

С. Г. Вишнеvский, Л. К. Болдырева, Е. А. Романенко,
Г. Я. Ременников

4-АРИЛ-5-(ПИРИМИДИН-2'-ИЛ)-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНЫ, -1,4-ДИ- И -1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНЫ

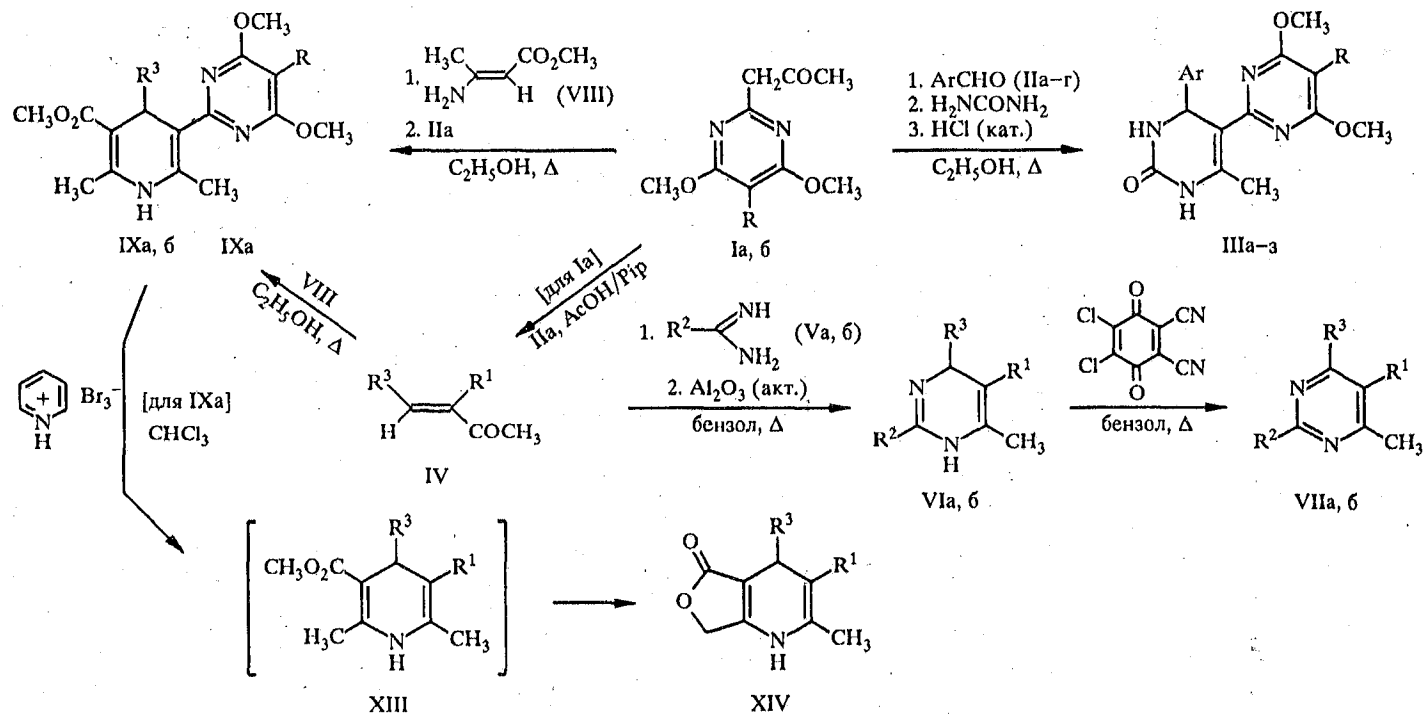
2-Ацетонилпиримидины легко вступают в циклоконденсации по Ганчу и Биджинелли. Этим методом получены производные 1,4-дигидропиридина, 1,4-ди- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащие в положении 5 гетероцикла пиримидиновый фрагмент.

Повышенный интерес к гидрированным производным пиридина и пиримидина обусловлен их высокой биологической активностью [1, 2]. В частности, производные 4-арил-1,4-дигидропиридина, -1,4-ди- и -1,2,3,4-тетрагидропиримидинов обладают свойствами модуляторов транспорта ионов кальция через клеточные мембраны [3—6]. Детально изучены методы синтеза этих соединений, которые позволяют ввести в положение 5 гетероциклического фрагмента заместители различной электронной природы [7—9], что оказывает существенное влияние на их фармакологические свойства [10]. С целью возможного терапевтического применения синтезированы 4-арил-1,4-дигидропиридины, содержащие у С(5) в качестве скрытой сложноэфирной группы гетероциклический заместитель (производные оксазолина, окса(тиа)диазола, тетразола и оксазина) [11—14]. В то же время в литературе отсутствуют данные о 4-арил-5-тетарил-1,4-ди- и -1,2,3,4-тетрагидропиримидинах.

