

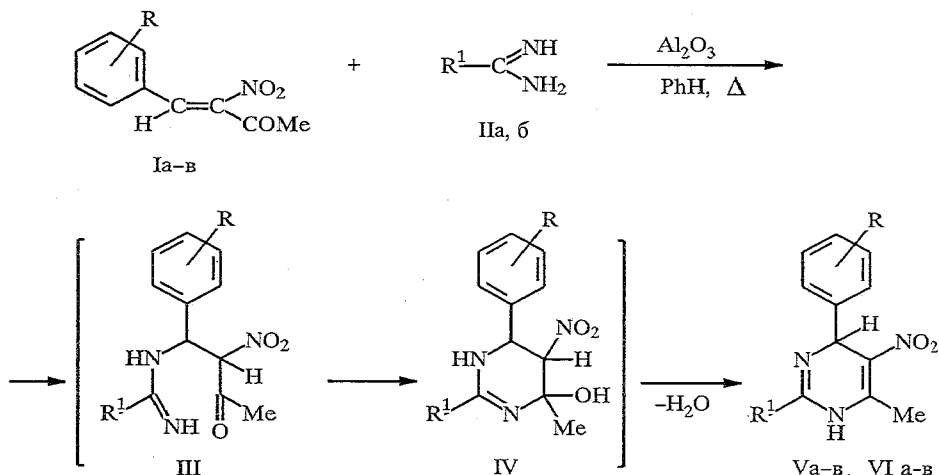
Г. Я. Ременников, И. В. Болдырев, С. А. Кравченко,
В. В. Пироженко

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-АРИЛ-6-МЕТИЛ-2-МЕТОКСИ(ФЕНИЛ)-5-НИТРО- 1,4-ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ

При взаимодействии 1-арилиден-1-нитропропанов-2 с О-метилизомочевинной (или бензамидином) в присутствии окиси алюминия получены 4-арил-6-метил-2-метокси(фенил)-5-нитро-1,4-дигидропиримидины. Показано, что реакции синтезированных соединений с электрофильными агентами протекают по экзоциклической метильной группе, а также по атомам N(1), N(3) и C(5) 1,4-дигидропиримидинового фрагмента молекулы.

Интерес к химии гидрированных пиримидинов обусловлен тем, что в их ряду обнаружены биологически активные соединения и фармакологические препараты широкого спектра действия [1, 2]. Большое внимание в литературе уделено синтезу 5-алкоксикарбонил-4-арил-1,4(3,4)-ди- и -1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, которые проявляют свойства антагонистов кальция [3—5] и по фармакологическому действию не уступают известным сердечно-сосудистым препаратам группы нифедипина [6—10]. В меньшей степени изучены 4-арил-1,2,3,4-тетрагидропиримидины, содержащие в положении 5 пиримидинового цикла ацетильную [11], карбамоильную [12], циано- [12] и нитрогруппу [13—16].

Недавно нами было показано [17], что при взаимодействии 1-бензилиден-1-нитропропана-2 (Ia) с О-метилизомочевинной (IIa) наряду с 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидином (Va) образуется N-ацетил-N'-(2-нитро-1-фенил)этил]-О-метилизомочевина. На первой стадии реакции образуется, очевидно, продукт присоединения по Михаэлю III, который циклизуется в неустойчивый 6-гидрокси-6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин (IV). Последний в результате конкуренции двух процессов — раскрытия пиримидинового цикла по связи C(5)—C(6) или отщепления молекулы воды — превращается



I, V, VI a R = H, б R = 4-Cl, в R = 3,4-ди-OCH₃; IIa, Va-в R¹ = OCH₃; IIб, VI a-в R¹ = Ph

соответственно в производное О-метилизомочевины или дигидропиримидин Va. В настоящей работе мы продолжили изучение условий проведения этой циклизации, а также исследовали взаимодействие 2-замещенных 4-арил-6-метил-5-нитро-1,4-дигидропиримидинов с некоторыми электрофильными агентами.

