

В. Л. Гейн*, Т. М. Замаева, А. А. Курбатова, М. И. Вахрин

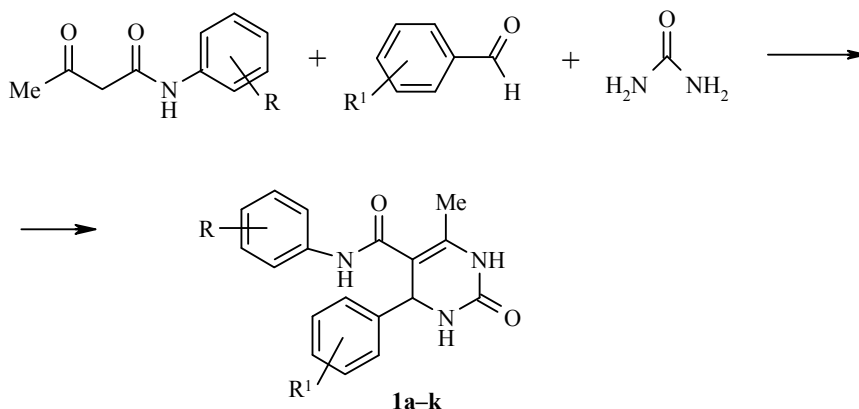
ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ

Трёхкомпонентной реакцией ацетоацетанилидов со смесью ароматического альдегида и мочевины синтезированы N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды.

Ключевые слова: N-ариламиды, N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, мочевины, трёхкомпонентная реакция.

В литературе описаны различные варианты проведения реакций Биджинелли. Однако касаются они в основном взаимодействия эфиров ацетилпировиноградных кислот с мочевиной и ароматическими альдегидами [1–4]. Ранее нами было показано, что N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды образуются в реакции N-ариламидов ацетилуксусной кислоты со смесью ароматического альдегида и тиомочевины [5].

Продолжая исследования в этом направлении, мы впервые осуществили трёхкомпонентную конденсацию ацетоацетанилидов, мочевины и ароматических альдегидов, которая привела к образованию N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов **1a–k**. В ходе исследования установлено, что реакция протекает при 120–150 °С без растворителя в течение 5–7 мин.



1 a–e R = H, **a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-NO₂, **c** R¹ = 4-Cl, **d** R¹ = 3-NO₂, **e** R¹ = 2-Cl; **f–h** R = 2-Me, **f** R¹ = H, **g** R¹ = 3-NO₂, **h** R¹ = 2-OMe; **i** R = 2,4-Me₂, R¹ = H; **j, k** R = 2-MeO, **j** R¹ = H, **k** R¹ = 4-Cl

Соединения **1a–k** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этаноле, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1a–k** наблюдаются полосы валентных колебаний амидных групп (1660–1680), связей C=C (1600–1620) и NH (3150–3200 cm^{-1}).

Характерным для спектров ЯМР ^1H соединений является наличие наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп синглета протонов группы CH_3 в области 1.79–2.15, дублета протона Н-6 в области 5.20–5.67 ($J_{1,6} = 1.8\text{--}2.4$ Гц), двух сигналов протона N(3)–Н в области 8.12–8.98 и двух дублетов протона группы N(1)–Н 7.05–7.84 ($J_{1,6} = 1.8\text{--}2.4$ Гц) пиримидинового кольца, синглета протона группы NH боковой цепи в области 8.74–9.78 м. д.

Положение сигнала протона N(1)–Н было установлено в серии экспериментов с подавлением резонансной частоты протонов NH боковой цепи, протонов N(1)–Н и N(3)–Н. При подавлении резонансной частоты протона N(1)–Н сигнал протона Н-6 превращается в синглет. В ДМСО наблюдается два сигнала протона Н-3, что показывает возможность существования соединений в двух таутомерных формах и обусловлено наличием двух близко расположенных сигналов протонов групп OH и NH.

