ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1997. — № 12. — С. 1587—1602

Г. Я. Ременников

# НИТРОДИГИДРОПИРИМИДИНЫ

## (ОБЗОР)

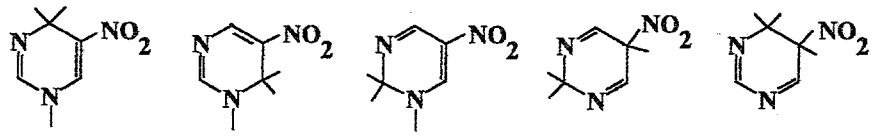
Обобщены сведения о методах получения и химических превращениях нитродигидропиримидинов, приведены примеры веществ, обладающих высокой биологической активностью.

Пиримидиновый фрагмент имеется в молекулах ряда биологически активных соединений, многие из которых нашли применение в медицинской практике (снотворные, противовоспалительные, противоопухолевые препараты и др.) [1, 2]. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется разнообразным производным пиримидина, в том числе продуктам их гидрированния. Первые исследования по синтезу таких соединений появились более ста лет назад (например, реакция Биджинелли [3]) и долгое время оставались невостребованными. Только в последние десятилетия целенаправленно разрабатываются методы получения гидрированных пиримидиновых систем, изучаются их физико-химические свойства. Это объясняется высокой реакционной способностью и широким спектром биологического действия производных указанного ряда. Так, например, 2-замещенные 5-алкоксикарбонил-4-арил-1,4-дигидропиримидины, структурные аналоги эфиров Ганча, являются модуляторами транспорта кальция через мембраны [4—7]. Недавно в ряду гидрированных хиназолинов были найдены ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, которые обладают высокой активностью против ВИЧ-1 [8—10]. Многие гидрированные пиримидины проявляют антимикробное [11], гипогликемическое [12], гербицидное [13] и пестицидное действие [14]. Публикации, посвященные этим проблемам, обобщены в ряде обзоров [15—18].

Среди рассматриваемых соединений большой интерес представляют нитрозамещенные дигидропиримидины. Они легко подвергаются разнообразным химическим превращениям, из которых особенно следует отметить их уникальную способность к рециклизации в гетеро- и карбоциклические соединения.

Интерес к нитродигидропиримидинам обусловлен также тем, что эти соединения являются действующим началом или выступают в роли метаболитов, ответственных за физиологическое действие нитропиримидинов. В последнее время среди них найдены препараты, обладающие противомикробным [19], противовирусным [20—22] действием, а также применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [23—26]. Поэтому настоящий обзор посвящен методам получения, химическим превращениям и биологическим свойствам дигидропиримидинов, содержащих в положении 5 гетероцикла нитрогруппу. Кроме того, в обзор включены гидрированные производные фуроксано[3,4-*d*]пиримидина, содержащие встроенную в пятичленный цикл нитрогруппу (их можно рассматривать как аналоги 5-нитродигидропиримидинов).

5-Нитродигидропиримидины могут быть описаны пятью структурами, имеющими один (1,4-, 1,6- и 1,2-) или два (2,5- и 4,5-дигидропиримидиновая система) геминальных центра, для атомов углерода которых характерна $sp^3$-гибридизация.



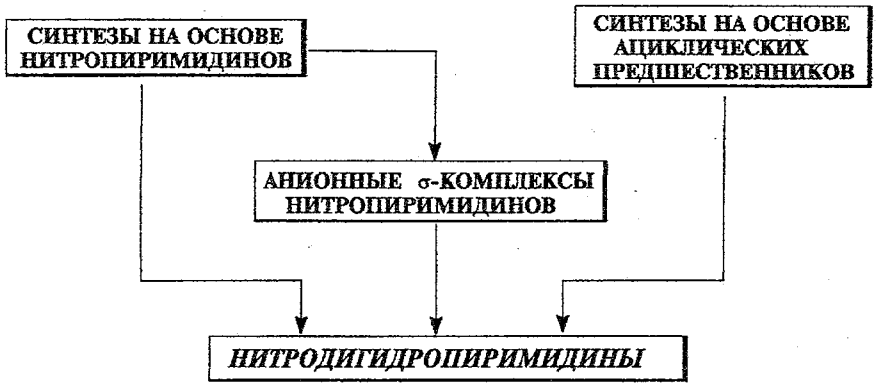
1,4- 1,6- 1,2- 2,5- 4,5-

5-Нитро-1,2-, 1,4- и -1,6-дигидропиримидины являются циклическими енаминами, в которых электронная пара $sp^3$-гибридизованного атома азота находится в сопряжении с четырьмя $\pi$-электронами двойных связей C=C и C=N. Благодаря подвижности атома водорода группы NH 5-нитро-1,4- и -1,6-дигидропиримидины могут находиться в таутомерном равновесии. В то же время 5-нитро-2,5- и -4,5-дигидропиримидины являются циклическими иминами, в которых сопряжение отсутствует.

## 1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ НИТРОДИГИДРОПИРИМИДИНОВ

Описанные в литературе методы получения дигидропиримидинов можно разделить на две основные группы: синтез из ациклических соединений и превращения на основе производных пиримидина. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о преимуществе первого из указанных путей, однако при введении в молекулу пиримидина электроноакцепторной группировки, в частности нитрогруппы, более широко используется второй путь (одно из ациклических соединений содержит нитрогруппу) (схема 1).

Схема 1

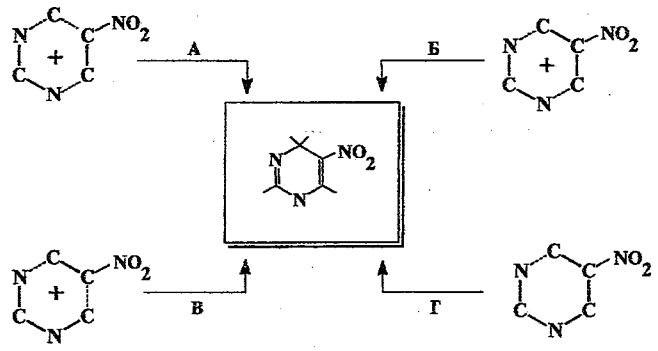



Пути синтеза нитродигидропиримидинов

### 1.1. Синтез из ациклических соединений

Из ациклических соединений получены только производные 5-нитро-1,4-дигидропиримидина. Для этого применяются трехкомпонентный (А) и двухкомпонентные (Б, В) варианты циклоконденсации, основанные на модификациях реакции Биджинелли [18, 27—29], а также внутримолекулярная циклизация уже готовой шестичленной цепочки (вариант Г) (схема 2). В качестве нитрокомпонента в этих реакциях используют нитрокетоны (варианты А, В) и 1-арилиден-1-нитропропан-2-оны (вариант Б), а в качестве фрагмента N-C-N используют производные мочевины, аминопиразола и амидинов.