При взаимодействии 1-арилиден-1-нитропропанов-2 (Ia—в) с О-метилизомочевинной (IIa) или бензамидином (IIб) в кипящем бензоле в присутствии 10-кратного избытка активированной окиси алюминия (как водоотнимающего средства) из реакционной смеси выделены, в качестве единственных продуктов, 4-арил-6-метил-2-метокси-5-нитро- (Va—в) и -2-фенил-5-нитро-1,4-дигидропиримидины (VIa—в). Таким образом, проведение этой реакции в присутствии окиси алюминия позволяет избежать образования ациклического продукта, однако не приводит к повышению выхода производных 1,4-дигидропиримидина.

Двойной набор сигналов в спектрах ПМР соединений Va—в (таблица) можно объяснить тем, что они существуют в виде смеси двух таутомерных форм. Сигнал протона в положении 4 пиримидинового цикла проявляется в форме синглета, лежащего в интервале 5,86...5,90 м. д., и соответствует 1,4-дигидропиримидиновой форме, в то время как дублет, лежащий в интервале 5,78...5,83 м. д. с КССВ 2,2...3,2 Гц, соответствует 3,4-дигидропиримидиновой форме. Соотношение 1,4- и 3,4-таутомеров не зависит от природы и положения заместителей в фенильном фрагменте молекулы и для каждого соединения равно ~1 : 3. Согласно спектрам ПМР, соединения VIa—в существуют только в 1,4-дигидропиримидиновой форме, что, очевидно, объясняется стерическим влиянием фенильных заместителей. Сравнение полученных результатов для соединений V и VI с литературными данными для 2-замещенных 5-алкоксикарбонил-4-арил-6-метилдигидропиримидинов [9, 18], в которых детально исследовано влияние природы заместителей в положении 2 пиримидинового цикла на соотношение таутомеров, показывает, что замена сложноэфирной группы на нитрогруппу в положении 5 пиримидинового цикла практически не влияет на таутомерное равновесие.

Положение длинноволновой полосы поглощения в электронных спектрах соединений V и VI (377...401 нм) соответствует описанным ранее 5-нитродигидропиримидинам [19], что также подтверждает структуру синтезированных соединений. Кроме того, 1,4-дигидропиримидин VIa (по аналогии с Va [17]) легко дегидрируется 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном в пиримидин VII.

2-Замещенные 4-арил-6-метил-5-нитро-1,4-дигидропиримидины характеризуются наличием нескольких реакционных центров. Поэтому в данной работе на примере Va изучены их некоторые превращения.

В результате кислотного гидролиза метоксильной группы Va превращается в 6-метил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (VIII), описанный в [16]. При взаимодействии Va с эквимолекулярным количеством гидроксида калия в метаноле получен и выделен в индивидуальном состоянии анионный σ -комплекс IX типа комплекса Мейзенгеймера. В спектре ПМР этого соединения наряду с сигналами метильной и метоксильной групп проявляется синглетный сигнал при 5,58 м. д., что связано с наличием протона в положении 4 пиримидинового цикла. Кроме того, bathochromный сдвиг полосы поглощения σ -комплекса IX, по сравнению с Va, описывает делокализацию электронной плотности по пиримидиновому фрагменту молекулы, что соответствует электронным спектрам анионных σ -комплексов в ряду 5-нитропиримидина [20].

Наличие в пиримидиновом цикле синтезированных соединений нитрогруппы существенно увеличивает подвижность атомов водорода вицинальной метильной группы. При взаимодействии Va с диэтилацеталем ДМФА получен енамин X. Аналогично при действии 3-нитробензальдегида на