Ранее при изучении реакционной способности ацетонильных анионных сигма-комплексов 5-нитропиримидина нами получены 2-ацетонил-4,6-диметокси-5-нитро-(Ia)- и -5-метилпиримидины (Iб) [15, 16]. В настоящей работе эти соединения использованы в различных вариантах циклоконденсацией по Ганчу и Биджинелли с целью получения производных 4-арил-1,4-дигидропиридина, -1,4-ди- и -1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих в положении 5 гетероциклического остатка пиримидиновый фрагмент.

При взаимодействии 2-ацетонилпиримидинов Ia,б с ароматическими альдегидами IIa—г и мочевиной в кипящем этиловом спирте в присутствии каталитического количества концентрированной соляной кислоты получены 4-арил-6-метил-5-(пиримидин-2'-ил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины IIIa—з. В спектрах ПМР этих соединений (табл.) дублет в области 5,55...6,21 м. д. отвечает геминальному протону при С(4) тетрагидропиримидинового цикла и позволяет произвести отнесения сигналов NH-протонов. Батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения в УФ спектрах соединений IIIa—з (см. табл.) по сравнению с описанными в литературе 4-арил-6-метил-2-оксо-5-алкоксикарбонил- [17] и -5-нитротетрагидропиримидинами [18] объясняется увеличением хромофора за счет введения пиримидинового фрагмента в положение 5 гетероцикла.

В качестве исходного соединения для синтеза 2-замещенных 1,4-дигидропиримидинов использован 1-(3'-нитробензилиден)-1-(5'-нитро-4',6'-диметоксипиримидин-2'-ил)пропанон-2 (IV), полученный из ацетонилпиримидина Ia и 3-нитробензальдегида (IIa) в условиях конденсации Кневенегеля. При кипячении эквимолекулярных количеств IV и О-метилизомочевины или бензамидина в бензоле в присутствии 10-кратного избытка активированного оксида алюминия получены 2-метокси-(VIa) и



Ia, IIIa, в, д, ж, IXa R = NO₂; Ib, IIIб, г, е, з, IXб R = CH₃; IIa, IIIa, б Ar = C₆H₄-3-NO₂; IIб, IIIв, г Ar = C₆H₄-2-NO₂; IIв, IIIд, е Ar = C₆H₃-3,4-(OCH₃)₂; IIг, IIIж, з Ar = C₆H₃-3,4-метилendioкси; IV, VI, VII, X — XIV R¹ = 4,6-диметокси-5-нитропиримидин-2-ил; Va—VIIa R² = OCH₃; Vб—VIIб R² = C₆H₅; IV, VIa, б, VIIa, б, IXa, б, XI—XIV R³ = C₆H₄-3-NO₂

2-фенил-1,4-дигидропиримидины (VIб) соответственно. Двойной набор сигналов в спектре ПМР соединения VIа (табл.) можно объяснить тем, что оно существует в виде смеси двух таутомерных форм. Сигнал геминального протона в положении 4 пиримидинового цикла проявляется в форме синглета при 6,18 м. д. и соответствует 1,4-дигидропиримидиновой форме, в то время как дублет при 5,98 м. д. с КССВ 2,6 Гц относится к 3,4-дигидропиримидиновой форме. Соотношение 1,4- и 3,4-таутомеров для этого соединения равно 4 : 1. В то же время соединение VIб существует исключительно в 1,4-дигидропиримидиновой форме, что объясняется стерическим влиянием фенильных заместителей. Положение длинноволновой полосы поглощения в электронных спектрах соединений VIа,б (табл.) соответствует описанным ранее дигидропиримидинам [15, 19, 20]. Кроме того, 1,4-дигидропиримидины VIа,б дегидрируются под действием 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона в соответствующие пиримидины VIIа,б.

2-Ацетонилпиримидин Ia является удобным синтоном для получения 5-(пиримидин-2'-ил)-1,4-дигидропиридинов, содержащих в положении 3 пиридинового цикла заместители различной электронной природы. При взаимодействии Ia,б с 3-нитробензальдегидом и метиловым эфиром 3-аминокротоновой кислоты получены 1,4-дигидропиридины IXа,б соответственно (метод А). Кроме того, IXа получен также в результате двухкомпонентной циклизации из пропанона IV и эфира VIII (метод Б).