В масс-спектре соединения **1i** присутствуют пик молекулярного иона 335 $[\text{M}]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 121 $[\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}]^+$ и 77 $[\text{Ph}]^+$, подтверждающие данную структуру.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker 500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на приборе Finnigan MAT Inco-50 с энергией ионизации 70 эВ.

Соединения 1a–k (общая методика). Смесь 0.01 моль ацетоацетанилида, 0.01 моль бенальдегида и 0.01 моль мочевины выдерживают 5–7 мин при 120–150 °С до прекращения выделения газа, затем реакционную смесь охлаждают, обрабатывают этанолом, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

4-Метил-2-оксо-N,6-дифенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1a). Выход 58%, т. пл. 246–248 °С (из спирта). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C), 1675 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, 4- CH_3); 5.32 (1H, д, $J_{1,6} = 2.4$, Н-6); 7.44 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.48 (1H, д, $J_{1,6} = 2.4$, Н-1); 8.61 и 8.62 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.43 (1H, с, NH). Найдено, %: С 70.48, 70.26; Н 5.64, 5.49; N 13.82, 13.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.34; Н 5.58; N 13.67.

4-Метил-6-(4-нитрофенил)-2-оксо-N-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1b). Выход 62%, т. пл. 256–258 °С (из спирта). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1680 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, с, 4- CH_3); 5.51 (1H, д, $J_{1,6} = 1.8$, Н-6); 7.39 (9H, м, C_6H_5 , $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.76 (1H, д, $J_{1,6} = 1.8$, Н-1), 8.89 и 8.90 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.63 (1H, с, NH). Найдено, %: С 61.49, 61.23; Н 4.62, 4.48; N 15.79, 15.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.36; Н 4.58; N 15.90.

4-Метил-2-оксо-N-фенил-6-(4-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1c). Выход 82%, т. пл. 244–246 °С (из спирта). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C), 1660 (CON), 3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 4- CH_3); 5.33 (1H, д, $J_{1,6} = 2.4$, Н-6); 7.27 (9H, м, C_6H_5 , ClC_6H_4); 7.55 (1H, д, $J_{1,6} = 2.4$, Н-1);

8.77 и 8.79 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.56 (1H, с, NH). Найдено, %: С 63.16, 63.39; Н 4.79, 4.67; N 12.43, 12.18. C₁₈H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: С 63.25; Н 4.72; N 12.29.

4-Метил-6-(3-нитрофенил)-2-оксо-N-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1d). Выход 72%, т. пл. 262–264 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C), 1670 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.05 (3H, с, 4-CH₃); 5.45 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-6); 7.46 (9H, м, C₆H₅, NO₂C₆H₄); 7.66 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-1); 8.78 и 8.80 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.50 (1H, с, NH). Найдено, %: С 61.20, 61.44; Н 4.68, 4.49; N 16.04, 15.83. C₁₈H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С 61.32; Н 4.58; N 15.94.

4-Метил-2-оксо-N-фенил-6-(2-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1e). Выход 78%, т. пл. 226–228 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C), 1680 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.02 (3H, с, 4-CH₃); 5.42 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-6); 7.52 (9H, м, C₆H₅, ClC₆H₄); 7.84 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-1); 8.65 и 8.66 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.65 (1H, с, NH). Найдено, %: С 63.16, 63.39; Н 4.79, 4.67; N 12.18, 12.43. C₁₈H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: С 63.25; Н 4.72; N 12.29.

4-Метил-N-(2-метилфенил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1f). Выход 27%, т. пл. 232–234 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C), 1675 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.79 (3H, с, 4-CH₃); 2.24 (3H, с, CH₃C₆H₄); 5.30 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-6); 7.42 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-1); 7.44 (9H, м, C₆H₅, CH₃C₆H₄); 8.54 и 8.56 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 8.83 (1H, с, NH). Найдено, %: С 71.27, 70.93; Н 5.85, 6.02; N 13.19, 12.97. C₁₉H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 71.01; Н 5.96; N 13.07.

