

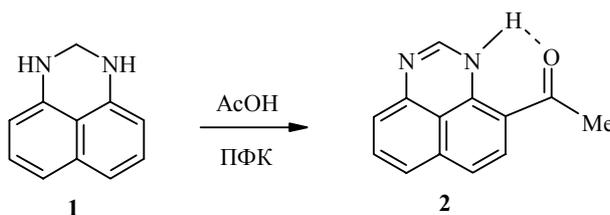
И. В. Боровлев\*, О. П. Демидов

**СИНТЕЗ КЕТОНОВ  
2,3-ДИГИДРОПЕРИМИДИНОВОГО РЯДА**

Кетоны на основе незамещенного 2,3-дигидроперимидина получены селективным восстановлением соответствующих ацилперимидинов; прямое ацилирование 2,3-дигидроперимидина в ПФК сопровождается дегидрированием и приводит к 4(9)-ацилперимидинам. Обсуждены спектральные характеристики полученных соединений.

**Ключевые слова:** боргидрид натрия, 2,3-дигидроперимидин, перимидин, полифосфорная кислота, ацилирование.

Ранее было показано, что электрофильное С-ацилирование карбоновыми кислотами в ПФК характерно не только для перимидинов [1], но и для 1,3-диалкил-2,3-дигидроперимидинов, причем для последних соединений проходит даже в более мягких условиях [2]. Однако кетоны незамещенного 2,3-дигидроперимидина оставались неизвестными. Логично было предположить, что их можно получить аналогично ацилированием 2,3-дигидроперимидина **1**. Однако при попытке ацетилирования этого соединения уксусной кислотой в ПФК при 50 °С единственным продуктом реакции оказался 4(9)-ацетилперимидин (**2**). Поскольку перимидины реагируют в более жестких условиях, можно предположить, что реакция протекает по положению 4 с последующим дегидрированием.

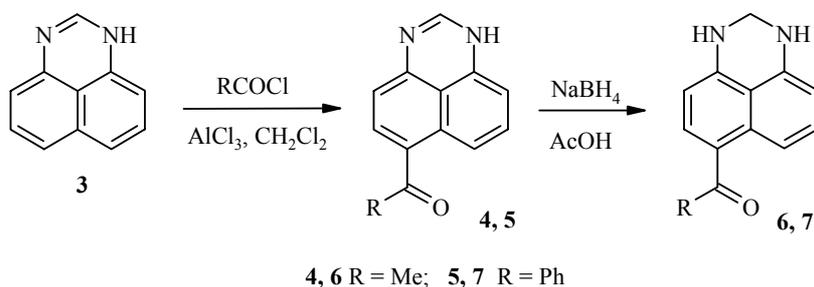


Впрочем, легкость дегидрирования 2,3-дигидроперимидинов без заместителей в положении 2 отмечалась и ранее под действием даже мягких электрофилов [3]. Интересно, что изоэлектронный 2,3-дигидроперимидину 1,8-диаминонафталин не реагирует с кислотами в ПФК при 50 °С, а при 120 °С образует 2-R-4(9)-ацилперимидины [1].

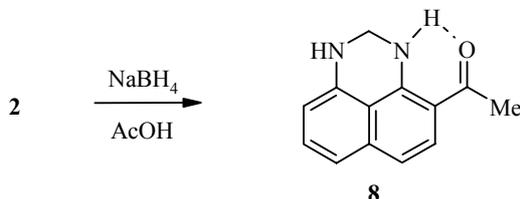
Еще один возможный путь получения 4- и 6-ацилпроизводных 2,3-дигидроперимидина – мягкое восстановление соответствующих ацилперимидинов. Причем, если необходимый для этой цели 4(9)-ацетилперимидин (**2**) мы получали в ПФК [1], то, как выяснилось, 6(7)-ацилперимидины **4** и **5** удобнее синтезировать действием на перимидин **3** хлорангидридами

кислот в дихлорметане в присутствии избытка  $\text{AlCl}_3$ . В этом случае реакция протекает селективно по положению 6(7) перимидина, что исключает необходимость хроматографического разделения 4(9)- и 6(7)-изомеров.

Известно, что  $\text{NaBH}_4$  является удобным восстановителем альдегидов и кетонов до соответствующих спиртов, а также групп  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{NO}_2$  и некоторых других [4–6]. Особенность ацилперимидинов, однако, заключается в том, что в молекуле присутствуют два электрофильных центра: карбонильная группа и *мезо*-углеродный атом гетерокольца. Мы установили, что при восстановлении боргидридом натрия 6(7)-ацетил- (**4**) и 6(7)-бензоилперимидина (**5**) в ледяной уксусной кислоте реакция протекает региоселективно по положению 2. Продуктами реакции оказались соответствующие 6-ацил-2,3-дигидроперимидины **6** и **7**.