Аминирование Ia приводит к енамину X, который *in situ* в присутствии альдегида IIа реагирует с пиримидином Ia или нитроацетоном с образованием соответствующих 1,4-дигидропиридинов XI и XII. При взаимодействии IXа с пиридинийбромидпербромидом (по аналогии с [21]) получен оксофурипиримидин XIV. Очевидно, на первой стадии происходит образование монобромметильного производного XIII, которое при нагревании циклизуется в лактон. Спектральные характеристики синтезированных 1,4-дигидропиридинов (табл.) полностью соответствуют литературным данным.

Таким образом, показано, что 2-ацетонилпиримидины являются удобными исходными соединениями для получения различных производных 1,4-дигидропиридина, 1,4-ди- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих в положении 5 гетероцикла пиримидиновый фрагмент.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WP-200 в ДМСО- D_6 и $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. УФ спектры сняты на приборе Specord M-40. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей хлороформ—метанол, 50 : 1 (проявление в УФ свете).

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют расчетным.

2-Ацетонилпиримидины Ia,б получены по [15] и [16] соответственно.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

4-Арил-2-метил-5-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины IIIа,в,д,ж. К смеси 0,24 г (1 ммоль) пиримидина Ia, 0,12 г (1 ммоль) мочевины и 1 ммоль соответствующего ароматического альдегида II в 10 мл абсолютного этанола при перемешивании добавляют 0,1 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь кипятят 6 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, высушивают.

Аналогично из пиримидина Ib получают IIIб,г,е,з.

1-(4',6'-Диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-1-(3'-нитрофенил)пропанон-2 (IV, $C_{16}H_{14}N_4O_7$). К смеси 1,20 г (5 ммоль) пиримидина Ia и 0,75 г (5 ммоль) IIа в 25 мл абсолютного бензола добавляют при перемешивании 0,1 мл уксусной кислоты и 0,1 мл пиперидина. Реакционную массу кипятят 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывают последовательно водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл). Экстракт сушат над $MgSO_4$, удаляют растворитель. Выход 1,60 г (86%). $T_{пл}$ 157...158 °C (этанол). УФ

Характеристики синтезированных соединений IIIa—к, VIa,б, VIIa,б, IXa,б, XI, XII, XIV

Соединение	Брутто-формула	R_f^a	$T_{пл}^b, ^\circ C$ (этанол)	λ_{max}^c, nm (lg ϵ), (метанол)	Спектр ПМР, $\delta^{d,2}$, м. д. (КССВ, J, Гц)						Выход, %
					NH ⁽¹⁾ , с	NH ⁽³⁾ , д	СН, д	C ⁽⁶⁾ -CH ₃ , с	OCH ₃ , с	другие сигналы ³ , с	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IIIa	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₇	0,21	> 300	250 (3,4), 327 (3,6), 364 (3,3)	9,56	8,10 (3,4)	5,74 (3,4)	2,58	3,90	—	77
IIIб	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₅	0,26	> 300	231 (3,8), 309 (4,0)	9,02	* ⁴	5,76 (3,4)	2,52	3,77	1,82 (CH ₃)	72
IIIв	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₇	0,29	> 300	258 (3,9), 321 (4,1), 357 (3,8)	9,60	8,03 (3,0)	6,21 (3,0)	2,64	3,76	—	51
IIIг	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₅	0,36	285...287	263 (3,7), 305 (4,0), 370 (2,8)	9,10	7,98 (3,0)	6,18 (3,0)	2,56	3,64	1,77 (CH ₃)	45
IIIд	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₇	0,33	229...231	227 (4,2), 284 (3,9), 331 (4,2), 360 (4,0)	9,34	7,79 (3,3)	5,57 (3,3)	2,55	3,91	3,68 (OCH ₃)	54
IIIе	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₅	0,38	265...268	227 (4,1), 290 (4,1), 306 (4,2), 370 (3,9)	8,78	7,51 (3,2)	5,63 (3,2)	2,48	3,80	3,66 (OCH ₃), 1,83 (CH ₃)	52
IIIж	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₇	0,34	249...252	230 (4,1), 294 (3,9), 328 (4,1), 357 (4,0)	9,33	7,78 (3,0)	5,55 (3,0)	2,55	3,90	5,94 (CH ₂)	62
IIIз	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅	0,36	265...267	231 (4,0), 297 (4,1), 310 (4,1)	8,76	7,90 (2,9)	5,60 (2,9)	2,51	3,80	5,92 (CH ₂ , д), 1,84 (CH ₃)	57
VIa	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₇	0,23	210...212	261 (3,8), 345 (3,8), 371 (3,8)	6,22	—	6,16, с	2,64	3,96	3,75 (C ⁽²⁾ -OCH ₃)	37
VIб	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₆	0,18	171...173	260 (4,5), 411 (4,2)	6,87	—	6,39, с	2,75	4,00	—	48