4-Метил-N-(2-метилфенил)-6-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1g). Выход 64%, т. пл. 225–227 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1620 (C=C), 1660 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.82 (3H, с, 4-CH₃); 2.21 (3H, с, CH₃C₆H₄); 5.46 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-6); 7.48 (8H, м, NO₂C₆H₄, CH₃C₆H₄); 7.80 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-1); 8.98 и 8.99 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 9.89 (1H, с, NH). Найдено, %: С 62.38, 62.18; Н 4.82, 5.04; N 15.39, 15.18. C₁₉H₁₈N₄O₄. Вычислено, %: С 62.29; Н 4.95; N 15.29.

4-Метил-N-(2-метилфенил)-6-(2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1h). Выход 59%, т. пл. 210–212 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C), 1670 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.88 (3H, с, 4-CH₃); 2.10 (3H, с, CH₃C₆H₄), 3.70 (3H, с, CH₃O), 5.67 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-6); 7.05 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.4, H-1); 7.17 (8H, м, CH₃C₆H₄, CH₃OC₆H₄); 8.64 и 8.65 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH), 8.88 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68.25, 68.48; Н 6.12, 5.95; N 11.03, 12.12. C₂₀H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 68.36; Н 6.02; N 11.96.

4-Метил-N-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1i). Выход 27%, т. пл. 257–259 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1620 (C=C), 1680 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.81 (3H, с, 4-CH₃); 2.06 и 2.18 (6H, с, (CH₃)₂C₆H₃); 5.38 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.5, H-6); 7.23 (8H, м, (CH₃)₂C₆H₃, C₆H₅); 7.26 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.5, H-1); 8.64 и 8.65 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 8.89 (1H, с, NH). Найдено, %: С 71.51, 71.73; Н 6.28, 6.42; N 12.41, 12.64. C₂₀H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 71.62; Н 6.31; N 12.53.

4-Метил-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1j). Выход 58%, т. пл. 175–177 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C), 1675 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.15 (3H, с, 4-CH₃); 3.64 (3H, с, CH₃O); 5.20 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.5, H-6); 7.51 (1H, д, *J*_{1,6} = 2.5, H-1); 7.52 (9H, м, CH₃OC₆H₄, C₆H₅); 8.12 и 8.14 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH); 8.74 (1H, с, NH). Найдено, %: С 67.51, 67.76; Н 5.74, 5.52; N 12.36, 12.56. C₁₉H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.45.

4-Метил-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-6-(4-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидро-

пиримидин-5-карбоксамид (1к). Выход 63%, т. пл. 213–215 °С (из спирта). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C), 1680 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.14 (3H, с, 4-CH₃); 3.66 (3H, с, CH₃O); 5.24 (1H, д, $J_{1,6} = 2.5$, H-6); 7.53 (8H, м, CH₃OC₆H₄, ClC₆H₄); 7.64 (1H, д, $J_{1,6} = 2.5$, H-1); 8.34 (1H, с, NH); 8.87 и 8.89 (1H, 2с, 3-NH и 2-OH). Найдено, %: С 61.51, 61.26; Н 4.98, 4.72; N 11.39, 11.21. С₁₉H₁₈N₃ClO₃. Вычислено, %: С 61.38; Н 4.88; N 11.30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. О. Карре, *J. Org. Chem.*, **62**, 7201 (1997).
2. С. О. Карре, *Heterocycles*, **45**, 1976 (1997).
3. О. В. Федорова, М. С. Жидовинова, Г. Л. Русинов, И. Г. Овчинникова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2389 (2003).
4. С. В. Вдовина, Л. В. Мустакимова, В. А. Мамедов, *ЖОрХ*, **44**, 638 (2008)
5. В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Зорина, М. И. Вахрин, *ЖОрХ*, **45**, 1591 (2009)

Пермская государственная
фармацевтическая академия,
Пермь 614990, Россия
e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило 02.11.2009