

УДК 547.854*793.1.04

Г. Я. Ременников, С. А. Кравченко, Н. А. Капран, В. В. Пироженко

БРОМИРОВАНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-МЕТИЛ-5-НИТРО-4-ФЕНИЛ-1,4-ДИ- И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ

Установлено, что при бромировании 6-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов образуются моно- и дибромметильные производные, а также гексагидропиримидины. Взаимодействие 6-метил-5-нитро-1,4-дигидропиримидина с бромом в аналогичных условиях приводит к продуктам ароматизации.

Интерес к 4-арил-5-нитро-1,4-дигидропиримидинам и их производным обусловлен прежде всего тем, что они проявляют свойства модуляторов клеточного кальция биологических мембран [1 — 3]. Ранее нами изучены химические превращения этих соединений под действием некоторых электрофильных реагентов [4, 5]. Настоящая работа посвящена исследованию бромирования 6-метил-5-нитро-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (I а—в) и 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидина (II). В литературе описано взаимодействие наиболее близкого аналога соединений I а—в — 4,6-дифенил-5-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина с бромом в уксусной кислоте [6], в результате которого происходит ароматизация пиримидинового цикла по механизму “бромирования-дегидробромирования”.

Бромирование 5-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (I а—в) элементарным бромом проходит в мягких условиях (хлороформ, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) и при соотношении тетрагидропиримидина и брома 1:1 или 1:2 затрагивает только метильную

группу в положении 6 пиримидинового цикла. При этом получены смеси соответствующих моно- и дибромметильных производных (III а—в, IV а—в) (табл. 1). В обоих случаях тетрагидропиримидиновый фрагмент остается неизменным.

В спектре ПМР соединения III а (табл. 2) сигнал метиленовой группы проявляется в виде характерных сигналов АВ системы в области 4.63

Т а б л и ц а 2

Характеристики соединений III — V

Соединение	$T_{пл},\text{ }^{\circ}\text{C}$ (этанол)	Спектр ПМР, δ , м.д. (КССВ, J, Гц)*					
		$N_{(1)}\text{-H}$	$N_{(3)}\text{-H}$	$C_{(4)}\text{H}$	CH	CH_2	Другие сигналы
IIIa	143— 144	8.94	6.10	5.74д (2.7)	—	4.63д (1.3)	—
IIIб	130— 132	—	6.35 ш.с	5.76д (3.6)	—	4.75д	3.44с (NCH_3)
IIIв	117— 119	—	—	5.61с	—	4.75д	2.95с ($\text{N}_{(1)}\text{CH}_3$), 3.49с ($\text{N}_{(3)}\text{CH}_3$)
IVa	158— 159	8.85 ш.с	5.81д (2.8)	5.61д (2.8)	7.90с	—	—
IVб	147— 149	—	6.17д (3.6)	5.77д (3.6)	8.17с	—	3.74с (NCH_3)
IVв	масло	—	—	5.62с	8.21с	—	2.97с ($\text{N}_{(1)}\text{CH}_3$), 3.77с ($\text{N}_{(3)}\text{CH}_3$)
Va	184— 185	7.77с	9.63	4.73кв (10.0)	5.76кв (3.4)	—	—
Vб	177— 178	—	6.18д (5.4)	5.53кв (5.1)	5.78кв (3.0)	—	3.33с (NCH_3)
Vв	152— 153	—	—	5.29д (3.0)	5.74д (2.1)	—	2.94с ($\text{N}_{(1)}\text{CH}_3$), 3.36с ($\text{N}_{(3)}\text{CH}_3$)

* Сигналы ароматических протонов резонируют в области 6.92 — 7.54 м.д.

Т а б л и ц а 1

Выход бромированных соединений III — V (%)

Субстрат	Соотношение субстрат : Br (в молях)	IIIa	IIIб	IIIв	IVa	IVб	IVв	Va	Vб	Vв
Ia	1 : 1	54	—	—	27	—	—	—	—	—
	1 : 2	22	—	—	37	—	—	—	—	—
	1 : 4	—	—	—	5	—	—	62	—	—
Iб	1 : 1	—	60	—	—	11	—	—	—	—
	1 : 2	—	41	—	—	53	—	—	—	—
	1 : 4	—	—	—	—	8	—	—	73	—
Iв	1 : 1	—	—	82	—	—	12	—	—	—
	1 : 2	—	—	50	—	—	23	—	—	—
	1 : 4	—	—	—	—	—	13	—	—	78