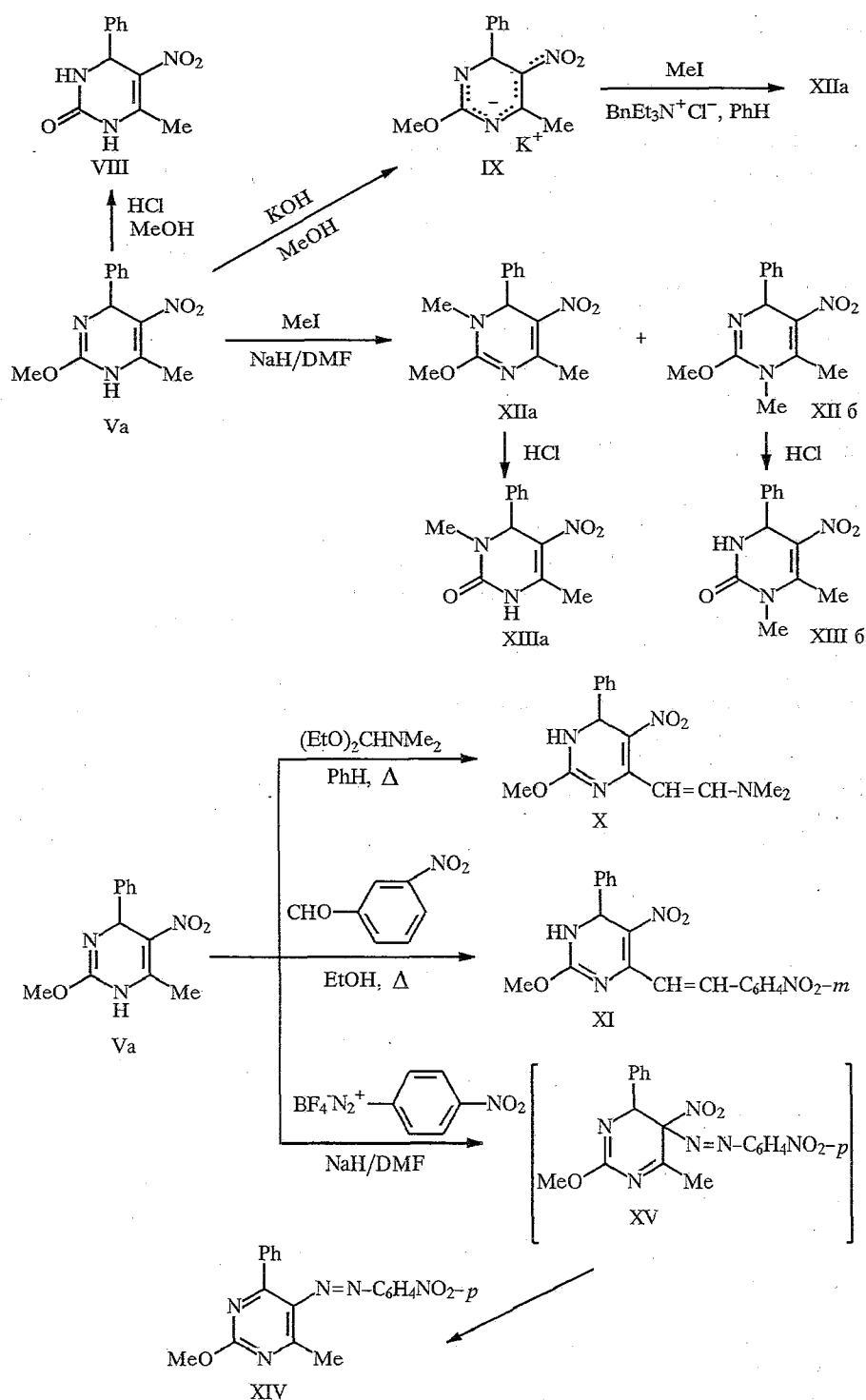
Характеристики синтезированных соединений V—VII, IX—XIV

