

И. В. Боровлев, А. Ф. Пожарский^а, Е. А. Филагова^а

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПЛЕЙАДИЕНА

72*. СУЛЬФОНЫ ПЕРИМИДИНА И 2,3-ДИГИДРОПЕРИМИДИНА:
СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА

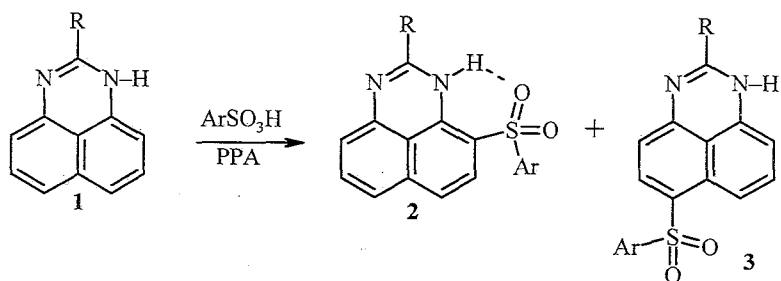
Осуществлено аренсульфонирование перимидинов в среде ПФК, протекающее по положениям 6(7) и 4(9). Восстановлением получены первые представители сульфонов 2,3-дигидроперимидина. Проведен сравнительный анализ спектров ЯМР ¹H аренсульфонил- и ацилперимидинов, а также их аннулярной прототропной таутомерии.

Ключевые слова: перимидин, сульфоны, аннулярная прототропия

Синтез не известных ранее сульфонов перимидинового ряда мы предприняли в связи с обнаруженной недавно медленной в шкале времени ЯМР аннулярной прототропией 6(7)-формил- и 6(7)-ацетил-2-трифторметилперимидинов [2]. В спектрах ЯМР ¹H этих соединений в неполярных растворителях при комнатной температуре и даже при нагревании наблюдаются сигналы обоих NH-таутомеров, тогда как в полярных растворителях присутствуют только усредненные сигналы, что свидетельствует о большой скорости их взаимопревращений. На наш взгляд, затрудненная таутомерия обусловлена совместным электроноакцепторным эффектом группы 2-CF₃ и карбонила, сильно понижающих основность пиридинового атома азота. Мы предположили, что для 6(7)-сульфонильных производных 2-трифторметилперимидина (а, возможно, и самого перимидина) замедление прототропии должно быть еще более характерно, так как электроноакцепторность, например, группы 4-MeC₆H₄SO₂ ($\sigma_p = 0.67$) значительно выше, чем группы CHO ($\sigma_p = 0.22$).

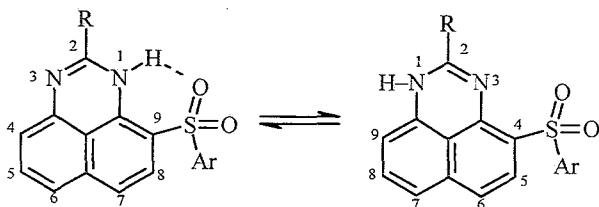
Поскольку перимидины легко вступают в реакции электрофильного замещения [3], для синтеза сульфонов мы избрали метод прямого аренсульфонирования в среде ПФК [4]. В отличие от ацилирования [5, 6] реакция перимидина (**1a**) и 2-трифторметилперимидина (**1b**) с аренсульфоновыми кислотами или их солями в среде ПФК протекает в более жестких условиях: она начинается выше 120 °С. Мы проводили ее с 1,5-молярным избытком сульфокислот в течение 1 ч при 140–145 °С. В результате реакции образуется смесь соответствующих изомерных 4(9)- и 6(7)-аренсульфонилпроизводных перимидинов **2** и **3**, соответственно, с преобладанием последних. При повышении температуры реакции наблюдается осмоление, которое при 200–210 °С становится полным.

* Сообщение 71 см. [1].