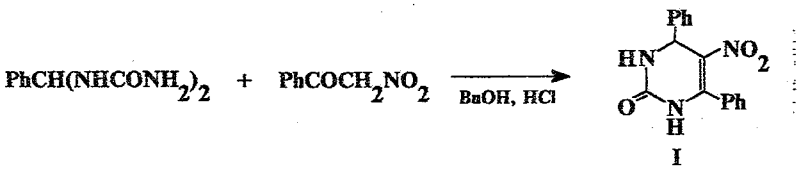
Схема 2




Методы синтеза 5-нитро-1,4-дигидропиримидинов из ациклических соединений

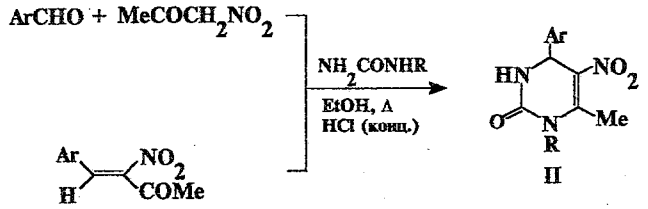
Предложенные варианты циклоконденсации взаимосвязаны и, как правило, проведение реакции по одному из них приводит не к конечному продукту, а к промежуточному соединению, которое в свою очередь является исходным для реализации другого варианта циклизации.

Образование 5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (I) из бензилиденбисмочевины и $\omega$-нитроацетофенона (вариант В) впервые было описано в работе [30]. Согласно механизму реакции Биджинелли [28], на первой стадии происходит, очевидно, замена фрагмента мочевины на остаток нитрокетона с последующей циклизацией шестичленного интермедиата в кислой среде.




I

При взаимодействии ароматических альдегидов с нитроацетоном и двухкратным избытком мочевины или N-метилмочевины в кипящем этаноле в присутствии HCl (вариант А) получены 4-арил-6-метил(или 1,6-диметил)-5-нитро-1,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны II [25, 31]. Последние образуются также в результате двухкомпонентной циклизации (вариант Б) соответствующих 1-арилиден-1-нитропропан-2-онов с мочевиной или N-метилмочевиной.



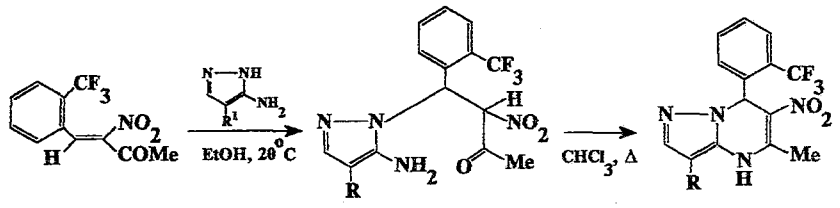

II

R = H, Me

Анализ спектральных характеристик позволяет приписать соединениям II 1,2,3,4-тетрагидропиримидиновую структуру. Необходимо отметить, что в приведенные превращения вступают практически любые ароматические альдегиды, что играет существенную роль при сравнении фармакологической

активности соединений этого ряда с соответствующими производными 4-арил-1,4-дигидропиридинов (см. раздел 3).

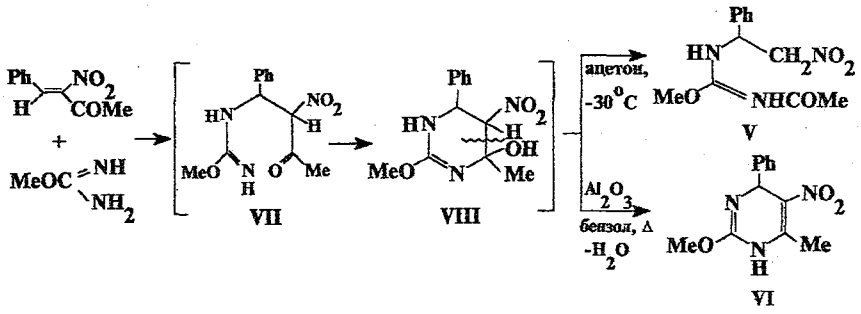
Тот же вариант построения нитродигидропиримидинового ядра реализуется при использовании в качестве фрагмента N-C-N замещенных 5-аминопиразолов [32—34]. Проведение реакции на холоду приводит к нециклическим шестичленным интермедиатам III, которые циклизуются в 5-нитропиразоло[1,5-*a*]дигидропиримидины IV при кипячении в хлороформе (вариант Г).




III IV

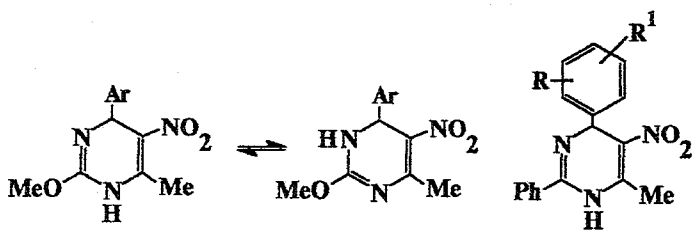
R = H, Cl, CN, $CO_2H$, $CO_2Et$, $CONH_2$, COPh, $NH_2$, $NO_2$, Me, Pr и др.

Для синтеза 2-замещенных 4-арил-5-нитро-6-метил-1,4-дигидропиримидинов использован также вариант Б. Варьирование условий при взаимодействии 1-бензилиден-1-нитропропан-2-она со свободной О-метилизомочевиной позволяет направить реакцию в сторону образования производного О-метилизомочевины V или 5-нитро-1,4-дигидропиримидина VI [35, 36]. На первой стадии этой реакции получается, очевидно, продукт присоединения по Михаэлю VII, который в дальнейшем циклизуется в неустойчивый 5-нитро-3,4,5,6-тетрагидропиримидин VIII. Последний, в зависимости от условий, может претерпевать изменения в двух направлениях: раскрытие пиримидинового цикла по связи $C_{(5)}$—$C_{(6)}$ с образованием производного изомочевины V либо элиминирование молекулы воды, которое приводит к 1,4-дигидропиримидину VI.




VII VIII V VI

Двойной набор сигналов в спектрах ПМР 4-арил-2-метоксизамещенных 5-нитро-1,4-дигидропиримидинов IXа можно объяснить тем, что они существуют в виде смеси двух таутомерных форм. Соотношение 1,4- и 3,4-таутомеров при этом не зависит от природы и положения заместителей в арильном фрагменте молекулы и для каждого соединения составляет 1:3. 2-Фенилпроизводные IXб (синтез этих соединений осуществлен в аналогичных условиях [36]) существуют только в 1,4-дигидропиримидиновой форме, что, очевидно, объясняется стерическим влиянием фенильного заместителя.



IXa IXб

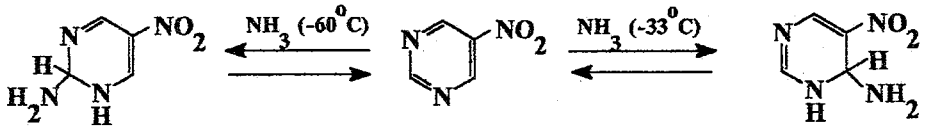
R = H, OMe-3; $R^1$ = H, OMe-4, Cl-4

Аналогичные закономерности наблюдаются в ряду 2-замещенных 5-алкоксикарбонил-4-арил-6-метилдигидропиримидинов [37]. Таким образом, замена нитрогруппы в положении 5 на сложноэфирную группировку практически не влияет на таутомерное равновесие.

### 1.2. Синтез на основе нитропиримидинов

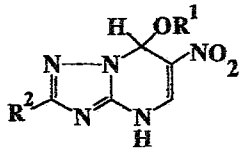
Нитропиримидины, в состав которых входят акцепторные нитрогруппа и «пиридиновые» атомы азота, благодаря высокой реакционной способности нашли применение в качестве синтонов для получения разнообразных производных пиримидина, а также представителей других классов органических соединений, синтез которых иными методами затруднен или практически невозможен [38—40]. При взаимодействии с заряженными нуклеофилами нитропиримидины образуют анионные $\sigma$-комплексы, которые при действии электрофильных реагентов превращаются в производные нитродигидропиримидина.