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VIIa	$C_{18}H_{16}N_6O_7$	0,42	106...108	271 (4,2)	—	—	—	2,60	3,86	4,14 ($C_{(2)}-OCH_3$)	89
VIIб	$C_{23}H_{18}N_6O_6$	0,58	95...97	222 (4,0), 260 (4,0), 285 (3,95)	—	—	—	2,71	3,89	—	92
IXa	$C_{21}H_{21}N_5O_8$	0,24	187...189	257 (4,3), 4,12 (4,1)	5,93	—	5,57, с	2,65	4,01	3,72 (CO_2CH_3), 2,38 ($C_{(2)}-CH_3$)	83* ⁵
IXб	$C_{22}H_{24}N_4O_6$	0,27	200...202	236 (4,6), 268 (4,1), 355 (4,0)	9,00	—	4,98, с	2,27	3,54	1,88 ($C_{(2)}-CH_3$)	39
XI	$C_{25}H_{24}N_8O_{10}$	0,46	285...287	275 (3,8), 446 (3,7)	9,52	—	6,14, с	2,63	4,03	—	46
XII	$C_{19}H_{18}N_6O_8$	0,28	224...226	269 (3,8), 437 (3,6)	6,28	—	6,01, с	2,69	4,07	2,59 ($C_{(2)}-CH_3$)	30
XIV	$C_{20}H_{17}N_5O_8$	0,42	254...255	254 (3,8), 392 (3,7)	10,15	—	5,33, с	2,67	3,87	4,86 (CH_2 , д)	41

* Для IIIa—з, XIV — в системе хлороформ—метанол, 50 : 1; VIa,б, IXa,б, XI, XII — хлороформ; VIIa,б — хлороформ—гексан, 1 : 1.

*2 Спектры соединений IIIa—з, IXб, XI, XIV получены в ДМСО-D₆, VIa,б, VIIa,б, IXa, XII — в CDCl₃.

*3 Ароматические протоны резонируют в области 5,90...8,30 м. д.

*4 Сигнал перекрывается мультиплетом протонов фенила.

*5 Метод А.

спектр (в метаноле), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 217 (4,0), 275 (3,9), 302 (4,0). Спектр ПМР (CDCl₃): 8,33...7,60 (4H, м, C₆H₄); 7,99 (1H, с, CH); 4,22 (6H, с, 2OCH₃); 2,48 м. д. (3H, с, CH₃).

6-Метил-2-метокси-5-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-4-(3'-нитрофенил)-1,4-дигидропиримидин (VIa). К суспензии 0,15 г (2,1 ммоль) О-метилизомочевины (Va) и 7,5 г активированной Al₂O₃ в 20 мл абсолютного бензола добавляют 0,75 г (2,0 ммоль) соединения IV. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 6 ч, осадок отфильтровывают, маточник упаривают досуха. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (20 г, элюент хлороформ).

Аналогично из бензамидина и IV получают VIб.

6-Метил-2-метокси-5-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-4-(3'-нитрофенил)пиримидин (VIIa). Смесь 0,22 г (0,5 ммоль) 1,4-дигидропиримидина VIa и 0,14 г (0,5 ммоль) дихлордицианбензохинона в 10 мл абсолютного бензола кипятят 2 ч. Осадок гидрохинона отфильтровывают, маточник упаривают досуха, остаток очищают хроматографией на силикагеле (10 г, элюент хлороформ).

2,6-Диметил-3-метоксикарбонил-5-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-4-(3'-нитрофенил)-1,4-дигидропиримидин (IXa). А. Смесь 0,24 г (1 ммоль) пиримидина Ia, 0,15 г (1 ммоль) альдегида IIa и 0,12 г (1 ммоль) эфира VIII кипятят в 10 мл этанола при перемешивании 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и очищают хроматографией на силикагеле (20 г, элюент хлороформ).

Аналогично из пиримидина Ib получают IXб.

Б. Смесь 0,37 г (1 ммоль) соединения IV и 0,12 г (1 ммоль) эфира VIII кипятят в 10 мл этанола при перемешивании 20 ч. Обрабатывают по методу А. Выход 0,39 г (83%).