Аналогично восстанавливается и 4(9)-ацетилперимидин (**2**), образуя 4-ацетил-2,3-дигидроперимидин (**8**).



Несколько неожиданно, что при этом карбонильная группа не затрагивается, несмотря на значительный избыток  $\text{NaBH}_4$ . Таким образом, исследованная реакция является удобным методом синтеза неизвестных ранее 4- и 6-ацил-2,3-дигидроперимидинов.

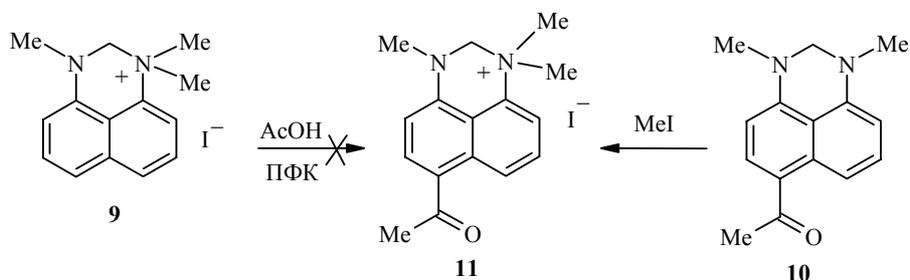
При попытке восстановления ацетилперимидинов **2** и **4** действием  $\text{NaBH}_4$  в спирте реакционная смесь осмолается. По-видимому, в этом случае происходит восстановление карбонильной группы, сопровождающееся дегидратацией, а образующиеся при этом хиноидные соединения полимеризуются. Если возможность дегидратации исключена, например, в случае 6-ацил-1,3-диалкилпроизводных перимидона и 2,3-дигидроперимидина, реакция в спирте протекает нормально по карбонильной группе [7].

Любопытно, что при попытке ввести вторую ацетильную группу в молекулу 4- (**8**) или 6-ацетил-2,3-дигидроперимидина (**6**) действием уксусной кислоты в ПФК при  $120^\circ\text{C}$  мы неизменно выделяли ацетил-

перимидин **2**, т. е. дегидрирование протекает легче, чем повторное ацилирование.

В связи с особенностями ацилирования дигидроперимидинов в ПФК представлялось интересным выяснить, в виде какой частицы – основания или катиона – эти соединения вступают в реакцию. С этой целью мы попытались ввести в реакцию заведомый катион 1,1,3-триметил-2,3-дигидроперимидиния (**9**) [8]. При проведении реакции иодида **9** с уксусной кислотой в ПФК в условиях ацилирования 1,3-диметил-2,3-дигидроперимидина [2] была выделена в виде перхлората лишь исходная соль. Это свидетельствует о том, что в отличие от перимидина [9] 2,3-дигидроперимидины ацилируются только в форме основания.

Ацетилированная соль **11** была получена метилированием 6-ацетил-1,3-диметил-2,3-дигидроперимидина (**10**). Как и в случае 6-нитро-1,3-диметил-2,3-дигидроперимидина [10] (и в отличие от 6-бромпроизводного [11]), кватернизация протекает исключительно по удаленному от ацетильной группы атому азота. Очевидно, это обусловлено –M-эффектом ацетильной группы.



Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **6**, **7** и **11** является смещение сигнала протона Н-7 в слабое поле за счет дезэкранирующего влияния кислорода карбонильной группы (см. экспериментальную часть). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  4-ацетил-2,3-дигидроперимидина (**8**) химические сдвиги сигналов двух неравноценных протонов группы NH отличаются на 3.86 м. д.: смещение в слабое поле одного из них однозначно указывает на наличие внутримолекулярной водородной связи. В ИК спектрах полученных соединений характеристический сигнал карбонильной группы сильно смещен в область низких частот и проявляется при 1633–1630  $\text{cm}^{-1}$ , что свидетельствует о высокой степени сопряжения карбонила с аминогруппой.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Unity-300 (300 МГц), внутренний эталон ТМС; соотнесение сигналов выполнено методом двойного резонанса. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Контроль над ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, растворитель – этилацетат; колоночная хроматография проводилась на силикагеле Chemapol L 40/100.

2,3-Дигидроперимидин **1** и ПФК получены по методикам [12] и [13] соответственно.