5-Нитропиримидины не образуют ковалентных $\sigma$-аддуктов с незаряженными О-нуклеофилами. Аминирование высоко-$\pi$-дефицитных шестичленных нитроазароматических соединений с успехом проводят в системе жидкий аммиак—перманганат калия [41]. 5-Нитропиримидин при растворении в жидком аммиаке в зависимости от температуры образует $\sigma$-аддукты по положениям 2 и 4 гетероцикла, которые зафиксированы спектрально [42].



Аннелирование пиримидинового, а также нитропиримидинового циклов азольным фрагментом по связям *d* и *a* значительно увеличивает электрофильность пиримидинового ядра. В большинстве случаев взаимодействие этих соединений с нуклеофилами проходит без дополнительной активации реагента и субстрата, что позволяет отнести их к пиримидиновым «суперэлектрофилам». Так, при растворении 5-замещенных фуроксано[3,4-*d*]- и 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов в первичных, вторичных, третичных спиртах и воде нуклеофильная атака осуществляется по наиболее электронодефицитному положению пиримидинового цикла с образованием $\sigma$-аддуктов X и XI соответственно [43—45].

X

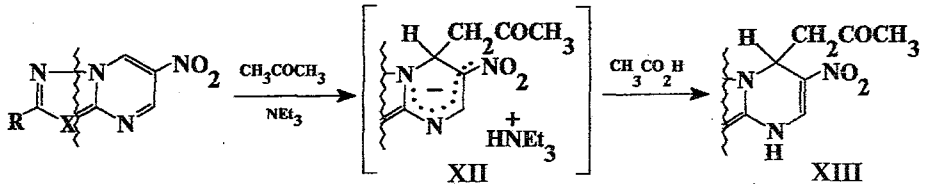


XI

R = $NEt_2$, OMe; $R^1$ = H, Me, Et, Bu, Pr-i, Bu-t; $R^2$ = H, Me

Подобным образом 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины взаимодействуют с индолами [45], полифенолами, N,N-диалкиланилинами [19] и циклическими $\beta$-дикетонами [48]. В зависимости от применяемого растворителя пиррол или N-метилпиррол образуют $\sigma$-аддукты по положениям 5 и 7 пиримидинового цикла [38]. 7-Метоксифуроксано[3,4-*d*]пиримидин, в котором заместитель находится в наиболее электронодефицитном положении, не реагирует с незаряженными О-нуклеофилами, а при действии метилата натрия образует гемиацетальный анионный $\sigma$-комплекс [44]. Таким образом, положение заместителей в пиримидиновом цикле также оказывает существенное влияние на возможность образования дигидропиримидинов.

Ацетон, который является слабой СН-кислотой, без дополнительной активации не реагирует с 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинами, в присутствии триэтиламина (или других оснований) образует анионный $\sigma$-комплекс Мейзенгеймера XII, в кислотных условиях переходящий в устойчивую гидрированную форму XIII, которую удается изолировать из сферы реакции [47].

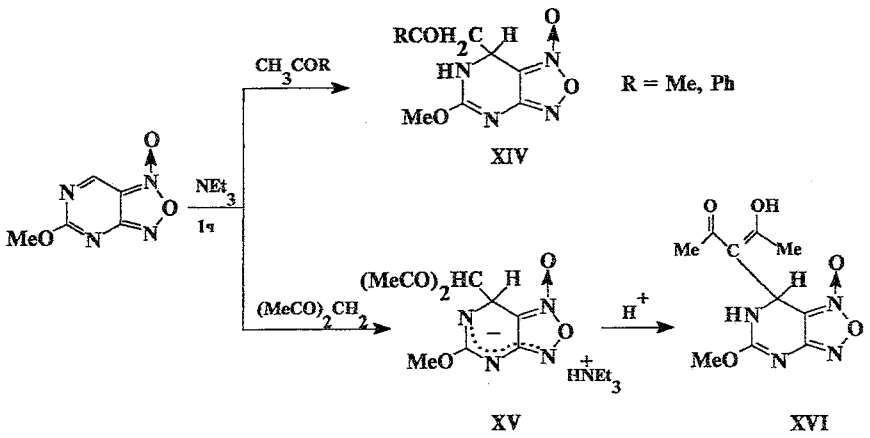


XII XIII

R = H, Me, Et, Ph, SMe, $CO_2Et$, $CF_3$, Cl, $NH_2$, $NMe_2$; X = N, $CCO_2Et$

Реакционная способность азолоаннелированных нитропиримидинов зависит от степени $\pi$-дефицитности системы. 6-Нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидины способны присоединять нуклеофильные реагенты при наличии акцепторных заместителей в пиразольном фрагменте. Азааналоги этих соединений, содержащие дополнительный атом азота в азольной части молекулы, характеризуются более высокой реакционной способностью. И наоборот, введение в азольный фрагмент донорных заместителей приводит к дезактивации системы. Квантово-химические расчеты [47] показали, что центр нуклеофильной атаки определяется суммарным зарядом фрагмента валентно-связанных атомов и находится на атоме $C_{(7)}$.

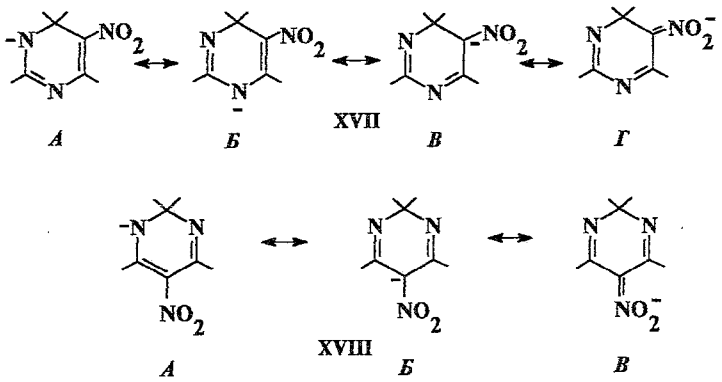
Взаимодействие 5-метоксифуроксано[3,4-*d*]пиримидина с ацетоном и ацетофеноном в присутствии триэтиламина приводит к соответствующим $\sigma$-аддуктам XIV [48], в то время как устойчивый анионный $\sigma$-комплекс XV, полученный при использовании в этой реакции карбаниона ацетилацетона, при действии кислоты переходит в фуроксано[3,4-*d*]-6,7-дигидропиримидин XVI [48]. Последний, согласно спектрам ПМР, характеризуется наличием в диацетилметильном фрагменте смеси кетонной и енольной форм, что согласуется со строением $\sigma$-аддукта 4,6-динитробензофуроксана с ацетилацетоном [49]. Аналогично проходит взаимодействие с карбанионом димедона — более сильной СН-кислоты [48].




