

В. А. Мамедов, Л. В. Мустакимова, А. Т. Губайдуллин,
С. В. Вдовина, И. А. Литвинов, В. С. Резник

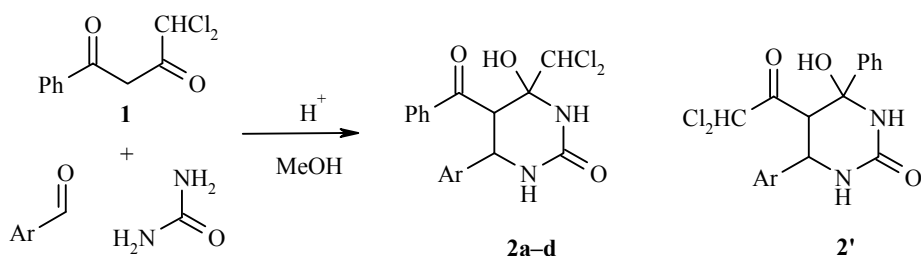
**ДИХЛОРАЦЕТИЛАРОИЛМЕТАНЫ
В КАЧЕСТВЕ ДВУУГЛЕРОДНЫХ СИНТОНОВ
В РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ**

Кислотно-катализируемая циклоконденсация в трехкомпонентной системе дихлор-метилацетилбензоилметанов, мочевины и ароматических альдегидов протекает регио- и стереоселективно с образованием полифункциональных производных пергидропиримидина.

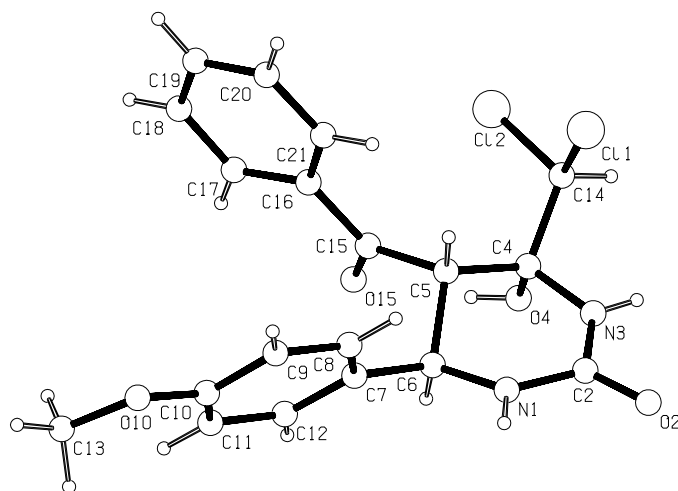
Ключевые слова: дихлорметилацетилбензоилметаны, мочевины, пергидропиримидины, реакция Биджинелли, спектры ЯМР ^1H , циклоконденсация.

Кислотно-катализируемая циклоконденсация в трехкомпонентной системе мочевины, ацетоуксусного эфира, альдегида или кетона, приводящая к производным 1,2,3,4-тетрагидропиримидина, называется реакцией Биджинелли [1]. С целью получения различных производных пиримидинов по этой реакции до сих пор в основном ограничивались варьированием альдегидов или кетонов, производных мочевины и очень редко кетоэфиров – поставщиков двууглеродного фрагмента [2, 3].

Мы нашли, что использование в этой реакции вместо кетоэфира дихлордиметилароилметанов **1** в качестве синтетических эквивалентов двууглеродных синтонов дает с высокими и средними выходами ранее неизвестные производные пергидропиримидинов **2**, содержащие в положениях 4 и 5 способные к разнообразным трансформациям дихлорметильную и бензоильную функциональные группы, иными путями трудно вводимые в этот цикл.



2 a Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeOC₆H₄, **c** Ar = *p*-BrC₆H₄, **d** Ar = *p*-IC₆H₄



Геометрия молекулы соединения **2b** в кристалле.
Относительная конфигурация атомов C-4, C-5, C-6 – *R, S, R* соответственно.
Сольватная молекула ДМФА не показана

Исходя из последних представлений о механизме реакции Биджинелли [4], циклоконденсация β -дикетона в производные пиридина должна привести к двум региоизомерам пергидропиридинов со структурой **2** и **2'**.

Для пиридинов, имеющих в молекуле три асимметрических атома углерода, могут существовать четыре возможные диастереомера и дополнительно к ним четыре их энантиомерных формы. Однако анализ данных ЯМР ^{13}C и ^1H спектроскопии продуктов до очистки и после перекристаллизации, указывает на образование в виде одной энантиомерной пары только региоизомеров **2** с бензоильной группой в положении 5, причем КССВ протонов Н-5 и Н-6 ($J = 10.0\text{--}10.8$ Гц) в спектрах ЯМР ^1H свидетельствуют об экваториальном расположении арильного и бензоильного заместителей. Последний вывод был дополнительно подтвержден РСА кристаллов для трех представителей пергидропиридинов. В качестве примера мы приводим рисунок, демонстрирующий геометрию молекулы соединения **2b** в кристалле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker WM-400 (400 и 100 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал растворителя ДМСО ($\delta_{\text{H}} 2.54$ и $\delta_{\text{C}} 40.45$ м. д.). ИК спектры снимали для паст исследуемых соединений в вазелиновом масле на спектрометре Bruker Vector-22 в диапазоне частот $400\text{--}3600$ cm^{-1} .