1 a R = H, b R = CF₃, 2, 3 a R = H, Ar = 4-MeC₆H₄, b R = H, Ar = 2-napthyl,
c R = CF₃, Ar = 4-MeC₆H₄

Разделение сульфонов **2** и **3** основано на их различной хроматографической подвижности: 4(9)-изомеры, как и 4(9)-ацилперимидины, более подвижны за счет внутримолекулярной водородной связи и в малополярных растворителях существуют практически как 9-таутомеры. Об этом свидетельствует, например, спектр ЯМР ¹H соединения **2a**: сильно уширенный сигнал протона NH в CDCl₃ находится в области слабого поля (δ = 10.3 м. д.) (таблица). Об отсутствии быстрой таутомерии говорят и четкие (узкие) сигналы ароматических протонов. Поскольку, однако, сульфоны образуют менее прочные водородные связи по сравнению с сульфоксидами [7], в спектрах соединений **2** в ДМСО-d₆ можно было ожидать усреднения сигналов вследствие быстрых в шкале времени ЯМР таутомерных переходов:



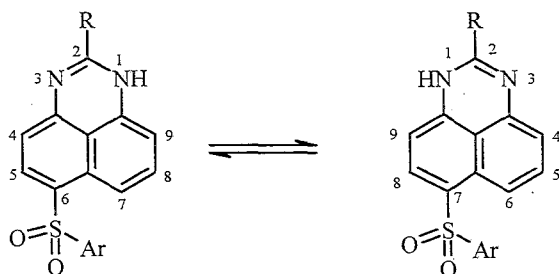
В действительности такое усреднение проявляется лишь в небольшом уширении сигнала протона в положении 4(9), что, возможно, связано со значительным смещением равновесия в сторону 9-таутомера даже в отсутствие ВВС.

В кратком сообщении [8] мы уже отмечали, что в неполярных растворителях (CDCl₃, CDCl₂CDCl₂) спектр ЯМР ¹H сульфона **3c** представляет собой хорошо разрешенную систему сигналов двух таутомеров. Как и в случае 6(7)-формил(ацетил)-аналогов [2], в равновесии преобладает более основной 7-таутомер (64:36 в CDCl₂CDCl₂), причем картина спектра практически не меняется при нагревании раствора до 120 °С. При добавлении капли воды или в растворе ДМСО-d₆ наблюдается коалесценция сигналов уже при комнатной температуре.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2-5

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д., J (Гц)								NH, уш. с	Ar
		2-Н	4-Н	9-Н	5-Н	8-Н	6-Н	7-Н			
2a	CDCl_3	7.5 (с)	7.2 (д, д, $J=8.2$)	—	7.5 (д, д, $J=8.2, J=7.2$)	7.3 (м)	7.1 (д, д, $J=7.2$)	7.0 (д, $J=9.3$)	10.3	2.4 (с, CH_3); 7.3 (м, 3'- и 5'-Н); 7.8 (д, $J=8.3$, 2'- и 6'-Н)	
3a	CDCl_3	7.4 (с)	6.5 (уш. д, $J=8.3$)	6.7 (уш. д, $J=7.7$)	8.2 (д, $J=8.3$)	7.3 (д, д, $J=8.8,$ $J=7.7$)	—	7.8 (д, $J=8.8$)	—	2.4 (с, CH_3); 7.2 (д, $J=8.3$, 3'- и 5'-Н); 7.8 (д, $J=8.3$, 2'- и 6'-Н)	
	$\text{Me}_2\text{CO-d}_6$	7.6 (с)	6.6 (уш. с)	6.8 (уш. с)	8.2 (д, $J=8.3$)	7.3-7.4 (м)	—	7.8 (д, $J=8.8$)	—	2.4 (с, CH_3); 7.3-7.4 (м, 3'- и 5'-Н); 7.8 (д, $J=8.8$, 2'- и 6'-Н)	
2b	DMCO-d_6	7.7 (с)	6.7 (уш. с)	—	7.4 (д, д, $J=8.3, J=7.7$)	7.7 (м)	7.2 (д, $J=8.3$)	7.2 (д, $J=8.2$)	—	7.7 (м, 6'-Н); 7.9-8.1 (м (3'-, 4'-, 7'-, 8'-Н); 8.1 (д, $J=7.7$, 5'-Н); 8.7 (с, 1'-Н)	
3b	DMCO-d_6	7.6 (с)	6.6 (уш. д, $J=8.3$)	6.7 (уш. д, $J=7.2$)	8.2 (д, $J=8.3$)	7.3 (д, д, $J=7.2,$ $J=8.3$)	—	7.6-7.8 (м)	11.3	7.6-7.8 (м, 3'-, 6'-, 7'-Н); 8.0 (д, $J=8.8$, 4'-Н); 8.2 (уш. д, $J=8.3$, 5'-Н); 8.7 (с, 1'-Н)	
2c	DMCO-d_6	—	6.8 (уш. д, $J=7.7$)	—	7.4 (д, д, $J=7.7, J=7.7$)	7.8 (д, $J=8.3$)	7.3 (м)	7.3 (м)	12.3	2.4 (с, CH_3); 7.3 (м, 3'- и 5'-Н); 7.9 (д, $J=8.3$, 2'- и 6'-Н)	