Таким образом, фуроксановый цикл в значительной степени активирует двойную связь азадиенового фрагмента $N_{(6)}=C_{(7)}$, что приводит к нуклеофильной атаке карбанионами по положению $C_{(7)}$. Возросшая общая $\pi$-дефицитность фуроксано[3,4-*d*]пиримидинового цикла по сравнению с 5-нитропиримидинами позволяет расширить границы СН-кислот, карбанионы которых способны нуклеофильно атаковать пиримидиновый цикл и приблизить нижний их предел к значениям $pK_a$ сопряженных кислот, анионы которых образуют $\sigma$-комплексы с *сим*-тринитробензолом [50].

Интерес к анионным $\sigma$-комплексам — первым $\sigma$-связанным интермедиатам реакций ароматического нуклеофильного замещения — не ослабевает на протяжении последних десятилетий [51—53]. Во многих случаях знание структуры, условий образования и возможность выделения из сферы реакции этих комплексов в индивидуальном состоянии позволяет использовать их в качестве исходных веществ для дальнейших превращений.

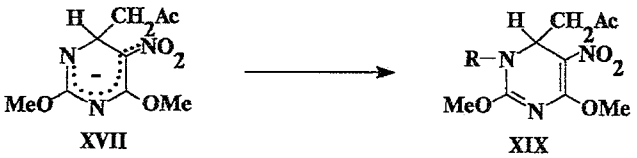
Анионные $\sigma$-комплексы являются чрезвычайно реакционно способными соединениями с сильными нуклеофильными свойствами. Благодаря значительной делокализации отрицательного заряда (см. граничные структуры типа XVII и XVIII) удалось провести взаимодействие устойчивых ацетонильных анионных $\sigma$-комплексов 5-нитропиримидина, содержащих геминальный фрагмент в положениях 4 (тип XVII) и 2 (тип XVIII) пиримидинового цикла, с некоторыми электрофильными агентами [54, 55]. Различное направление электрофильной атаки в каждом конкретном случае приводит к гидрированным пиримидинам разных типов.




Известно, что классические анионные $\sigma$-комплексы Мейзенгеймера с обычными алкилирующими агентами — галоидными алкилами, как правило, не реагируют [53]. При использовании солей триэтилоксония или

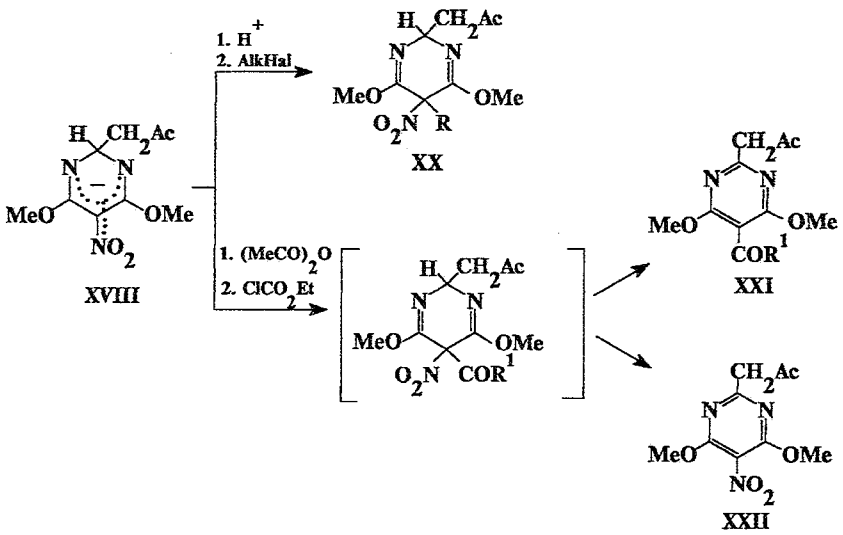
алкилировании галоидными алкилами серебряных солей спиро-σ-комплексов Мейзенгеймера (в результате электрофильного содействия иона серебра гетеролизу связи углерод—галоген) удается осуществить взаимодействие, протекающее с образованием смеси соответствующих *орто*- и *пара*-нитроновых эфиров [53]. Для анионных σ-комплексов 5-нитропиримидинового ряда при проведении реакций с электрофильными агентами оптимальным условием является присутствие катализатора межфазного переноса [56, 57].

При протонировании [58], алкилировании [56], этоксикарбонилировании и ацилировании [57] анионного σ-комплекса XVII в результате преимущественной реализации резонансной структуры XVII A, в которой отрицательный заряд локализован на атоме азота $N_{(3)}$ пиримидинового цикла, образуются 5-нитро-1,6-дигидропиримидины XIX. Аналогичные превращения анионного σ-комплекса XVIII, в котором геминальный узел расположен в *пара*-положении к нитрогруппе, осуществляются региоселективно по положению 5 пиримидинового цикла с образованием 5-замещенных 5-нитро-2,5-дигидропиримидинов XX [56, 59], выделенных в виде смеси диастереомеров. В этом случае реализуется резонансная структура XIX. Для 5-бензилпроизводного смесь диастереомеров разделена хроматографически и на основании спектров ПМР каждого из них сделаны отнесения сигналов в спектрах остальных соединений этого ряда [56]. Образующиеся при ацилировании и этоксикарбонилировании анионного σ-комплекса XIX 2,5-дигидропиримидины неустойчивы, в процессе реакции ароматизуются, превращаясь в соединения XXI и XXII [59].




XVII XIX

R = H, Me, Et, All, COMe, COPh, $CO_2Et$,



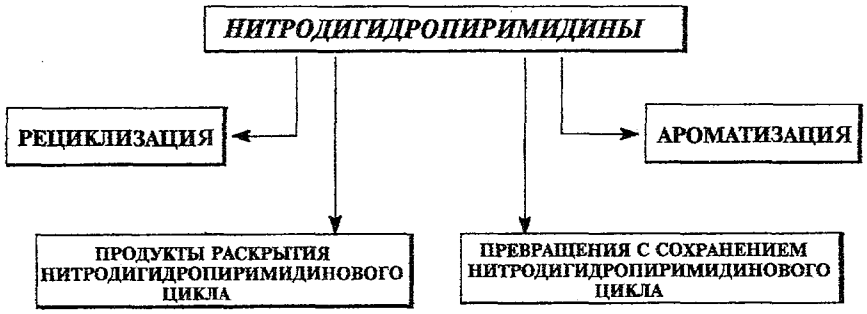

XVIII XX XXI XXII

R = H, Me, Et, Pr, Bu, All, $CH_2Ph$, $CH_2C_6H_4NO_2$-4, $CH_2C_6H_4OMe$-4; $R^1$ = Me, OEt

## 2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НИТРОДИГИДРОПИРИМИДИНОВ

Производные 5-нитродигидропиримидина являются высокоактивными соединениями. Существенное влияние на их устойчивость и реакционную способность оказывают природа и положение заместителей в цикле. Эти соединения легко ароматизуются под действием дегидрирующих агентов, вступают в реакции, сопровождающиеся раскрытием, а также сохранением гидрированного цикла. Во введении к обзору уже отмечалось также такое уникальное их свойство, как рециклизация в гетеро- и карбоциклические соединения (см. схему 3).

