 Å), C(4)...C(16) 3,09 Å (3,42 Å). В кристаллах также обнаружены укороченные контакты:



Молекулярная структура соединения Шж

Таблица 3

Координаты атомов ($\times 10^4$) в соединении ШЖ

Атом	x	y	z
Br(1)	3344(1)	8418(1)	5198(1)
O(1)	1558(6)	15755(5)	372(4)
O(2)	4919(6)	13464(5)	2898(4)
O(3)	5596(6)	11818(5)	-56(4)
N(1)	3011(6)	13868(5)	-878(4)
N(2)	5353(6)	12691(5)	1390(4)
N(3)	3239(6)	14634(5)	1645(4)
C(1)	3058(8)	13424(7)	282(5)
C(2)	2552(8)	14744(7)	742(5)
C(3)	4487(8)	13583(7)	2046(5)
C(4)	4792(8)	12599(7)	499(5)
C(5)	2245(8)	12944(7)	-1098(4)
C(6)	1601(9)	11755(7)	-146(5)
C(7)	1634(8)	12347(6)	805(4)
C(8)	6861(9)	11716(7)	1744(6)
C(9)	2544(9)	15750(8)	2246(6)
C(10)	2629(10)	14200(8)	-3055(5)
C(11)	2474(12)	14306(9)	-4113(6)
C(12)	1767(11)	13229(10)	-4312(6)
C(13)	1232(9)	12088(8)	-3493(6)
C(14)	1378(9)	11991(7)	-2447(5)
C(15)	2088(8)	13063(7)	-2220(5)
C(16)	2999(9)	9978(7)	1956(5)
C(17)	3394(9)	9143(7)	2935(5)
C(18)	2716(9)	9552(7)	3871(5)
C(19)	1585(8)	10807(7)	3815(5)
C(20)	1187(8)	11662(7)	2821(5)
C(21)	1933(8)	11287(7)	1861(5)

Таблица 4

Длины связей в соединении ШЖ

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
Br(1)—C(18)	1,888(6)	O(1)—C(2)	1,205(7)
O(2)—C(3)	1,211(9)	O(3)—C(4)	1,227(8)
N(1)—C(5)	1,301(9)	N(1)—C(1)	1,469(8)
N(2)—C(3)	1,410(9)	N(2)—C(4)	1,376(9)
N(2)—C(8)	1,472(8)	N(3)—C(2)	1,383(9)
N(3)—C(3)	1,371(8)	N(3)—C(9)	1,500(9)
C(2)—C(1)	1,54(1)	C(4)—C(1)	1,524(8)
C(5)—C(6)	1,507(8)	C(5)—C(15)	1,483(9)
C(6)—C(7)	1,54(1)	C(7)—C(1)	1,600(9)
C(7)—C(21)	1,505(7)	C(10)—C(11)	1,40(1)
C(10)—C(15)	1,371(8)	C(11)—C(12)	1,39(2)
C(12)—C(13)	1,36(1)	C(13)—C(14)	1,38(1)
C(14)—C(15)	1,40(1)	C(21)—C(16)	1,396(9)
C(21)—C(20)	1,413(9)	C(16)—C(17)	1,373(8)
C(20)—C(19)	1,396(8)	C(17)—C(18)	1,39(1)