Соединение	Брутто-формула	R*	T _{пл} , °C**	УФ спектр, λ _{max} , нм (lg ε) (в метаноле)	Спектр ПМР, δ, мд. (КССВ, J, Гц)						Выход, %
					N(1)H, c	N(3)H	CH	OCH ₃ , c	CH ₃ , c	Другие сигналы***	
Va	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	0,21	151...153	239 (3,74), 382 (3,91), 459 пл (2,97)	— 6,36	5,78 уш.с —	5,83 д(3,2) 5,90 с	3,93 3,72	2,59 2,50	— —	11
Vб	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	0,20	183...185	244 (3,76), 377 (3,87)	— 6,28	5,73 уш.с —	5,82 д (2,4) 5,88 с	3,94 3,74	2,60 2,52	— —	20
Vв	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅	0,16	156...159	278 (3,60), 382 (3,92)	— 6,30	5,77 уш.с —	5,79 д (2,2) 5,86 с	3,93 3,88	2,59 2,51	3,85, 3,75 (OCH ₃)	10
VIa	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	0,17	166...168	260 (4,05), 389 (3,88)	7,77	—	6,03 с	—	2,68	—	16
VIб	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	0,22	93...95	260 (4,06), 382 (3,82)	7,68	—	5,89 с	—	2,59	—	19
VIв	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	0,16	84...86	264 (4,05), 401 (3,67)	7,43	—	6,99 с	—	2,67	3,81, 3,83 (OCH ₃)	20
VII	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	0,83	119...121	269 (4,55)	—	—	—	—	2,70	—	89
IX	C ₁₂ H ₁₂ KN ₃ O ₃	—	—	238 (3,51), 393 (3,95)	—	—	5,58 с	3,83	2,35	—	94
X	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃	0,10	210...212	273 (4,15), 388 (4,11), 455 (4,60)	—	8,82 д(3,2)	5,60 д (3,2)	3,85	—	8,38 д (12,2), 6,98 д (12,2) (CH=CH), 3,23 уш.с, 2,96 уш.с [N(CH ₃) ₂]	53
XI	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅	0,38	201...202	271 (4,18), 340 (4,11), 431 (3,79)	—	8,48 д (2,0)	5,94 д (2,0)	4,06	—	8,42 д (10,4), 817 д (10,4) (CH=CH)	78
XIIa	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	0,55	Масло	249 (3,79), 401 (4,12)	—	—	5,60 с	3,98	2,58	2,86 с (NCH ₃)	39
XIIб	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	0,43	Масло	241 (3,68), 373 (3,89)	—	—	5,93 с	3,78	2,62	3,22 с (NCH ₃)	6
XIIIa	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	0,15	233...234	235 (3,77), 342 (4,05)	—	9,11 с	5,58 с	—	2,56	2,90 с (NCH ₃)	66
XIV	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	0,56	165...167	286 (4,33), 344 (4,30)	—	—	—	4,16	2,72	8,10 дд (C ₆ H ₄)	38

* В системе хлороформ—метанол, 99 : 1.

** Из этанола.

*** Ароматические протоны V—VII, IX—XIV резонируют в области 6,80...8,30 м.д.



Va образуется стирил XI. Соединения X и XI существуют в 3,4-дигидропиримидиновой таутомерной форме, о чем свидетельствует наличие дублетных сигналов в спектрах ПМР.

При алкилировании дигидропиримидина Va йодистым метилом в ДМФА в присутствии гидроксида натрия электрофильная атака осуществляется по атомам N(3) и N(1) с образованием двух изомерных N-метильных производных XIIa и XIIб, которые выделены из реакционной смеси

хроматографически в индивидуальном состоянии. В то же время алкилирование анионного σ -комплекса IX йодистым метилом в бензоле в присутствии эквимольного количества бензилтриэтиламмонийхлорида проходит региоселективно по N(3) с образованием только изомера XIIa. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения (зарегистрированного без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами) сигнал N—CH₃ группы проявляется в виде дублета кватретонов (в области 33,96 м. д.) вследствие взаимодействия атома углерода метильной группы с метиновым протоном (КССВ 2,41 Гц). Таким образом, положение и характер этого сигнала однозначно доказывают наличие метильной группы у N(3). Кроме того, кислотный гидролиз XIIa приводит к 3,6-диметил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидину (XIIIa), в спектре ПМР которого атом водорода проявляется в виде синглетного сигнала при 5,58 м. д., что также подтверждает положение N-метильной группы. Аналогично кислотный гидролиз XIIb приводит к 1,6-диметил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидину (XIIIb), который идентичен образцу, описанному в [16].

Иначе происходит взаимодействие Va с N-электрофильным реагентом, в качестве которого выбрана соль 4-нитрофенилдиазония. При проведении этой реакции в ДМФА в присутствии гидрида натрия получен 5-(4'-нитрофенил)аза-6-метил-2-метокси-4-фенилпиримидин (XIV). В данном случае электрофильная атака ионом диазония осуществляется, очевидно, по положению 5 пиримидинового цикла с образованием в качестве промежуточного продукта неустойчивого 5-(4'-нитрофенил)аза-5-нитро-4,5-дигидропиримидина XV, который в щелочной среде в результате элиминирования азотистой кислоты претерпевает ароматизацию и превращается в пиримидин XIV.