Схема 3

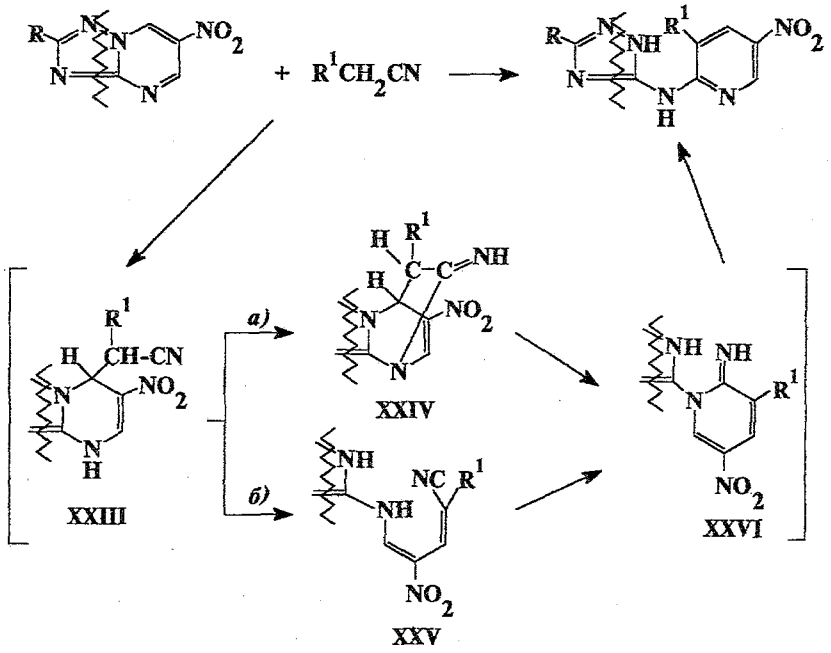



Пути химических превращений нитродигидропиримидинов

Эта трансформация свойственна наиболее неустойчивым нитродигидропиримидинам, которые при этом обычно выступают в роли интермедиатов. Подобные превращения подробно освещены в обзорах [39, 60] и монографии [61]. В настоящем разделе (см. 2.1) приведены некоторые новые примеры раскрытия дигидропиримидинового цикла и его превращения в другие гетеро- и (или) карбоциклические соединения. Далее рассмотрены химические свойства более устойчивых нитродигидропиримидинов (см. 2.2).

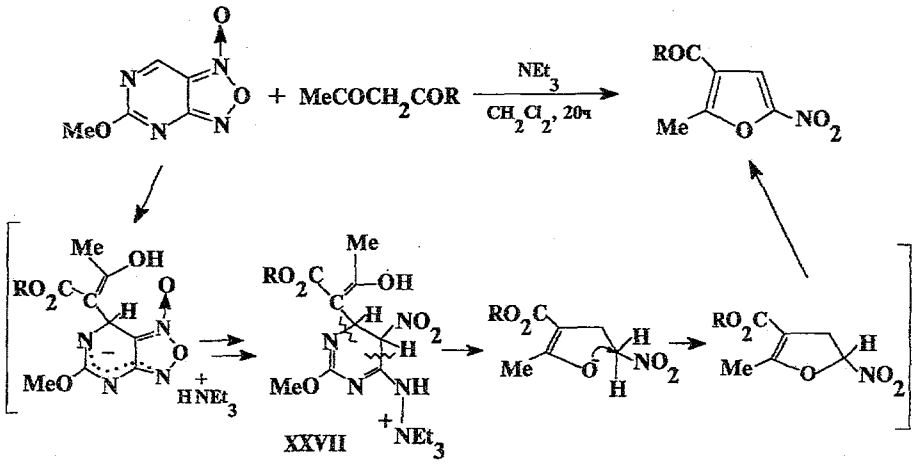
### 2.1. Превращения неустойчивых нитродигидропиримидинов

При детальном исследовании трансформации нитропиримидинового цикла под действием карбанионов, приводящих к соединениям нитропиридинового и бензольного рядов [39, 61], было показано, что они проходят через образование анионных $\sigma$-комплексов, которые вследствие прототропии находятся в равновесии с соответствующими неустойчивыми дигидропиримидинами [39]. В работах [62, 63] приведены примеры необычных превращений 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов под действием СН-активных нитрилов в 2-азолиламино-5-нитропиримидины. На основании совокупности экспериментальных и литературных данных нами предложена схема этой рециклизации, включающая образование на первой стадии $\sigma$-аддукта XXIII, который превращается затем через трициклический $\sigma$-аддукт XXIV (путь а) или через интермедиат XXV с открытой цепью (путь б) в N-азолил-2-имино-5-нитропиридин XXVI. Последний претерпевает перегруппировку Димрота с образованием 2-азолиламино-3-нитро-5-R-пиридина. Фиксирование $\sigma$-аддукта XXIV спектральными методами делает более вероятным в этой трансформации путь а.



XXIII–XXVI R=H, $NH_2$, $CF_3$; $R^1$=$CO_2Et$, CN, $CONH_2$, $CSNH_2$, $CO_2Ph$

5-Метоксифуроксано[3,4-*d*]пиримидин при действии карбанионов ацетилацетона, метил- и этилацетоацетата рециклизуется в соответствующие производные 2-метил-5-нитрофурана [64]. В литературе имеются сведения о том, что взаимодействие фуроксано[3,4-*d*]пиримидинов с нуклеофилами сопровождается раскрытием как пиримидинового, так и фуроксанового (Бейрутская реакция) [65—67] циклов. На основании строения полученных производных нитрофурана можно предположить следующую схему их образования:

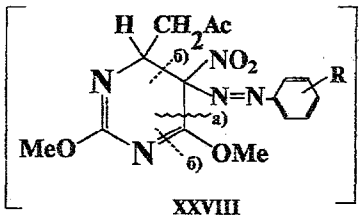


R = Me, OMe, OEt

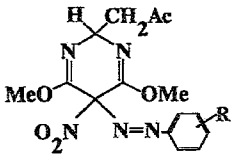
На первой стадии реакции карбанион атакует наиболее электронодефицитное положение пиримидинового цикла с образованием анионных σ-комплексов. Последние под действием избытка триэтиламина в результате раскрытия фуроксанового цикла трансформируются в неустойчивые

5-нитро-4,5-дигидропиримидины XXVI. Разрыв пиримидинового цикла по связям $N_{(3)}$ — $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$ — $C_{(6)}$ и циклизация образовавшихся нитроенолов по методу Фейста—Бенари [68, 69] приводит к 5-нитрофуранам. О возможности такой схемы превращений свидетельствует тот факт, что устойчивый анионный σ-комплекс XV при кипячении в этаноле также рециклизуется в 3-ацетил-2-метил-5-нитрофуран [64]. Кроме того, заместитель в геминальном центре или его фрагмент должен находиться обязательно в енольной форме, необходимой, очевидно, для успешной циклизации в нитрофурановый цикл.

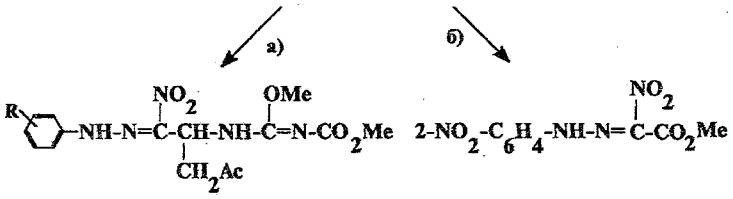
Приведем еще один пример раскрытия 5-нитродигидропиримидинового цикла. При взаимодействии ацетонильных анионных σ-комплексов XVII и XVIII с солями арилдиазония независимо от положения геминального узла, реализуются граничные структуры XVIIB и XVIIБ соответственно, в которых отрицательный заряд локализован на атоме углерода, связанном с нитрогруппой [70]. Образующиеся в первом случае 5-арилазо-5-нитро-4,5-дигидропиримидины XXVIII неустойчивы и в процессе реакции превращаются в ациклические соединения; напротив, их 2,5-дигидропиримидиновые аналоги XXIX — стабильные вещества.