Ацетилирование 2,3-дигидроперимидина **1** и его 4- (**8**) и 6-ацетилпроиз-

**водных (6).** Смесь 1 ммоль соответствующего дигидроперимидина и 1.5 ммоль ледяной уксусной кислоты в 4 г ПФК перемешивают 5 ч при 50 °С (для соединения **1**) или 1 ч при 120 °С (для соединений **6** и **8**). После выливания реакционной массы в воду и нейтрализации аммиаком до pH 8, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, измельчают, обрабатывают 5 мл этилацетата, вместе с нерастворившимся осадком хроматографируют на колонке с силикагелем (50 г), элюируют этилацетатом первую фракцию желто-зеленого цвета. После отгонки растворителя получают 4(9)-ацетилперимидин (**2**). Выход 60, 66 и 63% соответственно. ИК спектр полученного соединения идентичен спектру заведомого образца кетона **2** [1].

**Ацилирование перимидина** (общая методика). К суспензии 0.34 г (2 ммоль) перимидина в 5 мл дихлорметана\* при перемешивании и охлаждении холодной водой осторожно добавляют 4 г (30 ммоль)  $AlCl_3$ . Затем добавляют по каплям 0.4 мл (6 ммоль) хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты, поддерживая равномерное кипение, и перемешивают реакционную массу 1 ч при комнатной температуре. К смеси добавляют по каплям 8–10 мл воды, обеспечивая равномерное кипение. Остаток растворителя упаривают, к водной суспензии добавляют раствор аммиака до pH 5–6, осадок отфильтровывают, обрабатывают 50 мл горячего изопропилового спирта с добавлением 1 мл водного раствора аммиака. Не растворившийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают.

**6(7)-Ацетилперимидин (4).** Выход после перекристаллизации из этилацетата 0.395 г (94%). ИК спектр полученного соединения идентичен спектру заведомого образца кетона **4** [1].

**6(7)-Бензоилперимидин (5).** Выход после перекристаллизации из бензола 0.45 г (78%). ИК спектр полученного соединения идентичен спектру заведомого образца кетона **5** [1].

**Восстановление ацилперимидинов** (общая методика). К раствору 5 ммоль ацилперимидина в 10 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании и комнатной температуре в течение 30 мин добавляют порциями 30 ммоль боргидрида натрия, перемешивают еще 30 мин, выливают в 50 мл холодной воды, подщелачивают раствором NaOH до pH 8, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очистку ведут перекристаллизацией из соответствующего растворителя с добавлением небольшого количества силикагеля.

**6-Ацетил-2,3-дигидроперимидин (6).** Выход 78%. Желтые кристаллы с т. пл. 134–135 °С (из бензола). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3320–3233 (NH), 1633 (C=O), 1580 (кольцо). Спектр ЯМР  $^1H$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.56 (3H, с,  $CH_3$ ); 4.56 (2H, уш. с,  $CH_2$ ); 5.89 (1H, уш. с, H-1); 6.50 (1H, д,  $J_{4,5} = 8.1$ , H-4); 6.59 (1H, д. д,  $J_{9,8} = 7.7$ ,  $J_{9,7} = 0.9$ , H-9); 6.64 (1H, уш. с, H-3); 7.27 (1H, д. д,  $J_{8,9} = 7.7$ ,  $J_{8,7} = 8.5$ , H-8); 8.00 (1H, д,  $J_{5,4} = 8.1$ , H-5); 8.57 (1H, д. д,  $J_{7,8} = 8.5$ ,  $J_{7,9} = 0.9$ , H-7). Найдено, %: C 73.37; H 5.55; N 13.06.  $C_{13}H_{12}N_2O$ . Вычислено, %: C 73.57; H 5.70; N 13.20.

**6-Бензоил-2,3-дигидроперимидин (7).** Выход 83%. Желтые кристаллы с т. пл. 130–131 °С (из бензола с гексаном). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3320–3247 (NH), 1633 (C=O), 1580 (кольцо). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.10 (1H, уш. с, H-1); 4.55 (2H, с,  $CH_2$ ); 4.95 (1H, уш. с, H-3); 6.41 (2H, м, H-4,9); 6.60 (1H, д,  $J_{5,4} = 7.2$ , H-5); 7.30–7.55 (4H, м, H-8, *m*- и *p*-H  $C_6H_5$ ); 7.78 (2H, уш. д, *o*-H  $C_6H_5$ ); 7.99 (1H, д,  $J_{7,8} = 8.6$ , H-7). Найдено, %: C 78.97; H 5.15; N 10.36.  $C_{18}H_{14}N_2O$ . Вычислено, %: C 78.81; H 5.14; N 10.21.