Таким образом, исследование взаимодействия 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидина (Va) с некоторыми электрофильными агентами показало, что в зависимости от природы электрофила атака осуществляется по экзоциклической метильной группе, а также по атомам N(1), N(3) и C(5) 1,4-дигидропиримидинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker WP-200 (в ДМСО-D₆ и CDCl₃, внутренний стандарт TMS). ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord M-80, УФ спектры — на приборе Specord M-40. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей хлороформ—метанол, 99 : 1; проявление в УФ свете. Соединения Va—в, VIa—в, VII, X, XIIa,b, XIV очищали хроматографированием на колонке с силикагелем 40/100 (масса 30 г); элюент—хлороформ.

Данные элементных анализов синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют расчетным. 1-Арилиден-1-нитропропаноны-2 Ia—в получены по методике [21].

6-Метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидин (Va, C₁₂H₁₃N₃O₃). К суспензии 0,28 г (3,8 ммоль) О-метилизомочевины и 8,0 г активированной Al₂O₃ в 20 мл сухого бензола быстро прибавляют 0,35 г (3,9 ммоль) 1-бензилиден-1-нитропропанона-2 (Ia). Реакционную смесь кипятят при перемешивании 2 ч, фильтруют. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют.

Аналогично из О-метилизомочевины и Ib, в получают 1,4-дигидропиримидины Vb, в.

Аналогично из бензамидина и Ia—в получают 1,4-дигидропиримидины VIa—в.

6-Метил-5-нитро-2,4-дифенилпиримидин (VII, C₁₇H₁₃N₃O₂). К раствору 0,1 г (0,34 ммоль) 1,4-дигидропиримидина VIa в 5 мл сухого бензола прибавляют при перемешивании 0,08 г (0,35 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона. Через 18 ч выпавший осадок гидрохинона отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме и остаток хроматографируют.

Калиевая соль аниона 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-Н-4-фенилпиримидина (IX, C₁₂H₁₂KN₃O₃). К раствору 0,16 г (0,65 ммоль) 1,4-дигидропиримидина Va в 5 мл сухого метанола

прибавляют при перемешивании 0,04 г (0,71 ммоль) измельченного КОН. Через 90 мин реакционную смесь упаривают на 4/5 начального объема и осаждают эфиром (200 мл) анионный σ -комплекс IX.

2-Метокси-5-нитро-4-фенил-6-(2'-диметиламиноэтил)-3,4-дигидропиримидин (X, $C_{15}H_{18}N_4O_3$). Смесь 0,14 г (0,56 ммоль) Va и 0,12 мл (0,9 ммоль) диэтилацетата ДМФА в 10 мл сухого бензола кипятят в течение 45 мин. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют.

2-Метокси-5-нитро-4-фенил-6-(3'-нитростирил)-3,4-дигидропиримидин (XI, $C_{19}H_{16}N_4O_5$). Смесь 0,27 г (1,09 ммоль) Va, 0,16 г (1,05 ммоль) 3-нитробензальдегида и 0,1 мл пиперидина в 10 мл этанола кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют.

Взаимодействие 1,4-дигидропиримидина Va с йодистым метилом. К раствору 0,30 г (1,2 ммоль) Va в 3 мл ДМФА прибавляют 0,04 г (1,3 ммоль) 80% суспензии гидроксида натрия. Затем, через 1 ч после полного выделения водорода, прибавляют 0,1 мл (1,6 ммоль) йодистого метила. Через 14 ч реакционную массу выливают в воду (100 мл), экстрагируют хлороформом (3 $\times$ 60 мл), высушивают над $MgSO_4$. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют. Из нижней зоны элюируют 3,6-диметил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-3,4-дигидропиримидин (XIIa). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- D_6): 25,11 (CH_3); 33,96 (NCH_3); 55,77 (OCH_3); 63,01 (CH); 125,53...128,70 (C_6H_5); 139,14 ($C-NO_2$); 157,40, 159,46 м. д. ($C=N$). При дальнейшем элюировании вымывают 1,6-диметил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидин (XIIb).