XXVIII




XXIX




R = H, NO2-2, NO2-4, OMe-4

## 2.2. Превращения устойчивых нитродигидропиримидинов

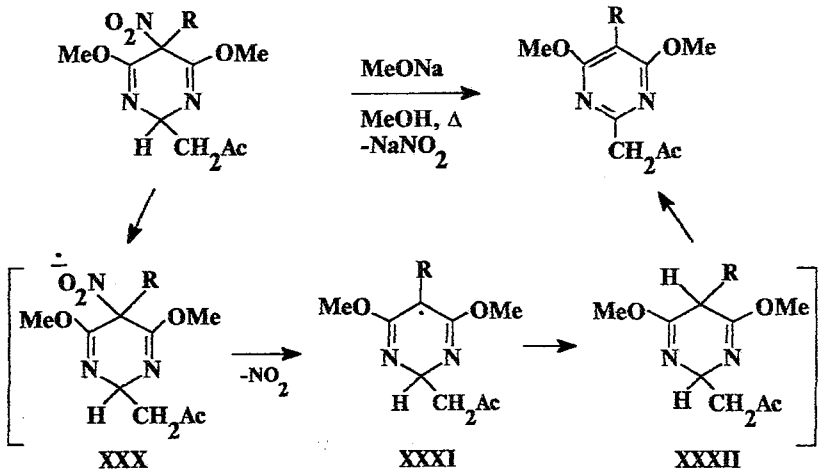
Ниже будут расмотрены реакции нитродигидропиримидинов, не сопровождающиеся разрушением гетероцикла. Среди них в первую очередь следует упомянуть способность этих соединений к дегидрированию.

σ-Аддукты 5-нитропиримидина с амид-анионом окисляются перманганатом калия [41]. 5-Нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидин-2(1H)-он I гладко дегидрируется бромом в уксусной кислоте (метод бромирования-дегидробромирования) [30]. 5-Нитро-2,5-, -1,4- и -1,6-дигидропиримидины легко ароматизуются при действии дихлордицианобензохинона [57, 58].

Немногочисленные производные 2,5-дигидропиримидина, не содержащие электроноакцепторных группировок в положении 5 пиримидинового цикла, характеризуются малой стабильностью [15, 71, 72]. В то же время 5-нитро-2,5-дигидропиримидины можно рассматривать как циклические имины, содержащие донорные заместители в α-положении и акцепторные в β-положении иминного фрагмента. Такое сочетание различных по природе

заместителей значительно увеличивает стабильность синтезированных соединений. Введение второго электроноакцепторного заместителя в β-положение иминного фрагмента (положение 5 2,5-дигидропиримидинового цикла) не способствует стабильности молекулы. В разделе 1.2 было показано, что образующиеся из σ-комплекса XVIII 5-ацил(этоксикарбонил)-5-нитро-замещенные 2,5-дигидропиримидины неустойчивы и ароматизируются с образованием производных XXI и XXII.

При кипячении 5-нитро-5-алкил(арилаза)-2-ацетонил-2,5-дигидропиримидинов с метилатом натрия в метанольном растворе происходит ароматизация дигидропиримидинового цикла с образованием соответствующих 2-ацетонилпиримидинов [73]. На основании литературных данных [74, 75] можно представить следующий механизм этой реакции. Так как ароматические и алифатические нитросоединения способны принимать электрон от сильных восстановителей, превращаясь в анион-радикалы [75], то, очевидно, в результате переноса электрона с метилат-аниона на нитрогруппу 5-нитро-2,5-дигидропиримидина образуется анион-радикальная соль XXX, которая отщепляет нитрит-анион и превращается в дигидропиримидинильный радикал XXX.

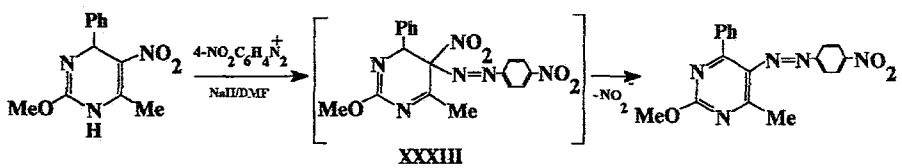



XXX XXXI XXXII

R = Me, Et, Pr, All, N=N-$C_6H_4$-$R^1$; $R^1$ = H, $NO_2$-2, $NO_2$-4, OMe-4

Последний отрывает атом водорода от растворителя с образованием 5-алкил(арилаза)-5-H-2,5-дигидропиримидинов XXXI, которые вследствие неустойчивости в процессе выделения ароматизируются. Синтетическая ценность этой реакции заключается в том, что она позволяет получать труднодоступные 5-алкил(арилаза)пиримидины.

Аналогично, в щелочной среде происходит ароматизация 5-аза-5-нитро-4,5-дигидропиримидина (XXXIII), образующегося в качестве промежуточного соединения при взаимодействии 5-нитро-1,4-дигидропиримидина с солью 4-нитрофенилдиазония [36].




XXXIII

4,5-Дигидропиримидины, не содержащие электроноакцепторных группировок, являются самыми нестабильными соединениями в дигидропиримидиновом ряду [15]. Введение нитрогруппы также не влияет на их устойчивость.

Превращения с сохранением нитродигидропиримидинового цикла имеют особое значение, так как позволяют модифицировать молекулу, не затрагивая ее нитродигидропиримидиновую структуру. Изучено взаимодействие 2-замещенных 4-арил-6-метил-5-нитро-1,4-дигидропиримидинов, имеющих несколько реакционных центров, с электрофильными агентами. Вицинальная нитрогруппа существенно увеличивает подвижность атомов водорода метильной группы в положении 6 гетероцикла. При взаимодействии этих соединений с диэтилацеталем диметилформамида и 3-нитробензальдегидом получены енамины и стиролы соответственно [31, 36]. Формилирование по Вильсмейеру—Хааку, а также ацетилирование 5-нитродигидропиримидин-2(1H)-онов осуществляется региоселективно по атому $N_{(3)}$ [31]. Нитрование проводят нитратом калия в серной кислоте. Ион нитрония при этом атакует *мета*-положение фенильного ядра [31]. В зависимости от условий метилирование 5-нитро-4-фенил-1,4-дигидропиримидина проходит селективно по атомам $N_{(1)}$ и $N_{(3)}$ с образованием соответствующих гидрированных производных [36].

Недавно предложен оригинальный метод синтеза С- и N-карбациклонуклеозидов, содержащих в качестве гетероциклического основания 5-нитро-2,5- и -1,6-дигидропиримидины [21].

## 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОДИГИДРОПИРИМИДИНОВ

Гидрированные 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины проявляют противомикробную активность в отношении грамположительных, грамотрицательных условно патогенных микроорганизмов (*Bacillus sereus, Corynebacterium divercanum*) и дрожжеподобного гриба *Candida albicans* [19]. Противомикробная активность слабо зависит от заместителя в азольном фрагменте и связана, как правило, с характером заместителя в положении 7 пиримидиновой части молекулы. Введение остатков резорцина, индола или спирта усиливает способность этих соединений подавлять рост грамположительных микроорганизмов.

