

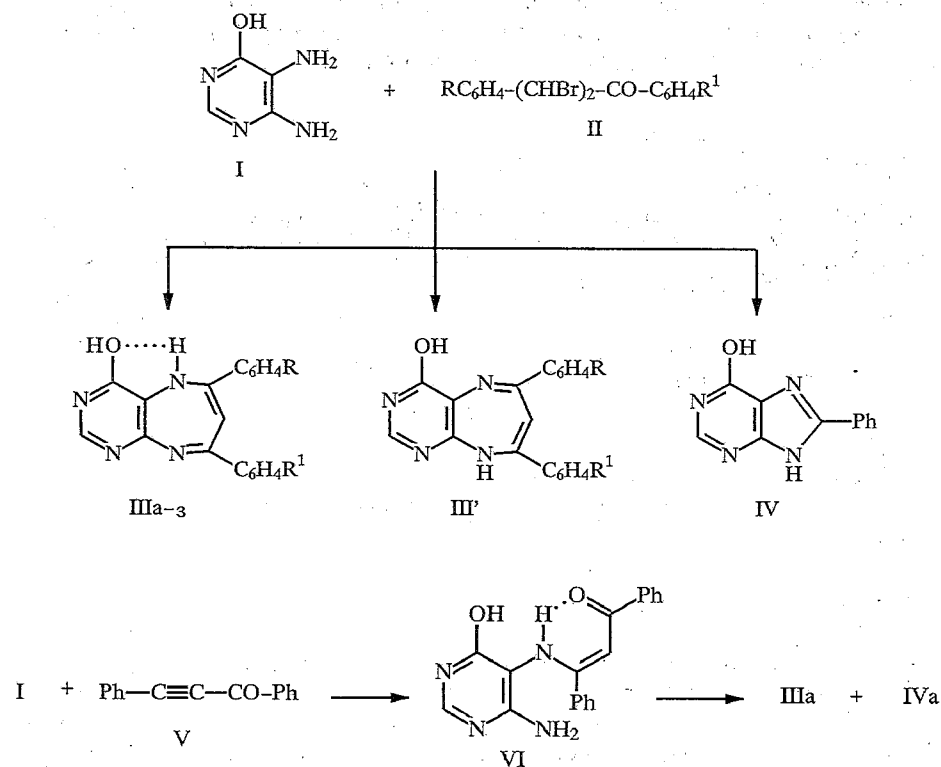
Н. Н. Колос, В. Д. Орлов, Е. Ю. Юрьева, Е. В. Жидкова

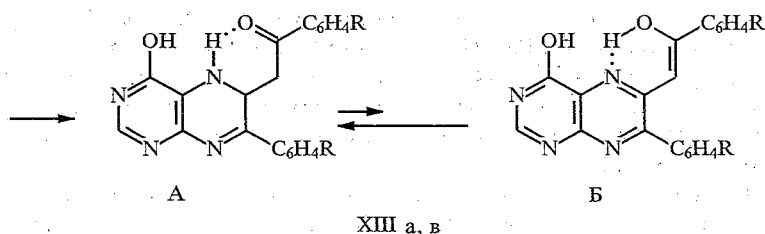
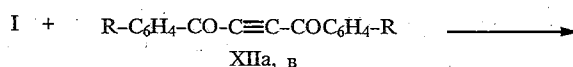
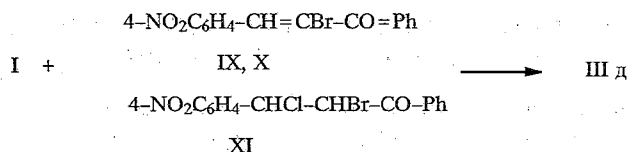
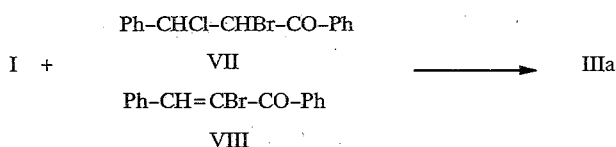
ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 4-ОКСИ-5,6-ДИАМИНОПИРИМИДИНА С α,β -ДИГАЛОГЕНХАЛКОНАМИ

Конденсацией 4-окси-5,6-диаминопиримидина с 1,3-диарил-2,3-дигалогенпропанами и дибензоилацетиленами получены производные 1Н-пиримидо[4,5-*b*]-1,5-дiazепина и пиримидо[4,5-*b*]пиазина соответственно. Изучены их спектральные характеристики, определена направленность формирования 7- и 6-членных гетероциклов. Синтезированные пиримидо[4,5-*b*]пиазины существуют в виде двух таутомерных форм — енаминокарбинольной и енольной с внутримолекулярной водородной связью хелатного типа.