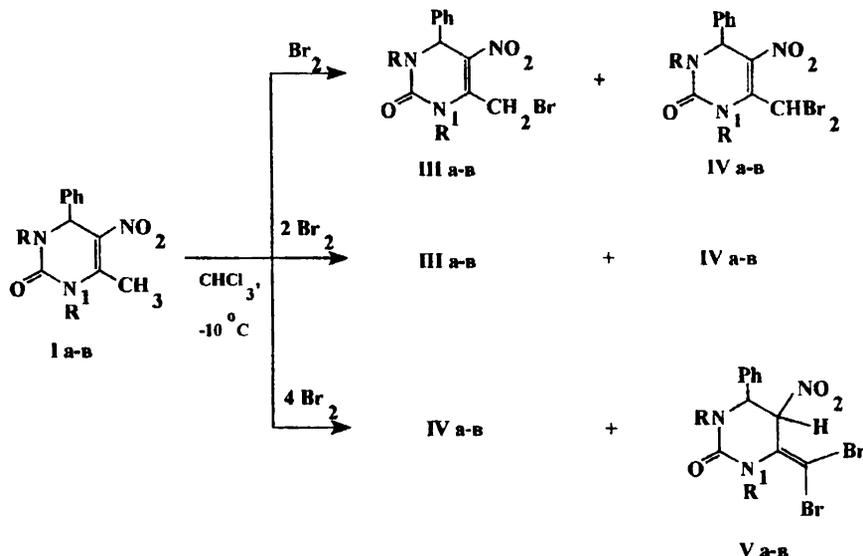


Схема 1

м.д. ($J = 11.3$ Гц). В соединениях III б,в метиленовые протоны бромметильной группы также являются магнитнонеэквивалентными, однако из-за наличия двух заместителей в положениях 1 и 5 пиримидинового цикла, препятствующих свободному вращению вокруг С—С связи, они проявляются в виде двух уширенных сигналов при 4.75 м.д. В спектрах ПМР соединений IV а—в сигнал метинового протона дибромметильной группы находится в области 7.9 — 8.21 м.д. (табл. 2).

Иначе происходит бромирование соединений I а—в четырехкратным избытком брома. В этом случае наряду с дибромметильными производными получены гексагидропиримидины V а—в (табл. 1, схема 1).

На схеме 2 представлен возможный механизм образования производных пиримидина с экзоциклической двойной связью. На первой стадии, очевидно, происходит присоединение бромистого водорода к активированной нитрогруппой двойной связи $C_{(5)} = C_{(6)}$ тетрагидропиримидинового цикла соединений IV а—в. Образующиеся при этом гексагидропиримидины VI а—в, содержащие подвижный атом галогена в положении 6 пиримидинового цикла, на следующей стадии, очевидно, в результате отщепления HBr (элиминирование протекает с участием атомов водорода дибромметильной группы и брома геминального узла), превращаются в гексагидропиримидины V а—в (схема 2).

В спектрах ПМР соединений V а,б (табл. 2) сигналы метиновых протонов в положениях 4 и 5 пиримидинового цикла проявляются в виде характерных сигналов АВХ системы в области

4.73 — 5.53 и 5.76 — 5.78 м.д. В соединении V в соответствующие протоны образуют АВ систему и резонируют в спектре ПМР в той же области. Величины химических сдвигов сигналов $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$ в спектрах ЯМР ^{13}C соединений V а—б (см. экспериментальную часть) подтверждают sp^3 -гибридизацию этих атомов углерода. Величины химических сдвигов атомов углерода экзоциклической двойной связи существенно различны. Так, если для атома $C_{(6)}$ характерна область 135 — 136.5 м.д., то сигнал экзоциклического атома углерода проявляется в достаточно сильном поле в области 75 — 85 м.д., что находится в соответствии с большой молекулярной массой атомов брома ("эффект тяжелого атома" [8]).

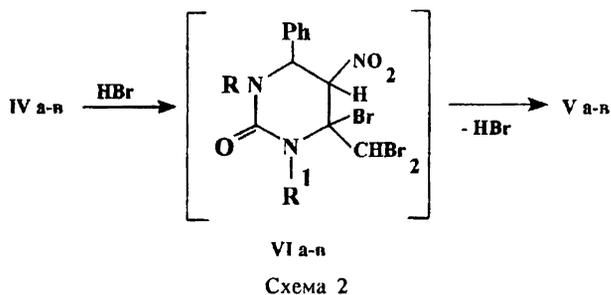


Схема 2

При взаимодействии 5-нитро-1,4-дигидропиримидина II с бромом в аналогичных условиях нами был выделен 5-нитропиримидин VII (схема 3).

Очевидно, что в этом случае ароматизация дигидропиримидинового кольца происходит по механизму "бромирования-дегидробромирования" [6].