В качестве высокоэффективных сердечно-сосудистых и антигипертензивных препаратов с успехом применяются 4-арил-3,5-диалкоксикарбонил-1,4-дигидропиридины (нифедипин, форидон, нимодипин, никардипин-гидрохлорид и др.), которые по своему физиологическому действию относятся к группе антагонистов кальция [76—78]. Замена одной из сложноэфирных группировок на нитрогруппу приводит к кардинальному изменению физиологических свойств этих соединений [78, 79]. Однако высокоэффективный агонист кальция препарат Bay K 8644 не нашел применения в медицинской практике из-за высокой токсичности [79]. Интерес к 4-арил-5-нитро-1,4-дигидропиримидинам обусловлен прежде всего тем, что эти соединения являются азааналогами препарата Bay K 8644. Исследование активности в ряду 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов не выявило соединений, обладающих высоким гипотензивным действием [23]. Изучение влияния 4-арил-6-метил-5-нитро-1,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов на сократительную активность миокарда и основные показатели гемодинамики [24—26] показало, что в зависимости от положения заместителя в арильном фрагменте молекулы эти соединения проявляют свойства антагонистов и агонистов кальция. Агонисты кальция этой структуры, не уступая по действию препаратам сравнения (строфантин, дигоксин, Bay K 8644), характеризуются значительно меньшей токсичностью. Таким образом, для

производных 5-нитродигидропиримидина имеется определенная перспектива дальнейшего поиска соединений, эффективных при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ противовирусного действия в ряду 7-замещенных 6-нитро-4,7-дигидро[1,5-*a*]азолопиримидинов показал, что наибольший эффект проявляют 7-индолилзамещенные [20]. Направление и величина противовирусного действия зависят также от характера заместителя в азольной части молекулы.

6-Ацетонил-1-(2,3-дигидроксипропил)-5-нитро-2,4-диметокси-1,6-дигидропиримидин [21] при малой цитотоксичности проявляет активность против ВИЧ-1, сравнимую с эффективным противовирусным препаратом азидотимидином [22]. Его аналог — 1-(2,3-дигидроксипропил)-5-нитроурацил не проявляет противовирусных свойств [80]. В настоящее время ведется интенсивный поиск ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в ряду гидрированных пиримидинов [8 — 10]. Так, найдено, что производные 3,4-дигидрохиназолин-2-она (в частности препарат L-608,788) [8] обладают высокой активностью против вируса ВИЧ-1. Эти данные свидетельствуют о специфическом участии гидрированного пиримидинового фрагмента в процессе ингибирования обратной транскриптазы.

Приведенные в настоящем обзоре сведения позволяют сделать вывод об исключительной важности нитродигидропиримидинов как интермедиатов при химических превращениях $\pi$-дефицитных нитропиримидиновых систем, а также синтонов для получения представителей других классов органических соединений. Перспективность этого направления определяется также высокой биологической активностью нитродигидропиримидинов.

*Выражаю сердечную благодарность д-ру хим. наук Черкасову Владимиру Михайловичу за помощь и ценные замечания при подготовке настоящего обзора.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* // Лекарственные средства. Изд. 12-е. — М.: Медицина, 1993. — Ч. 1. — С. 736; 1993. — Ч. 2. — С. 688.
2. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России / Под ред. Н.Б. Николаевой. — М.: Астрафармсервис, 1993. — С. 720.
3. *Biginelli P.* // Ber. — 1891. — Bd 24. — S. 1317.
4. *Ханина Е.Л., Силиниеце Г.О., Озол Я.Я., Дубур Г.Я., Кименис А.А.* // Хим.-фарм. журн. — 1978. — № 10. — С. 72.
5. *Cho H., Ueda M., Shima K., Mizuno A., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Nakeuchi Y., Hamaguchi M., Aisaka K., Hidaka T., Kawai M., Takeda M., Ishihara T., Funahashi K., Satoh F., Morita M., Noguchi T.* // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2399.
6. *Atwal K.S., Swanson B.N., Unger S.E., Floyd D.M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B.C.* // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 806.
7. *Rovnyak G.C., Kimball S.D., Beyer B., Cucinotta G., DiMarco J.D., Gougoutas J., Hedberg A., Malley M., McCarthy J.P., Zhang R., Moreland S.* // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 119.
8. PCT Int. Appl. WO 9304,047 / *Britcher S.F., Goldman M.E., Huff J.R., Lumma W.C., Lyle T.A., Payne L.S., Quesada M.L., Sanders W.M., Sanderson P.E., Tucker T.J.* // C.A. — 1993. — Vol. 119. — 249965.
9. *Tucker T.J., Lyle T.A., Wiscount C.M., Britcher S.E., Young S.D., Sanders W.M., Lumma W.C., Goldman M.E., O'Brien J.A., Ball R.G., Homnick C.F., Schleif W.A., Emini E.A., Huff J.R., Anderson P.S.* // J.Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 2437.
10. *Huffman M.A., Yasyda N., De Kamp A.E., Grabowski E.J.* // J.Org.Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 1590.
11. *Amine M.S., Nassar S.A., El-Hashash M.A., Essawy S.A., Hashish A.A.* // Indian J. Chem. Sect. B 35. — 1996 — P. 388.
12. *Десенко С.М., Липсон В.В., Горбенко Н.И., Пивоваревич Л.П., Рындина Е.Н., Мороз В.В., Варавин В.П.* // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 4. — С. 37.
13. Заявка 3808122 ФРГ / *Jelich K., Babczinski P., Sartel H.-J., Smidt R., Strang H.* // РЖХ. — 1990. — 16О433П.