Целью настоящей работы явилось исследование взаимодействия 4-окси-5,6-диаминопиримидина (I) с кетонами II—III и другими ароматическими кетонами (V—XII). Ранее показано [1], что 5,6-диамино-1,3-диметилурацил с 1,3-диарил-2,3-дигалогенпропанами II образует β -гетариламинохалконы, длительное кипячение которых приводит к производным пиримидо[4,5-*b*]азепина.

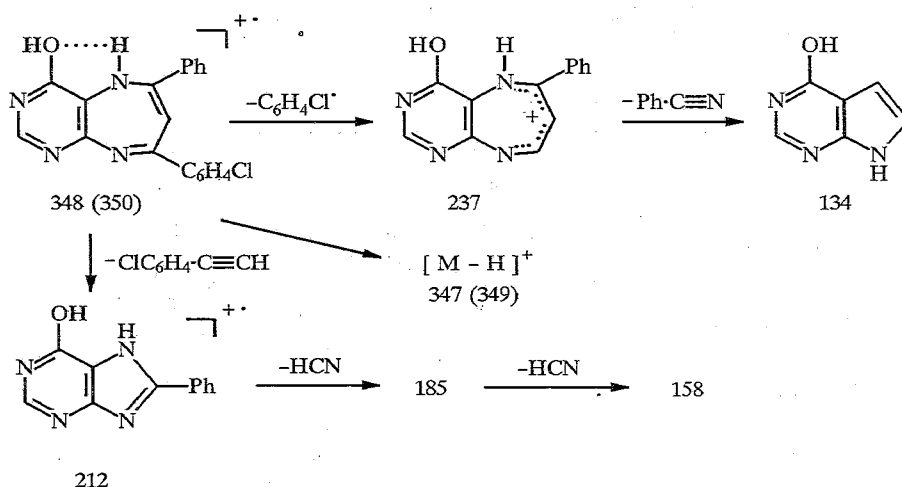
Реакцию диамина I с дибромидами II—III проводили аналогично, но время кипячения при этом уменьшилось до 1...1,5 ч, что свидетельствует о более высокой реакционной способности диамина I по сравнению с 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом. Из реакционной смеси выделены с выходом 42...63% соединения III—III, которые, по данным элементного анализа и спектральным характеристикам, представляют собой 2,4-диарил-8-окси-1Н-пиримидо[4,5-*b*]-1,5-дiazепины.





II, III, XI, XIII a—д R¹=H; а R=H, б R=OCH₃, в R=Cl, г R=Br, д R=NO₂;
 е R¹=OCH₃, R=NO₂; ж R¹=Cl, R=NO₂; з R¹=Br, R=NO₂

В масс-спектрах соединений IIIa—в, д содержатся пики соответствующих молекулярных ионов. Процессы фрагментации носят общий характер и представлены на примере фрагментации соединения IIIв:



В ИК спектрах соединений IIIa—з проявляются полосы $\nu_{\text{C}=\text{C}}$, чувствительные к электронному влиянию вводимого заместителя R (табл. 1). Сложная спектральная картина наблюдается в области 3200...3500 см⁻¹, где видны две, иногда три полосы, которые могут быть отнесены к валентным колебаниям свободных и связанных групп NH и OH.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	УФ спектры, $\lambda_{\max}, \text{нм} (\varepsilon \cdot 10^{-3})$	ИК спектры		R_f (CHCl_3)	Выход, %
			$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	ν_{NH} (ν_{OH})		
IIIa	220...222	279(14,6), 302(11,7), 400(9,1)	1632	3286, 3460	0,50	42
IIIб	232...233	241(14,6), 281(16,4), 303(18,1), 400(13,2)	1645	3223, 3283, 3480	0,56	49
IIIв	259	283(14,6), 300(17,3), 401(12,6)	1648	3293, 3452	0,51	57
IIIг	260...261	245(19,2), 283(16,8), 306(19,2), 400(13,6)	1645	3229, 3286, 3463	0,54	63
IIIд	285...286	257(15,7), 329(11,5), 412(16,7)	1662	3253, 3303, 3403	0,52	62
IIIе	268	260(14,0), 342(16,8), 411(12,7)	1652	3292, 3310, 3412	0,57	56
IIIж	296...297	253(16,1), 329(11,0), 412(14,6)	1662	3249, 3340, 3480	0,53	60
IIIз	297...298	256(3,9), 329(11,2), 408(14,9)	1660	3245, 3325, 3477	0,55	53
VI	173...174	253(11,8), 346(14,4)	1630	3316, 3400	0,05	65
XIIIa	279	246(20,0), 343(13,5)	1605, 1696*	—	—	81
XIIIв	319...320	256(16,2), 348(12,6), 417(8,1)	1605, 1692*	—	—	72