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
	C	H	N	Br		C	H	N	Br
IIIa	42.2	—	13.2	25.4	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₃ O ₃	42.3	3.2	13.5	25.6
б	44.5	4.1	12.8	24.5	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₃	44.2	3.7	12.8	24.5
в	45.8	4.1	12.4	23.5	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	45.9	4.1	12.3	23.5
IVa	33.6	2.4	10.4	40.5	C ₁₁ H ₉ Br ₂ N ₃ O ₃	33.8	2.3	10.7	40.9
б	35.6	2.7	10.3	39.1	C ₁₂ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O ₃	35.5	3.0	10.4	39.4
в	37.3	3.1	—	38.1	C ₁₃ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₃	37.2	3.1	10.0	38.2
Va	33.5	2.4	10.8	40.5	C ₁₁ H ₉ Br ₂ N ₃ O ₃	33.8	2.3	10.7	40.9
б	35.8	3.0	10.3	39.6	C ₁₂ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O ₃	35.5	3.0	10.4	39.4
в	37.5	3.1	10.1	38.2	C ₁₃ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₃	37.2	3.1	10.0	38.2

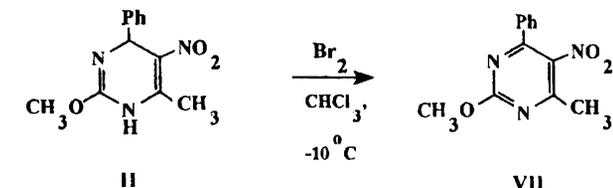


Схема 3

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре "VXR-300" в растворах CDCl₃ и DMSO-D₆, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей хлороформ—метанол, 50:1 (проявление в УФ-свете). Тетрагидропириимидины I а,б и дигидропириимидин II получены по методикам [4] и [5] соответственно.

1,3,6-Триметил-5-нитро-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропириимидин (Iв). К раствору, содержащему 0.98 мл (9.7 ммоль) бензальдегида, 1.0 г (9.7 ммоль) нитроацетона и 1.71 г (19.4 ммоль) N,N'-диметилмочевины в 20 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.5 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 6 ч. Выделившийся осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.2 г (48 %). Т. пл. 131 — 132 °С. Спектр ПМР (CDCl₃), δ, м.д.: 2.65 (с, 3H, C₍₆₎-CH₃), 2.96 (с, 3H, N₍₃₎-CH₃), 3.37 (с, 3H, N₍₁₎-CH₃), 5.66 (с, C₍₄₎-H). Найдено, %: С 59.9; Н 6.1; N 15.9. C₁₃H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 59.6; Н 6.1; N 16.0.

Общий метод бромирования 6-метил-5-нитро-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропириимидинол. К раствору (или суспензии) 1.0 ммоль соответствующего 5-нитротетрагидропириимидина в 30 мл сухого, свободного от этанола хлороформа, при температуре -10 °С прибавляли по каплям раствор 1.0 ммоль (или 2.0 ммоль, или 4.0 ммоль) брома в 20 мл хлороформа в течение 20 мин. Затем охлаждающую смесь отставляли, реакционную массу выдерживали в течение 20 ч, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiO₂, элюент — хлороформ).

6-Дибромметил-5-нитро-2-оксо-4-фенилгексагидропириимидин (Va). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-D₆), δ, м.д.: 152.73 (CO); 136.52 (C=); 127.47—132.13 (C₆H₅); 56.49 (CHC₆H₅); 74.16 (CBr₂); 85.71 (CHNO₂).

6-Дибромметил-1-метил-5-нитро-2-оксо-4-фенилгексагидропириимидин (Vб). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-D₆), δ, м.д.: 153.10 (CO); 136.21 (C=); 125.96—133.22 (C₆H₅); 56.03 (CHC₆H₅); 87.70 (CBr₂); 84.52 (CHNO₂); 37.14 (NCH₃).

В аналогичных условиях проведено взаимодействие эквимольных количеств 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропириимидина (II) и брома. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiO₂, элюент — хлороформ). Из верхней зоны элюировали 6-метил-2-метокси-5-нитро-4-фенилпириимидин (VII). Выход 65 %. Т_{пл} = 151—153 °С (по данным [7] 151—153 °С).

РЕЗЮМЕ. Встановлено, що при бромованні 6-метил-5-нітро-1,2,3,4-тетрагідропіриимідинів утворюються моно- та дибромметильні похідні, а також гексагідропіриимідини. Взаємодія 6-метил-5-нітро-1,4-дигідропіриимідинів з бромом в аналогічних умовах призводить до продуктів ароматизації.

SUMMARY. The formation of mono- and dibromomethyl-derivatives as well as hexahydropyrimidines by bromination of 6-methyl-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines has been established. The interaction of 6-methyl-5-nitro-1,4-dihydropyrimidines with bromine in the same conditions leads to aromatization.