14. Eur. Pat. Appl. EP 375, 613 / *Gsell L.* // C.A. — 1990. — Vol. 113. — 231399.
15. *Weis A.L., van der Plas H.C.* // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 1433.
16. *Weis A.L.* // Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky. — Orlando etc.: Acad. Press. — 1985. — Vol. 38. — P. 3.
17. *Десенко С.М.* // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 147.
18. *Evans R.F.* // The Pyrimidines / Ed. D.J. Brown. — New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, 1994. — P. 737.
19. *Русинов В.Л., Мясников А.В., Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Киприанова Е.А., Гарагуля А.Д.* // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 1. — С. 39.
20. *Пиличева Т.Л., Русинов В.Л., Егорова Л.Г., Чупахин О.Н., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И.* // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 1. — С. 41.
21. *Вишневский С.Г., Пироженко В.В., Ченцова Н.П., Антоненко С.В., Барбашева Е.В., Гринь Е.В., Люльчук М.Г., Сорочинский А.Е., Ременников Г.Я., Луйк А.И., Кухарь В.П.* // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 12. — С. 44.
22. *Tetko I.V., Tanchuk V.Yu., Chentsova N.P., Antonenko S.V., Poda G.I., Kukhar V.P., Luik A.I.* // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 2520.
23. *Русинов В.Л., Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Ковалев Г.В., Комина Е.Р.* // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 8. — С. 947.
24. *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.
25. *Ременников Г.Я., Шаваран С.С., Болдырев И.В., Капран Н.А., Куриленко Л.К., Шевчук В.Г., Клебанов Б.М.* // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 5. — С. 25.
26. *Ременников Г.Я., Шаваран С.С., Мохорт Н.А., Слободской В.А., Болдырев И.В., Куриленко Л.К., Капран Н.А., Клебанов Б.М.* // Физиологически активные вещества. — М., 1993. — Вып. 25. — С. 69.
27. *Brown D.J.* // Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. A.R. Katritzky, Ch.W. Rees. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 3. — P. 117.
28. *Sweet F., Fissekis J.D.* // J. Amer. Chem Soc. — 1973. — Vol. 95. — P. 8741.
29. *Kappe C.O.* // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 49. — P. 6937.
30. *Мамаев В.П., Дубовенко З.Д.* // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. — 1972. — № 3. — С. 101.
31. *Ременников Г.Я., Шаваран С.С., Болдырев И.В., Капран Н.А., Куриленко Л.К.* // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 388.
32. Заявка 6277387 Яп. / *Цуда Н., Мисина Т., Охата М., Араки К., Накамура Т.* // РЖХ. — 1988. — 14О132П.
33. Заявка 62270584 Яп. / *Цуда Н., Мисина Т., Охата М., Араки К., Инуи Д., Накамура Т.* // РЖХ. — 1989. — 3О84П.
34. Пат. 4918074 США / *Цуда Н., Мисина Т., Охата М., Араки К., Инуи Д., Накамура Т.* // РЖХ. — 1992. — 11О96П.
35. *Ременников Г.Я., Болдырев И.В., Кравченко С.А., Пироженко В.В.* // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1290.
36. *Ременников Г.Я., Болдырев И.В., Кравченко С.А., Пироженко В.В.* // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1398.
37. *Cho H., Iwashita T., Ueda M., Mizuno A., Mizukawa K., Hamaguchi M.* // J. Amer. Chem Soc. — 1988. — Vol. 110. — P. 4832.
38. *Русинов В.Л., Чупахин О.Н.* // Нитроазины / Ред. В.М. Власов. — Новосибирск: Наука, 1991. — С. 347.
39. *Rusinov V.L., Chupakhin O.N., van der Plas H.C.* // Heterocycles. — 1995. — Vol. 40. — P. 441.
40. *Макаров В.А., Седов А.Л., Немерюк М.П., Сафонова Т.С.* // Хим.-фарм. журн. — 1993. — № 4. — С. 26.
41. *Woznjak M., van der Plas H.C.* // Acta Chem. Scand. — 1993. — Vol. 47. — P. 95.
42. *van der Plas H.C., Charushin V.N., van Veldhuizen B.* // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 1354.
43. *Tennant G., Yacomeni C.W.* // J.Chem.Soc. Chem.Commun. — 1982. — N1. — P. 60.
44. *Ременников Г.Я., Пироженко В.В., Дяченко И.А.* // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 101.
45. *Русинов В.Л., Постовский И.Я., Петров А.Ю., Сидоров Е.О., Азев Ю.А.* // ХГС. — 1981. — № 11. — С. 1554.
46. *Пиличева Т.Л., Русинов В.Л., Мясников А.В., Денисова А.Б., Александров Г.Г., Чупахин О.Н.* // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 622.
47. *Мясников А.В., Торгашев П.А., Пиличева Т.Л., Русинов В.Л., Громова С.А., Трофимова М.Г., Белик А.В., Чупахин О.Н.* // ХГС. — 1993. — № 6. — С. 807.
48. *Ременников Г.Я., Пироженко В.В., Вдовенко С.И., Кравченко С.А.* // ХГС. — 1997. — В печати.
49. *Terrier F., Simmonin M.P., Pouet M.J., Strauss M.J.* // J.Org.Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 3537.
50. *Артамкина Г.А., Егоров М.П., Белецкая И.П., Реутов О.А.* // ДАН. — 1978. — Т. 242. — С. 846.

51. *Illuminati G., Stegel F.* // Adv. Heterocycl. Chem. — 1983. — Vol. 34 — P. 305.
52. *Гитис С.С., Каминский А.Я.* // Успехи химии. — 1978. — Т. 47. — С. 1970.
53. *Князев В.Н., Дрозд В.Н.* // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 3.
54. *Черкасов В.М., Ременников Г.Я., Романенко Е.А.* // ХГС. — 1978. — № 10. — С. 1389.
55. *Черкасов В.М., Ременников Г.Я., Кисиленко А.А., Романенко Е.А.* // ХГС. — 1980. — № 2. — С. 239.
56. *Ременников Г.Я., Вишневский С.Г., Пироженко В.В., Черкасов В.М.* // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1238.
57. *Вишневский С.Г., Пироженко В.В., Ременников Г.Я.* // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 77.
58. *Черкасов В.М., Ременников Г.Я., Романенко Е.А.* // ХГС. — 1981. — № 6. — С. 823.
59. *Ременников Г.Я., Черкасов В.М., Пироженко В.В.* // ХГС. — 1988. — № 4. — С. 562.
60. *Юровская М.А., Афанасьев А.З.* // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 867.
61. *Chupakhin O.N., Charushin V.N., van der Plas H.C.* // Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. — San Diego; N.Y: Academic Press / 1994.
62. *Русинов В.Л., Пиличева Т.Л., Тумашов А.А., Александров Г.Г., Сидоров Е.О., Карпин И.В., Чупахин О.Н.* // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 1632.
63. *Русинов В.Л., Пиличева Т.Л., Тумашов А.А., Егорова Л.Г., Чупахин О.Н.*// ХГС. — 1994. — № 2. — С. 235.
64. *Ременников Г.Я.* // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 1001.
65. *Tennant G., Wallace G.M.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1982. — N 3. — P.267.
66. *Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И.* // Химия фуроксанов: Реакции и применение. — М.: Наука, 1983. — С. 312.
67. *Binder D., Noe C.R., Prager B.C., Turnovsky F.* // Arzneim.-Forsch. — 1983. — Bd 33. — S. 803.
68. *Feist F.* // Ber. — 1902. — Bd 35. — S. 1545.
69. *Benary E.* // Ber. — 1911. — Bd 44. — S. 493.
70. *Ременников Г.Я., Вишневский С.Г., Пироженко В.В., Вдовенко С.И., Черкасов В.М., Юфит Д.С., Стручков Ю.Т.* // ХГС. — 1993. — №2. — С. 215.
71. *Mehta M.D., Miller D., Mooney E.F.* // J. Chem. Soc. — 1965. — N12 — P. 6695.
72. *Weis A.L., Frolow F., Viskautsan R.* // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 4623.
73. *Ременников Г.Я., Вишневский С.Г.* // Укр. хим. журн. — 1991. — Т. 57. — С. 82.
74. *Зорин В.В., Куковицкий Д.М., Тодрес З.В., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л.* // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 1790.
75. *Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Злотский С.С.* // ХГС. — 1986. — № 7. — С. 867.
76. *Одынец А.Г., Симхович Б.З., Кименис А.А., Дубур Г.Я.* // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 12. — С. 1443.
77. *Либерман С.С., Яхонтов Л.Н.* // Хим.-фарм. журн. — 1988. — № 9. — С. 1046.
78. *Goldman S., Stoltefuss J.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1991. — Vol. 30. — P. 1559.
79. *Schramm M., Thomas G., Towart R.* // Nature. — 1983. — Vol. 303. — P. 535.
80. *Chu Ch.K., Cutler S.J.* // J.Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 289.

*Институт биорганической химии*
*и нефтехимии НАН Украины,*
*Киев 253660,*
*e-mail: drach@bpci.kiev.ua*

*Поступило в редакцию 15.07.97*