2,6-Диметил-3,5-бис(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-4-(3'-нитрофенил)-1,4-дигидропиримидин (XI). Смесь 0,24 г (1 ммоль) пиримидина Ia и 0,05 мл 24% водного раствора аммиака в 10 мл этанола перемешивают 15 мин при комнатной температуре, добавляют 0,15 г (1 ммоль) IIa и кипятят 6 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, остаток очищают хроматографией на силикагеле (10 г, элюент хлороформ).

2,6-Диметил-5-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-3-нитро-4-(3'-нитрофенил)-1,4-дигидропиримидин (XII). Смесь 0,24 г (1 ммоль) пиримидина Ia и 0,1 мл 24% водного раствора аммиака в 10 мл этанола перемешивают 15 мин при комнатной температуре, добавляют 0,1 г (1 ммоль) нитроацетона и 0,15 г (1 ммоль) IIa. Реакционную массу кипятят 8 ч, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, остаток очищают хроматографией на силикагеле (10 г, элюент хлороформ).

2-Метил-3-(4',6'-диметокси-5'-нитропиримидин-2'-ил)-4-(3'-нитрофенил)-5-оксофуоро[3,4-*b*]-1,4,5,7-тетрагидропиримидин (XIV). К раствору 0,47 г (1 ммоль) 1,4-дигидропиримидина IXa в 15 мл хлороформа, охлажденному до 0 °С добавляют при перемешивании 0,2 мл пиридина и 0,32 г (1 ммоль) пиридинийбромидпербромада. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 30 мин, затем кипятят 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу промывают 30 мл 2 н. раствором HCl и 30 мл насыщенного водного раствора NaCl. Хлороформенный экстракт сушат над CaCl₂, растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают хроматографией на силикагеле (20 г, элюент хлороформ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weis A. L., Plas H. C. van der // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 1433.
2. Weis A. L. // Advances in Heterocyclic chemistry / Ed. A. R. Katritzky. — Orlando; San Diego; New York; London; Toronto; Acad. Press, 1985. — P. 3.
3. Одынец А. Г., Сумхович Б. З., Кименис А. А., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 12. — С. 1443.
4. Витолина Р. О., Кименис А. А. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 3. — С. 285.
5. Cho H., Ueda M., Shima K., Mizuno A., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Nakeuchi Y., Hamaguchi M., Aisaka K., Hidaka T., Kawai M., Takeda M., Ishihara T., Funahashi K., Satoh F., Morita M., Noguchi T. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2399.
6. Atwal K. S., Rovnyak G. C., Kimball S. D., Floyd D. M., Moreland S., Swanson B. N., Gougoutas J. Z., Schwartz J., Smilie K.-M., Malley M. F. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 2629.
7. Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 291.
8. Саусиньш А., Дубур Г. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 579.
9. Katritzky A. R., Osterkamp D. L., Yousaf T. I. // Tetrahedron. — 1987. — Vol. 43. — P. 5171.
10. Goldmann S., Stoltzfuss J. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1991. — Vol. 30. — P. 1559.
11. Pat. 68512 Israel / Bristol-Myers Co. // С. А. — 1987. — Vol. 107. — 39620.

12. Pat. Appl. 177965 Eur. / *Michichiro Y., Yukinori O., Nabuhiko T., Akira M., Youichi H.* // С. А. — 1986. — Vol. 105. — 97479.
13. Offen. 3707236 BRD / *Schoenafinger K., Bohn H.* // С. А. — 1989. — Vol. 110. — 39005.
14. *Poindexter G. S., Catt J. D., Sasse Ph. A., Kercher M. A.* // *Heterocycles.* — 1993. — Vol. 36, N 2. — P. 295.
15. *Черкасов В. М., Ременников Г. Я., Романенко Е. А.* // ХГС. — 1981. — № 6. — С. 823.
16. *Ременников Г. Я., Вишневецкий С. Г.* // *Укр. хим. журн.* — 1991. — Т. 57. — С. 82.
17. *Sweet F., Fissekis J. D.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1973. — Vol. 95. — P. 8741.
18. *Ременников Г. Я., Шаваран С. С., Болдырев И. В., Куриленко Л. К., Клебанов Б. М., Кухарь В. П.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — № 3. — С. 35.
19. *Aiwal K. S., Rovnyak G. C., Schwartz J., Moreland S., Hedberg A., Gougoutas J. Z., Malley M. F., Floyd D. M.* // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1510.
20. *Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Кравченко С. А., Пироженко В. В.* // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1398.
21. *Young S. D.* // *Synthesis.* — 1984. — № 7. — P. 617.

*Институт биоорганической химии
и нефтехимии АН Украины, Киев 253660*

Поступило в редакцию 20.01.94