Валентные углы (град.) в соединении IIIж

Угол	ω	Угол	ω
C(5)—N(1)—C(1)	108,4(5)	C(3)—N(2)—C(4)	123,8(5)
C(3)—N(2)—C(8)	117,2(6)	C(4)—N(2)—C(8)	118,7(5)
C(2)—N(3)—C(3)	125,7(6)	C(2)—N(3)—C(9)	117,2(5)
C(3)—N(3)—C(9)	117,1(6)	O(1)—C(2)—N(3)	123,0(6)
O(1)—C(2)—C(1)	121,9(6)	N(3)—C(2)—C(1)	115,0(5)
O(2)—C(3)—N(2)	120,2(5)	O(2)—C(3)—N(3)	122,4(6)
N(2)—C(3)—N(3)	117,2(6)	O(3)—C(4)—N(2)	121,6(6)
O(3)—C(4)—C(1)	121,5(7)	N(2)—C(4)—C(1)	116,7(5)
N(1)—C(5)—C(6)	115,3(6)	N(1)—C(5)—C(15)	120,9(5)
C(6)—C(5)—C(15)	123,7(6)	C(5)—C(6)—C(7)	102,5(6)
C(6)—C(7)—C(1)	100,4(4)	C(6)—C(7)—C(21)	118,6(5)
C(1)—C(7)—C(21)	114,4(5)	C(11)—C(10)—C(15)	121,3(8)
C(10)—C(11)—C(12)	118,9(7)	C(11)—C(12)—C(13)	120,6(8)
C(12)—C(13)—C(14)	120,3(8)	C(13)—C(14)—C(15)	120,4(6)
C(5)—C(15)—C(10)	121,6(7)	C(5)—C(15)—C(14)	119,9(5)
C(10)—C(15)—C(14)	118,5(7)	N(1)—C(1)—C(2)	110,3(4)
N(1)—C(1)—C(4)	109,9(5)	C(2)—C(1)—C(4)	113,9(6)
N(1)—C(1)—C(7)	105,6(5)	C(2)—C(1)—C(7)	108,0(4)
C(4)—C(1)—C(7)	108,9(5)	C(7)—C(21)—C(16)	123,9(5)
C(7)—C(21)—C(20)	118,8(5)	C(16)—C(21)—C(20)	117,1(5)
C(21)—C(16)—C(17)	121,2(6)	C(21)—C(20)—C(19)	121,4(5)
C(16)—C(17)—C(18)	121,3(6)	Br(1)—C(18)—C(17)	120,4(5)
Br(1)—C(18)—C(19)	120,5(5)	C(17)—C(18)—C(19)	119,1(5)
C(20)—C(19)—C(18)	119,7(6)		

H(8b)...O(3) 2,30 Å (2,45), H(9b)...O(1) 2,38 Å (2,45 Å), C(6)...H(14) 2,65 Å (2,87 Å), H(6a)...C(16) 2,73 Å (2,87 Å), C(3)...C(21) 3,38 Å (3,42 Å).

Образование спиропродуктов IIIа—з можно представить следующим образом. Аминогруппа в положении 5 диамина I является более нуклеофильной, и именно по ней легко образуются азометины [4], тогда как аминогруппа в положении 6 этого диамина может участвовать в процессе иминенаминной таутомерии. Гидролиз иминогруппы с последующей гетероциклизацией приводит к образованию спиросоединений IIIа—з.

Спиросоединения IIIа—з не являются термодинамически устойчивыми. Особенно это проявляется в случае продукта IIIг, нагревание которого в спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты приводит к соединению IVг, идентифицированному как N-(1,3-диметилбарбитурил)амид *n*-нитробензойной кислоты. В ИК спектре данного соединения отчетливо проявляются полоса вторичной аминогруппы, полосы симметричных и асимметричных колебаний нитрогруппы.

Образование соединения IVг происходит в результате отщепления от вещества IIIг молекулы стирола, а не ацетофенона, как это можно было предположить. Для доказательства данного факта проведено исследование реакционного раствора методом газожидкостной хроматографии. При количественном анализе с использованием метода нормализации определено, что соотношение стирола и ацетофенона составляет 98 : 2.

Кипячение продукта IVг в ДМФА приводит к образованию 5,7-диметил-2-(4-нитрофенил)-4,6-диоксопиримидо[4,5-*d*]оксазола (Vг), идентифицированного при помощи ИК и ПМР спектров. Так, в спектре ПМР соединения Vг проявляются два синглета метильных групп с химическими сдвигами 3,22 и 3,45 м. д. соответственно, а также синглет ароматических протонов в области 8,27 м. д., равный по интенсивности четырем протонам.

Соединение Vг оказалось идентичным продукту, полученному при циклизации 5-(4-нитробензилиденамино)-1,3-диметилбарбитуровой кислоты в ДМФА [5]. Трансформация в пиримидо[4,5-*d*]оксазол Vг наблюдается и при термоллизе спиропродукта IIIг, сопровождающемся, по-видимому, также отщеплением молекулы стирола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr, электронные спектры поглощения — на приборе Specord M-40 в изопропиловом спирте и хлороформе при концентрации веществ $1...5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, спектры ПМР — на приборе AC-200 МГц Bruker в ДМСО-*D*₆, внутренний стандарт ТМС. Контроль за чистотой полученных соединений проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, растворитель хлороформ.