3c	DMCO-d ₆	-	6.8 (д, J = 8.3)	6.9 (д, J = 7.7)	8.1 (д, J = 8.3)	7.4 (д, д, J = 7.7, J = 8.8)	-	7.8 (д, J = 8.8)	12.2	2.3 (с, CH ₃); 7.4 (д, J = 8.3, 3'-,5'-H); 7.8 (д, J = 8.3, 2'- и 6'-H)
3c (7-гау- томер)	CDCl ₂ CDCl ₂	-	7.1 (д, д, J = 7.5)	6.4 (д, J = 8.1)	7.4 (д, д, J = 7.5, J = 8.7)	8.1 (д, J = 8.1)	7.9 (д, д, J = 8.7)	-	8.5	2.3 с (CH ₃), 7.2 (д, J = 8.1, 3'-,5'-H), 7.7 (д, J = 8.1, 2'- и 6'-H)
3c (6-гау- томер)	CDCl ₂ CDCl ₂	-	7.0 (д, J = 8.1)	6.5 (д, д, J = 7.3)	8.2 (д, J = 8.0)	7.3 (д, д, J = 7.3, J = 8.9)	-	7.8 (д, д, J = 8.9)	8.4	2.3 с (CH ₃), 7.2 (д, J = 8.1, 3'-,5'-H), 7.7 (д, J = 8.1, 2'- и 6'-H)
4	CDCl ₃	4.6 уш. с	-	6.6 (д, J = 7.7)	7.6 (д, J = 9.4)	7.3 (д, д, J = 7.7, J = 7.7)	7.1 (д, J = 9.4)	7.1 (д, J = 7.7)	7.5, 7.8	2.4 с (CH ₃), 7.3 (д, J = 8.3, 3'-,5'-H), 7.8 (д, J = 8.3, 2'- и 6'-H)
	DMCO-d ₆	4.5 (д, д, J = 2.2, J = 1.7)	-	6.6 (д, J = 7.7)	7.3 (д, д, J = 7.7, J = 8.3)	7.5 (д, J = 8.8)	7.0 (д, J = 8.3)	7.0 (д, J = 8.8)	6.7, 7.4	2.3 с (CH ₃), 7.4 (д, J = 8.3, 3'-,5'-H), 7.8 (д, J = 8.3, 2'- и 6'-H)
5	DMCO-d ₆	4.4 (д, д, J = 2.0, J = 2.0)	6.5 (д, J = 8.3)	6.5 (д, J = 7.7)	8.1 (д, J = 8.3)	7.2 (д, д, J = 7.7, J = 8.3)	-	7.5 (д, J = 8.3)	6.8, 7.6	2.3 с (CH ₃), 7.3 (д, J = 8.3, 3'-,5'-H), 7.7 (д, J = 8.3, 2'- и 6'-H)



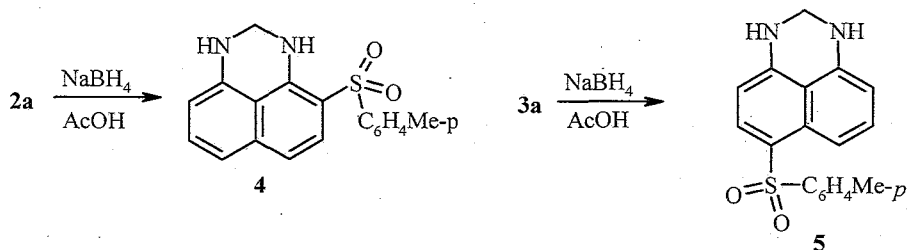
Напротив, спектры ЯМР ^1H сульфонов **3a,b** свидетельствуют об относительно быстрой прототропной таутомерии, причем и в полярном ДМСО- d_6 , и в малополярном CDCl_3 . Наиболее чувствительные в подобных случаях протоны в положениях 4 и 9 проявляются в виде сильно уширенных дублетов. Таким образом, действия одного акцепторного заместителя в положении 6(7) или в положении 2 перимидина недостаточно для существования медленной в шкале времени ЯМР аннулярной прототропии.

Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H 6(7)-аренсульфонилперимидинов является то, что наиболее слабополюсными оказались не *перипротон*ы, как это имеет место в случае 6(7)-ацилперимидинов [5, 6], а протоны, находящиеся в *орто*-положении к группе ArSO_2 . На наш взгляд, это объясняется различием в пространственном строении сульфонильной и карбонильной групп. Уменьшение угла C-S-O в сравнении с углом C-C-O карбонила способствует более эффективной передаче анизотропного влияния связи S=O через пяти-, а не шестичленное кольцо. Доказательство существенного вклада анизотропии связи SO в слабополюсный сдвиг соседних ароматических протонов мы нашли, сравнивая спектры изомеров **2** и **3**. В самом деле, единственный *орто*-протон по отношению к сульфонильной группе (включая и протоны арильных групп), чье смещение в слабое поле существенно меньше (на ~ 0.5 м. д.), это протон в положении 8 сульфона **2a** в CDCl_3 . Причина в том, что вследствие конформационной закреплённости группы SO_2 за счет ВВС он не попадает в конус анизотропии связи S=O . При переходе к полярному ДМСО этот эффект исчезает.

В ИК спектрах сульфонов **2** и **3** валентные колебания группы SO_2 проявляются при 1315–1305 и 1090–1105 cm^{-1} .

Попытка провести внутримолекулярную перегруппировку Смайlsa [9] кипячением 4(9)-*n*-толуолсульфонилперимидина (**2a**) в водно-спиртовой щелочи не увенчалась успехом. По-видимому, это результат как малой нуклеофильности *N*-аниона, так и недостаточной электрофильности арильного радикала. Не удалось нам получить алкилперимидинилсульфоны действием на перимидин бензил- и этансульфоновой кислоты (применялись их натриевые соли) в среде ПФК, поскольку наблюдалось разложение сульфокислот с выделением SO_2 . При действии на перимидин в тех же условиях *n*-толуолсульфиновой кислоты было выделено лишь олигомерное кристаллическое вещество красного цвета.

Как и в случае ацилперимидинов [10], при действии борогидрида натрия в ледяной уксусной кислоте на соединения **2a** и **3a** восстановлению подвергается связь C=N гетерокольца и образуются 4- и 6-*n*-толуолсульфонил-2,3-дигидроперимидины **4** и **5** соответственно.



Из спектров ЯМР ^1H сульфонов **4** и **5** в ДМСО- d_6 (таблица) следует, что химический обмен протонов NH замедляется настолько, что наблюдается спин-спиновое взаимодействие протонов группы CH_2 с двумя протонами NH (δ 1.7–2.0 Гц). В отличие от исходного **2a** в соединении **4** внутримолекулярная водородная связь является относительно слабой (δ_{NH} 7.5 и 7.8 м. д. в CDCl_3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Соотнесение сигналов производилось с помощью метода двойного резонанса. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254, колоночную хроматографию проводили на силикагеле фирмы Chemapol L 40/100.

Общая методика аренсульфонирования перимидинов. Смесь 4 ммоль перимидина или 2-трифторметилперимидина, 6 ммоль моногидрата *n*-толуолсульфокислоты или натриевой соли β -нафталинсульфокислоты и 8–10 г ПФК (содержание P_2O_5 82%) нагревают до 140–145 °С и при интенсивном перемешивании выдерживают при этой температуре 1 ч. По охлаждении до 80–85 °С реакционную смесь выливают тонкой струей в 100 мл интенсивно перемешиваемой холодной воды, подщелачивают аммиаком до pH ~8 (в случае соединений **2c** и **3c** – до pH ~4–5), осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Сухое вещество обрабатывают 15 мл этилацетата (бензола – при получении соединений **2c** и **3c**) и вместе с осадком переносят в хроматографическую колонку с силикагелем (~100 г). Элюирование соединений **2a, b** проводят этилацетатом, **2c** – бензолом (первые фракции бледно-желтого цвета). Вторые фракции ярко-желтого цвета вымывают смесью либо этилацетат–этанол, 10:1 (соединения **3a, b**), либо бензол–этилацетат, 10:1 (соединение **3c**). После упаривания растворителя получают соответствующий сульфон.