* Представлены значения $\nu_{\text{C}=\text{O}}$

В спектрах ПМР соединений IIIa,г,д выделяются два синглета протонов группы $=\text{CH}$ пиримидинового и диазепинового колец, а также мультиплет ароматических протонов при 7,56...8,22 м. д. Особенностью этих спектров является отсутствие в них сигналов в области 11...12 м. д., где обычно проявляется сигнал группы OH в положении 4 пиримидинового ядра. Такой сигнал, например, наблюдается в спектрах ПМР 2,3-дигидропиримидо[4,5-*b*]диазепинов, азометинов либо пуринов, синтезированных на основе диамина I и халконов либо ароматических альдегидов [2]. Вместе с тем в спектрах соединений IIIa,г,д есть уширенный сигнал при 7,2...7,3 м. д., равный по интегральной интенсивности двум протонам; этот сигнал следует отнести к резонансному поглощению протонов групп OH и NH , испытывающих быстрый обмен. Наиболее вероятной причиной такого обмена может быть внутримолекулярная водородная связь с участием этих групп.

В УФ спектрах проявляются три достаточно интенсивные полосы поглощения в области 280...413 нм. Наблюдается небольшое bathochromное смещение длинноволновой полосы поглощения при введении в *n*-положение 2-арильного заместителя сильной электроноакцепторной нитрогруппы (соед. IIIж—з).

В ряде экспериментов в реакции диамина I с кетоном IIa выделен 4-окси-8-фенилпурин (IVa), выход которого возрастает с увеличением времени кипячения реакционной смеси. Его структура подтверждена встречным синтезом (реакция 4-окси-5,6-диаминопиримидина с бензальдегидом в присутствии N-бром-сукцинимиды [2]), а также спектральными характеристиками (ИК, УФ спектроскопия).

В реакцию с диамином I были введены также 1,3-дифенилпропин-3-он (V), 1,3-дифенил-2-бром-3-хлорпропанон (VII), α -бромхалкон (VIII), а

также соответствующие нитропроизводные галогенкетон α ов (IX, X и XI). Взаимодействие диамина I с соединением V приводит к соединению ярко-желтого цвета (VI) с $T_{пл}$ 174 °C, которое при кипячении в спирте с каталитическими добавками AcOH в течение 10...12 ч образует смесь пиримидодиазепина IIIa и пурина IVa (контроль по ТСХ и УФ спектроскопии), что позволяет предположить для соединения VI структуру α -аминокетона. С этим согласуются и его спектральные характеристики. Так, в спектре ПМР наблюдается ряд сигналов с химическими сдвигами 6,05, 6,79, 7,65 м. д., которые по положению и интегральной интенсивности отнесены к резонансному поглощению протона группы СН при кратной связи, протонов аминогруппы в положении 6 и протона пиримидинового цикла соответственно. Сигнал при 11,52 м. д. может быть отнесен к протону ОН пиримидинового цикла. Но поскольку по интегральной интенсивности он соответствует двум протонам, то, вероятно, вследствие быстрого обмена в эту же область попадает и сигнал протона хелатированной группы NH. В ИК спектре соединения VI наблюдаются полосы поглощения при 1607 ($\nu_{C=C}$) и 1630 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$), причем пониженное значение $\nu_{C=O}$ характерно для α -аминокетон α ов и обусловлено существованием ВМВС [3]. В области 3300...3400 cm^{-1} однозначно идентифицируются полосы симметричных и асимметричных колебаний первичной аминогруппы. Закономерно и гипсохромное смещение длинноволновой полосы поглощения α -аминокетона VI по сравнению с таковой в спектрах соединений IIIa—з (табл. 1). Предложенной структуре соединения VI отвечает и его масс-спектр, в котором молекулярный ион с m/z 332 испытывает фрагментацию по двум направлениям: отрыв ароматического радикала с образованием иона с m/z 227 и отщепление молекулы воды с образованием пиримидодиазепиновой структуры. Дальнейший распад полностью согласуется с фрагментацией соединения IIIa.