Соединения IIIа—з получены по методике работы [3].

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения IIIж триклинные. При 20 °С $a = 8,070(2)$ Å, $b = 9,730(3)$ Å, $c = 13,213(4)$ Å, $\alpha = 72,71(0)^\circ$, $\beta = 78,38(0)^\circ$, $\gamma = 80,09(0)^\circ$, $V = 963,3(4)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,518$ г/см³, пространственная группа $P\bar{1}$, $Z = 2$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1759 независимых отражений с $F > 4 \sigma(F)$ измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 45^\circ$). Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и в дальнейшем уточнялись по модели «наездника». Уточнение полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов проведено до $R = 0,038$ ($R_w = 0,034$, $S = 1,47$). Координаты неводородных атомов приведены в табл. 3.

Газожидкостная хроматография. Измерения проводились на газовом хроматографе серии «Цвет-550 М» с пламенно-ионизационным детектором. Колонка — стеклянная спираль (длина 3 см, диаметр 6 мм), заполненная сорбентом — 5% SE-30 Inerton-Super. Температура термостата колонки 110 °С. Температура термостатов испарителя и детектора 210 °С. Газ-носитель гелий, скорость газа 30 ± 1 мл/мин. Хроматограммы регистрировали при помощи КСПУ и обрабатывали с применением системы автоматического анализа САА-05-01. Объем пробы 5 мл. Проба вводилась микрошприцем МШ-10.

N-(1,3-Диметилбарбитурил)амид *n*-нитробензойной кислоты (IVг). Кипятят 1,0 г спиросоединения IIIг в 40 мл метанола с добавкой 1...2 мл уксусной кислоты до полного растворения осадка (приблизительно 1,5 ч). Растворитель упаривают на 1/2 по объему. Получают 0,5 г (70%) желтых кристаллов соединения IVг с $T_{\text{пл}} 211...212^\circ\text{C}$. ИК спектр: 3399 (NH), 1648, 1687 (CO), 1338, 1523 см⁻¹ (NO₂). Найдено, %: N 18,3. C₁₃H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: N 18,4.

2-(4-Нитрофенил)-5,7-диметил-4,6-диоксопиримидо[4,5-*d*]оксазол (Vг). Растворяют 0,4 г соединения IVг в 20 мл ДМФА, нагревают 30 мин. Смесь охлаждают и высаживают продукт водой. Выпавшие светло-желтые кристаллы перекристаллизовывают из метанола. Получают 0,25 г (60%) соединения Vг с $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Лит. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$ [5]. ИК спектр: 1662, 1722 (CO), 1602 (C=N), 1345, 1529 см⁻¹ (NO₂). УФ спектр, λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, хлороформ): 262 (14,0), 359 (18,1). Спектр ПМР (ДМСО-*D*₆): 3,22 (3H, с, CH₃), 3,45 (3H, с, CH₃), 8,27 м. д. (4H, с, CH аром.). Найдено, %: N 18,6. C₁₃H₁₀N₄O₅. Вычислено, %: N 18,5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dang Q. Q., Gaugolle R., Dang T. R. // Compt. rend. — 1972. — Vol. 274. — P. 885.
2. Орлов В. Д., Папиашвили И. З. // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 241.
3. Орлов В. Д., Папиашвили И. З., Григоров П. А. // ХГС. — 1983. — № 5. — С. 671.
4. Senga K., Sato J., Shimizu K., Nishigaki S. // Heterocycles. — 1977. — Vol. 6, N 11. — P. 1919.
5. Senga K., Sato J., Shimizu K. // Chem. Pharm. Bull. — 1980. — Vol. 28, N 6. — P. 1905.
6. Зоркий П. М., Зефирова Ю. В. // Успехи химии. — 1989. — Т. 58, вып. 5. — С. 713.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077

Поступило в редакцию 20.02.96

Институт монокристаллов АН Украины,
Харьков 310141