\* При использовании более высококипящих растворителей реакция протекает менее селективно.

**4-Ацетил-2,3-дигидроперимидин (8).** Выход 83%. Бледно-желтые кристаллы с т. пл. 143–144 °С (из бензола с гексаном). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3273 (NH), 1630

(C=O), 1607, 1567 (кольцо). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.53 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.70 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 6.11 (1H, уш. с, H-1); 6.59 (1H, д. д,  $J_{9,8} = 7.7$ ,  $J_{9,7} = 0.9$ , H-9); 6.89 (1H, д,  $J_{6,5} = 9.00$ , H-6); 7.01 (1H, д. д,  $J_{7,8} = 8.1$ ,  $J_{7,9} = 0.9$ , H-7); 7.32 (1H, д. д,  $J_{8,9} = 7.7$ ,  $J_{8,7} = 8.1$ , H-8); 7.64 (1H, д,  $J_{5,6} = 9.00$ , H-5); 9.79 (1H, уш. с, H-3). Найдено, %: C 73.28; H 5.85; N 13.42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.57; H 5.70; N 13.20.

**Попытка ацетилирования иодида 1,1,3-триметил-2,3-дигидроперимидиния (9).** Смесь 0.4 г (1.2 ммоль) иодида **9**, 0.11 г (1.8 ммоль) уксусной кислоты и 5 г ПФК перемешивают 5 ч при 45–50 °С, выливают в воду. К полученному раствору добавляют 3 мл 60% хлорной кислоты, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход перхлората 1,1,3-триметил-2,3-дигидроперимидиния 0.24 г (64%). Бесцветные кристаллы с т. пл. 212–213 °С (из воды). Соединение получают также при обработке иодида **9** в воде хлорной кислотой (выход 88%).

**Иодид 6-ацетил-1,1,3-триметил-2,3-дигидроперимидиния (11).** Смесь 0.24 г (1 ммоль) 6-ацетил-1,3-диметил-2,3-дигидроперимидина (**10**), 0.19 мл (3 ммоль) иодистого метила и 5 мл спирта кипятят 3 ч, растворитель упаривают до помутнения раствора, выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, сушат. Выход 0.27 г (73%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 169–170 °С (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 3.31 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 3.63 (6H, с, 1-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 5.20 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.05 (1H, д,  $J_{4,5} = 8.4$ , H-4); 7.78 (1H, д. д,  $J_{8,9} = 7.8$ ,  $J_{8,7} = 8.8$ , H-8); 8.12 (1H, д,  $J_{9,8} = 7.8$ , H-9); 8.34 (1H, д,  $J_{5,4} = 8.4$ , H-5); 9.18 (1H, д,  $J_{7,8} = 8.8$ , H-7). Найдено, %: C 50.50; H 4.94; N 7.06.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 50.28; H 5.01; N 7.33.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ф. Пожарский, И. В. Боровлев, И. С. Кашпаров, *XГС*, 543 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 480 (1975)].
2. И. В. Боровлев, А. Ф. Пожарский, *XГС*, 1688 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1427 (1975)].
3. А. Ф. Пожарский, А. Н. Суслов, В. А. Катаев, *ДАН*, **234**, 841 (1977).
4. R. E. Lyle, P. S. Anderson, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **6**, 45 (1996).
5. Н. Н. Мальцева, В. С. Хаин, *Борогидрид натрия*, Химия, Москва, 1985.
6. G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 395 (1998).
7. О. В. Виноградова, Е. А. Филатова, Н. В. Висторобский, А. Ф. Пожарский, И. В. Боровлев, Э. А. Старикова, *ЖОрХ*, **42**, 355 (2006).
8. В. И. Соколов, А. Ф. Пожарский, И. С. Кашпаров, А. Г. Иванов, Б. И. Ардашев, *XГС*, 558 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 485 (1974)].
9. И. В. Боровлев, А. Ф. Пожарский, В. Н. Королева, *XГС*, 1692 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1430 (1975)].
10. В. А. Озерянский, Дис. докт. хим. наук, Ростов-на-Дону, 2006.
11. Н. В. Висторобский, А. Ф. Пожарский, *ЖОрХ*, **32**, 71 (1996).
12. А. Ф. Пожарский, Н. М. Старшиков, *XГС*, 1418 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 1156 (1978)].
13. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).

Ставропольский государственный университет,  
Ставрополь 355009, Россия  
e-mail: k-biochem-gcs@stavsru

Поступило 21.03.2008