3,6-Диметил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-3,4-дигидропиримидин (XIIa, $C_{13}H_{15}N_3O_3$). К суспензии 0,20 г (0,7 ммоль) σ -комплекса IX и 0,18 г (0,8 ммоль) бензилтриэтиламмонийхлорида в 10 мл сухого бензола прибавляют при перемешивании 0,1 мл (1,6 ммоль) йодистого метила. Через 18 ч осадок отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют. Выход 0,12 г (66%).

3,6-Диметил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (XIIIa, $C_{12}H_{13}N_3O_3$). К раствору 0,12 г (0,46 ммоль) 3,4-дигидропиримидина XIIa в 4 мл метанола прибавляют 0,05 мл концентрированной HCl. Через 4 ч реакционную смесь упаривают досуха, остаток растворяют в хлороформе (30 мл), промывают водой до нейтральной среды, высушивают над $MgSO_4$. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют. ИК спектр (KBr): 3150 (NH), 1687 cm^{-1} ($C=O$).

Аналогично из XIIb получают 1,6-диметил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (XIIIb). Выход 52%. Идентифицируют с образцом, описанным в [16]

Аналогично из Va получают 6-метил-5-нитро-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (VIII). Выход 73%. Идентифицируют с образцом, описанным в [16].

5-(4'-Нитрофенил)аза-6-метил-2-метокси-4-фенилпиримидин (XIV, $C_{18}H_{15}N_5O_3$). К раствору 0,15 г (0,6 ммоль) Va в 3 мл ДМФА прибавляют при перемешивании 0,02 г (0,66 ммоль) 80% суспензии гидроксида натрия. Через 1 ч после полного выделения водорода прибавляют 0,15 г (0,63 ммоль) тетрафторбората 4-нитрофенилдиазония. Реакционную смесь перемешивают 20 ч, выливают в воду (100 мл), экстрагируют хлороформом (200 мл), высушивают над $MgSO_4$. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют.

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; Montreal; Sydney; Tokyo: Acad. Press, 1985. — P. 3.
3. Cho H., Shima K., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Mizuno A., Takeuchi Y. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50. — P. 4227.
4. Atwal K. S., Rovnyak G. C., O'Reilly B. C., Schwartz J. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54. — P. 5898.
5. Atwal K. S., Rovnyak G. C., Kimball S. D., Floyd D. M., Moreland S., Swanson B. N., Gougoutas J. Z., Schwartz J., Smillie K. M., Malley M. F. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 2629.
6. Ханина Е. Л., Силинцев Г. О., Озол Я. Я., Дубур Г. Я., Кименис А. А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1978. — № 10. — С. 72.
7. Витолина Р. О., Кименис А. А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1989. — № 3. — С. 285.
8. Cho H., Ueda M., Shima K., Mizuno A., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Takeuchi Y., Hamaguchi M., Aisaka K., Hudaka T., Kawai M., Takeda M., Ischihara T., Funahashi K., Satoh F., Morita M., Noguchi T. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 2399.

9. Atwal 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.
10. Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E., Floyd D. M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilli B. C. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 806.
11. Завьялов С. И., Куликова Л. Б. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 7. — С. 116.
12. Karpe Ch. O., Roschger P. // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26, N 1. — P. 55.
13. Цуда Н., Мисина Т., Охата М., Араки К., Инуи Д., Накамура Т. Заявка 62-270584 Японии // РЖХ. — 1989. — 3 0 84 П.
14. Цуда Н., Мисина Т., Охата М., Араки К., Накамура Т. Заявка 62-77387 Японии // РЖХ. — 1988. — 14 0 132 П.
15. 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.
16. Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Капран Н. А., Куриленко Л. К. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 388.
17. Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Кравченко С. А., Пироженов В. В. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 12190.
18. Cho H., Iwashita T., Ueda M., Mizuno A., Mizukawa K., Hamaguchi M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1988. — Vol. 110. — P. 4832.
19. Черкасов В. М., Ременников Г. Я., Романенко Е. А. // ХГС. — 1981. — № 6. — С. 823.
20. Ильченко А. Я., Ременников Г. Я., Черкасов В. М. // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1260.
21. Dornow A., Sassenberg W. // Ann. — 1957. — Bd 602. — S. 14.

Институт биоорганической химии и
нефтехимии АН Украины,
Киев 253660

Поступило в редакцию 30.09.93