Механизм реакции взаимодействия ароматических o -диаминов с халкондибромидом подробно обсужден в работе [4] и включает в себя стадию дегидробромирования. Вместе с тем в работе [2] отмечались случаи прямого аминирования халкондибромидов при наличии в их β -ароматическом ядре электроноакцепторного заместителя. В изучаемой реакции взаимодействие проходит через стадию элиминирования галогенводорода. В пользу этого свидетельствуют эксперименты с *цис*- и *транс*- n -нитро- α -бромхалконами (IX, X). В обоих опытах наблюдалось образование соединения IIIд, причем в случае *транс*- α -бром- n -нитрохалкона (VIII) реакция заканчивалась за 15 мин, тогда как в случае *цис*-изомеров IX выпадение осадка наблюдалось через 50 мин. Такое различие в реакционной способности можно объяснить различными скоростями присоединения и элиминирования для *цис*- и *транс*-изомеров. Взаимодействие диамина I с кетонами VII, VIII, VI происходит достаточно гладко и с удовлетворительными выходами. Полученные результаты убедительно свидетельствуют в пользу механизма, включающего стадию элиминирования с образованием промежуточного α -бромхалкона.

Вопрос о направленности взаимодействия диамина I с дибромидом IIIa—з решен нами в пользу циклической структуры типа III (а не альтернативной ей III') из следующих соображений.

Известно [5], что реакционная способность амин α рупп в четных положениях пиримидинового цикла не соответствует их константам основности. Наиболее реакционноспособной является 5-амин α руппа, тогда как 6-амин α руппа склонна к амин-иминной таутомерии. Следовательно, группа 5-NH α 2 и участвует в реакциях нуклеофильного присоединения по двойной связи α -бромхалкона. Это согласуется с отмеченным выше фактом существования ВМВС между группами ОН, N—H в соединениях IIIa—з.

В реакцию с диамином I были введены также полиэлектрофильные кетон α ы типа дибензоилацетилена XIIa,в. После 2 ч кипячения спиртового раствора с эквимолярными количествами соединений I и XIIa,в из реакционной смеси выделены соединения XIIIa,в, которые идентифицирова-

Масс-спектры некоторых синтезированных соединений

Соединение	<i>m/z</i> (интенсивность в %)*
Ша	<u>314</u> (100), 313(18), 238(5), 237(12), 236(8), 213(8), 212(6), 211(5), 189(31), 165(7), 89(11)
Пв	<u>350</u> (35), 349(38), <u>348</u> (100), 237(58), 236(27), 225(35), 189(37), 89(31)
Пд	<u>359</u> (16), 257(24), 224(20), 225(100), 222(5), 212(7), 137(14), 122(98), 110(54), 89(10)
VI	<u>332</u> (12), 314(43), 227(19), 227(19), 212(38), 183(6), 120(10), 105(100), 77(72)
ХПв	<u>412</u> (4), <u>410</u> (7), 393(8), 274(9), 273(6), 271(25), 236(8), 141(30), 140(9), 139(100), 138(5), 113(10), 111(31), 91(5)

* Пики молекулярных ионов подчеркнуты. Представлены пики с интенсивностью $\geq 5\%$.

ны как 2-(4-*R*-фенацилиден)-3-(4-арил)-8-окси-1,2-дигидропиримидино-[4,5-*b*]пиразины. Выбор в пользу указанной структуры сделан на основании спектров ПМР, где однозначно проявляются сигналы протона этиленовой связи со сдвигами 6,43 и 6,30 для соединений ХШа, в соответственно; сигнал протона пиримидинового цикла при 8,34, сигналы протонов гидроксильных групп при 13,01 и 13,00 м. д. В спектрах соединений ХШа, в, кроме того, наблюдаются сигналы в области 15,33 и 15,35 м. д., которые были отнесены к протонам хелатного цикла представленных таутомеров А и Б (см. схему).