4(9)-*n*-Толуолсульфонилперимидин (2a). Выход 0.2 г (15%). Бледно-желтые кристаллы с т. пл. 187–188 °С (из бензола с петролейным эфиром). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1095, 1305 (SO_2), 3240 (NH). Найдено, %: С 66.97; Н 4.44; N 8.53. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.06; Н 4.38; N 8.69.

6(7)-*n*-Толуолсульфонилперимидин (3a). Выход 0.54 г (42%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 220–222 °С (из бензола). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1100, 1310 (SO_2), 3420 (NH). Найдено, %: С 67.21; Н 4.23; N 8.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.06; Н 4.38; N 8.69.

4(9)-β-Нафталинсульфонилперимидин (β-нафтил-4(9)-перимидинилсульфон) (2b). Выход 0.04 г (3%). Бледно-желтые кристаллы с т. пл. 103–105 °С (из бензола с петролейным эфиром). Найдено, %: С 70.60; Н 4.07; N 8.01. C₂₁H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 70.37; Н 3.94; N 7.82.

6(7)-β-Нафталинсульфонилперимидин (β-нафтил-6(7)-перимидинилсульфон) (3b). Выход 0.6 г (42%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 143–144 °С (из бензола со спиртом). Найдено, %: С 70.55; Н 4.01; N 7.88. C₂₁H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 70.37; Н 3.94; N 7.82.

4(9)-*n*-Толуолсульфонил-2-трифторметилперимидин (2с). Выход 0.22 г (14%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 253–254 °С (возгоняется из бензола с петролейным эфиром). Найдено, %: С 58.56; Н 3.07; N 7.28. C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 58.46; Н 3.36; N 7.18.

6(7)-*n*-Толуолсульфонил-2-трифторметилперимидин (3с). Выход 0.69 г (44%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 259–260 °С (из бензола). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1105, 1315 (SO₂), 3200–3300 (NH). Найдено, %: С 58.64; Н 3.30; N 7.22. C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 58.46; Н 3.36; N 7.18.

Общая методика восстановления. К раствору 1.61 г (5 ммоль) сульфона **2a** или **3a** в 10 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании и комнатной температуре в течение 30 мин добавляют порциями 1.14 г (30 ммоль) борогидрида натрия. Смесь перемешивают еще в течение 30 мин, выливают в 50 мл холодной воды, подщелачивают раствором аммиака до pH ~8, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

4-*n*-Толуолсульфонил-2,3-дигидроперимидин (4). Выход 1.13 г (70%). Кремовые кристаллы с т. пл. 78–80 °С (из водного спирта). Найдено, %: С 66.58; Н 5.05; N 8.49. C₁₈H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 66.65; Н 4.97; N 8.64.

6-*n*-Толуолсульфонил-2,3-дигидроперимидин (5). Выход 1.47 г (91%). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 209–210 °С (из бензола со спиртом). Найдено, %: С 66.77; Н 4.98; N 8.70. C₁₈H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 66.65; Н 4.97; N 8.64.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1109 (2002)
2. А. Ф. Пожарский, Е. А. Филагова, Н. В. Висторобский, И. В. Боровлев, *ХГС*, 365 (1999).
3. А. Ф. Пожарский, В. В. Дальниковская, *Успехи химии*, **50**, 1559 (1981).
4. В. М. Graybill, *J. Org. Chem.*, **32**, 2931 (1967).
5. А. Ф. Пожарский, И. В. Боровлев, И. С. Кашпаров, *ХГС*, 543 (1975).
6. И. В. Боровлев, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1688 (1975).
7. S. Patai, L. Rappoport, C. J. M. Stirling, *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfones*, J. Wiley and Sons, New York, London, 1988, 541.
8. Е. А. Filatova, I. V. Borovlev, A. F. Pozharskii, Z. A. Starikova, N. V. Vistorobskii, *Mendeleev Commun.*, 178 (2000).
9. Дж. Марч, *Органическая химия*, пер. с англ., Мир, Москва, 1987, 3, 44.
10. И. В. Боровлев, А. В. Аксенов, Т. Е. Зубова, *Вестник СГУ*, Ставрополь, № 19, 95 (1999).

Ставропольский государственный
университет, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: nauka@stavsu.ru

Поступило в редакцию 18.01.2001

^aРостовский государственный университет,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: pozharsk@pozhar.rnd.runnet.ru