1. Ременников Г. Я., Шаваран С. С., Куриленко Л. К. и др. // Хим.-фарм. журн. -1991. -№ 3. -С. 35.
2. Ременников Г. Я., Шаваран С. С., Болдырев И.В. и др. // Там же. -1994. -№ 5. -С. 25.
3. Ременников Г. Я., Шаваран С. С., Мохорт Н. А. и др. // Синтез физиологически активных веществ. -1993. -Вып. 25. -С. 69.
4. Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Капран Н. А., Куриленко Л. К. // Химия гетероцикл. соединений. -1993. -№ 3. -С. 388.

5. Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Кравченко С. А., Пироженко В. В. // Там же. -1993. -№ 10. -С. 1398.
6. Мамаев В. П., Дубовенко З. Д. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. -1972. -№ 3. -С. 101.

7. Ременников Г. Я., Болдырев И. В., Кравченко С. А., Пироженко В. В. // Там же. -1993. -№ 9. -С. 1290.
8. Breitmaier E., Voelter W. // Carbon - 13 NMR Spectroscopy. -New York: VCH, 1987. -P. 200.

Інститут біоорганічної хімії і нефтехімії
НАН України, Київ

Поступила 29.01.99

УДК 547.835

М. В. Мельник

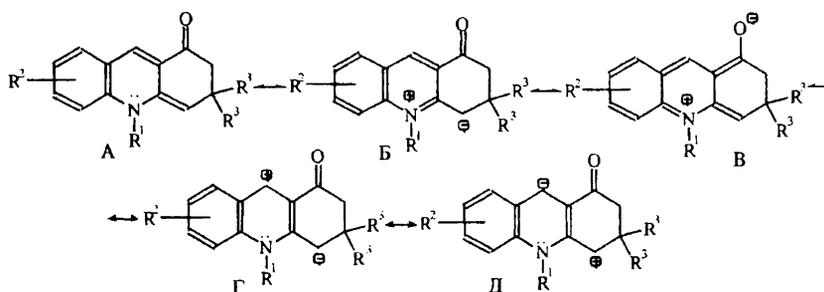
ЕЛЕКТРОННА БУДОВА АНГІДРООСНОВ СОЛЕЙ ОКСОТЕТРАГІДРОАКРИДИНІЇ

Методом МО ЛКАО в наближенні Хюккеля проведено теоретичні розрахунки впливу різних груп на параметри ангідрооснов, одержаних при дії на четвертинні солі оксотетрагідроакридинію неорганічних основ. Розраховано електронні заряди на окремих атомах і фрагментах основ, порядки π -зв'язків у нормальному та збудженому станах. Пояснено причину їх забарвлення і виявлено діапазон переходу забарвлення при рН 8.3 — 10.7.

При дії водних розчинів лугів на водні розчини четвертинних солей оксотетрагідроакридинію (ОТГА) та оксотетрагідробензоакридинію (ОТГБА) [1—3] утворюються не розчинні у воді сполуки, які в неполярних та полярних органічних розчинниках утворюють

розглядати як циклічні мероціаніни, вони не володіють сольватохромними властивостями.

В рамках методу валентних структур (ВС) будова ангідрооснов може бути представлена одною неполярною (А) та чотирма полярними (Б—Д) граничними структурами:



яскраво забарвлені розчини — червоні у випадку ОТГА та сині у випадку ОТГБА. Одержані “ангідрооснови” являють собою досить стабільні сполуки як у твердому стані, так і в розчинах. Визначення молекулярної маси основ криоскопічним методом у бензолі показало, що одержані ангідрооснови є мономерними на відміну від ангідрооснов солей хіналідинію та лепідинію, яким приписують димерну структуру [4]. Перетворення четвертинних солей в ангідрооснови є повністю зворотним — при підкисленні розчинів останніх яскраве забарвлення зникає і утворюються четвертинні солі ОТГА та ОТГБА. Константи ангідрооснов, результати аналізів, електронні спектри та pK_a описані раніше [5]. Хоча вказані ангідрооснови можна

Для більш детального вивчення електронної будови отриманих ангідрооснов було застосовано метод МО ЛКАО в наближенні Хюккеля.

Результати цих вчислень представлені в табл. 1, 2. Нумерація модельних структур ангідрооснов відповідає нумерації четвертинних солей ОТГА і ОТГБА, описаних раніше [1], з додаванням букви а.

У табл. 1 представлені π -заряди на атомах азоту, кисню та α -метиновій групі. Порівняння позитивного заряду на азоті ангідрооснов з таким же зарядом у катіонах [1] вказує на значне їх пониження в перших, яке дещо збільшується при збудженні, але не досягає значень у катіонів. Негативний заряд q_0 ангідрооснов в основному стані більший в три рази в порівнянні з такою величиною катіонів [1]; збільшується в збудженні