Такое отнесение согласуется с литературными данными, касающимися структур, способных образовывать хелатные таутомеры [6]. В ИК спектрах соединений ХШа, в наблюдаются полосы в области 1595...1605 (суперпозиция полос $\nu_{\text{C=O}}$ и $\nu_{\text{C=N}}$), 1692...1696 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$). Колебания свободных связей О—Н или Н—Н, которые можно ожидать в случае нехелатных ОН- или NH-таутомеров, не наблюдаются. Таким образом, по данным ПМР и ИК спектроскопии можно сделать вывод об отсутствии нехелатных таутомеров для соединений ХШа, в.

Положение λ_{max} в УФ спектрах соединений ХШа, в позволяет судить о предпочтительности существования таутомера А, так как в нем цепь сопряжения больше, чем в форме Б. Кроме того, незначительная енолизуемость близких по структуре соединений [6] также свидетельствует о преимущественном существовании енаминного таутомера.

Масс-спектрометрический распад соединения ХШа включает отщепление ароильного и хлорфенильного радикалов с последующей деструкцией птеридинового цикла и образованием осколочных ионов (табл. 2).

Фактически реализующееся образование 1,2-дигидроптеридинов, а не пиримида[4,5-*b*]диазепинов в реакции диамина I с дибензоилацетиленами является следствием большей термодинамической выгоды шестичленного гетероцикла по сравнению с семичленным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 в таблетках КВг. Электронные спектры (в этаноле) получены на приборе Specord UV-vis. Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WP-360, Varian KL-100 в ДМСО-*D*₆, внутренний стандарт — ТМС.

Данные элементного анализа на N соответствуют вычисленным.

2,4-Дифенил-8-1Н-пиримида[4,5-*b*]-1,5-дiazепин (Ша). К раствору 0,30 г (2,7 ммоль) диамина I в 40 мл метанола (этанола) прибавляют 1,0 г (2,7 ммоль) кетона Па и 2 мл триэтиламина. Кипятят 2 ч. Растворитель упаривают на 1/2 объема, выпавший осадок промывают горячей водой и кристаллизуют из метанола. Выход 0,32 г. Аналогично синтезируют соединения Пб—з. Взаи-

действие диамина с кетонами VII, VIII, XI осуществляют аналогично, время кипячения 2,5, 1 и 1,5 ч соответственно. Выходы 24, 50 (IIIa), 43% (IIIд) соответственно.

β -(4-Окси-6-амино-5-иминопиримидин)халкон (VI). Смесь 0,22 г (2 ммоль) диамина I, 0,41 г (2 ммоль) соединения V и 1 мл уксусной кислоты в 40 мл пропанола-2 кипятят в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, кристаллизуют из смеси пропанола-2—ДМФА, 1 : 1. Выход 0,4 г.

2-Фенацилиден-3-фенил-8-окси-1,2-дигидропиримидо[4,5-*b*]пиразин (XIIIa). Смесь 0,22 г (2 ммоль) соединения I, 0,47 г (2 ммоль) дибензоилацетилена, 1 мл уксусной кислоты и 30 мл метанола кипятят в течение 2 ч. После охлаждения отфильтровывают, кристаллизуют из смеси метанол—бензол, 1 : 2. Выход 0,54 г.

Конверсия соединения VI. Смесь 0,33 г (1 ммоль) соединения VI и 5 капель уксусной кислоты в 10 мл этанола кипятят в течение 12 ч. Ярko-желтый осадок растворяется. После охлаждения выпадает люминесцирующее соединение IIIa с примесью пурина IVa. После перекристаллизации из смеси этанол—хлороформ, 1 : 1, получают 0,16 г диазепина IIIa. Фильтрат упаривают на 1/3 и выделяют 0,07 г соединения IVa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлов В. Д., Колос Н. Н., Юрьева Е. Ю. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 947.
2. Оров В. Д., Колос Н. Н., Жидкова Е. В., Папиашвили И. З. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 250.
3. Фрейманис Я. Ф. // Химия енаминокетонoв, енаминоиминов, енаминотионов. — Рига: Зинатне, 1974. — С. 126.
4. Heine H. W., Weese R. H., Cooper R. A. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 2708.
5. Корженевская Н. Г., Болдырев И. В., Титов Е. В., Черкасов В. И. // Укр. хим. журн. — 1984. — Т. 50. — С. 1296.
6. Гаврилов М. Ю., Вахрин М. И., Коншин М. Е. // ХГС. — 1988. — № 12. — С. 1649.
7. Десенко С. М. Циклоконденсация ароматических α,β -непредельных кетонoв с азотсодержащими бинуклеофилами: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1986.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077

Поступило в редакцию 01.10.93