5-Бензоил-4-гидрокси-4-дихлорметил-6-фенилпергидропиримидин-2-он (2a). К раствору 0.50 г (2.16 ммоль) 1,3-дикетона **1** в 10 мл этанола (или метанола) и 25 мл уксусной кислоты прибавляют 0.23 г (2.16 ммоль) бензальдегида и 0.26 г (4.33 ммоль) мочевины. Реакционную смесь нагревают в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, полукристаллическую массу растирают в эфире, кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают. Выход 90.7%. Т. пл. 171–173 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3438, 3322, 3230, 3062, 2924, 2855, 2596, 2531, 1700, 1650, 1597, 1511, 1458, 1378, 1279, 1246, 1170, 1062, 1013, 797, 750, 702. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.70 (1H, д, $J = 10.1$, H-5), 5.06 (1H, д, $J = 10.1$, H-6), 6.08 (1H, с, CHCl_2), 6.15 (1H, уш. с, OH), 6.75 (1H, уш. с, NH), 6.83 (1H, уш. с, NH), 7.13–7.90 (10H, м, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_5$). Спектр ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, 50.03, 56.89, 77.28, 86.15, 129.00, 129.10, 129.27, 129.28, 129.29, 134.23, 138.77, 139.45, 155.33, 199.33. Найдено, %: C 57.00; H 4.21; Cl 18.86; N 7.42. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.03; H 4.22; Cl 18.70; N 7.39.

Соединения **2b–d** получают аналогично.

5-Бензоил-4-гидрокси-4-дихлорметил-6-(*n*-метоксифенил)пергидропиримидин-2-он (2b). Выход 92.6%. Т. пл. 181–183 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3441, 3392, 3333, 3228, 3100, 2925, 2854, 1681, 1615, 1597, 1499, 1464, 1361, 1251, 1173, 1115, 1077, 1021, 801, 790. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.59 (3H, с, CH_3O), 4.42 (1H, д, $J = 10.8$, H-5), 4.85 (1H, д, $J = 10.8$, H-5), 5.92 (1H, с, CHCl_2), 6.61 (1H, уш. с, OH), 6.61 (2H, д, $J = 8.6$, *m*-H в *p*-MeOC₆H₄), 6.95 (1H, уш. с, NH), 7.1 (1H, уш. с, NH), 7.21 (2H, д, $J = 8.6$, *o*-H в *p*-MeOC₆H₄), 7.33 (2H, д, $J = 7.5$, $J = 7.4$, H *m*-Ph), 7.48 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 7.4$, H *p*-Ph), 7.64 (2H, д, $J = 7.4$, H *o*-Ph). Найдено, %: C 55.76; H 4.40; Cl 17.32; N 6.84. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.78; H 4.40; Cl 17.33; N 6.85.

5-Бензоил-4-гидрокси-4-дихлорметил-6-(*n*-бромфенил)пергидропиримидин-2-он (2c). Выход 80.1%. Т. пл. 174–176 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3466, 3332, 3235, 3086, 2954, 2924, 2854, 1698, 1665, 1597, 1523, 1507, 1490, 1460, 1446, 1275, 1241, 1076, 1014, 802, 789, 729, 677, 683. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.44 (1H, д, $J = 10.6$, H-5), 4.90 (1H, д, $J = 10.6$, H-6), 6.63 (1H, уш. с, OH), 6.92 (1H, уш. с, NH), 7.17 (1H, уш. с, NH), 7.25 (2H, д, $J = 8.7$, *m*-H в *p*-BrC₆H₄), 7.34 (2H, д, $J = 8.7$, *o*-H в *p*-BrC₆H₄), 7.36 (2H, м, H *m*-Ph), 7.50 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 7.5$, H *o*-Ph), 7.65 (2H, д, $J = 7.5$, H *o*-Ph). Найдено, %: C 47.20; H 3.20; Br 17.51; Cl 15.51; N 6.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 47.26; H 3.28; Br 17.46; Cl 15.49; N 6.12.

5-Бензоил-4-гидрокси-4-дихлорметил-6-(*n*-иодфенил)-2-пергидропиримидин-2-он (2d). Выход 70.8%. Т. пл. 166–172 °С (ДМФА + MeCN, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3495, 3337, 3246, 2924, 2854, 1691, 1652, 1486, 1378, 1064, 1009, 798. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.43 (1H, д, $J = 10.7$, H-5), 4.89 (1H, д, $J = 10.7$, H-6), 5.90 (1H, с, CHCl_2), 6.57 (1H, с, OH), 6.81 (1H, с, NH), 7.10 (1H, с, NH), 7.13–7.69 (9H, м, C_6H_5 , Ar). Найдено, %: C 42.85; H 2.79; Cl 14.09; I 25.18; N 5.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 42.80; H 2.99; Cl 14.04; I 25.12; N 5.55.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2b (Ar = *p*-MeOC₆H₄) выполнен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf–Nonius CAD-4. Кристаллы $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, триклинные. При 20 °С: $a = 9.836(2)$, $b = 10.023(7)$, $c = 13.510(10)$ Å, $\alpha = 91.95(6)^\circ$, $\beta = 103.48(8)^\circ$, $\gamma = 113.47(8)^\circ$, $V = 1176(1)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.36$ г/см³, пространственная группа *P*-1. Параметры ячейки и интенсивности 5091 отражения, 2296 из которых с $I \geq 3\sigma$, измерены при температуре 20 °С ($\lambda\text{CuK}\alpha$, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ -сканирование, $\theta \leq 74.31^\circ$). Падения интенсивностей трех контрольных отражений за время съемки экспериментов не наблюдалось. Проведен эмпирический учет поглощения ($\mu_{\text{Cu}} 28.37$ см⁻¹). Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [5] и уточнена вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении с использованием программного комплекса WinGX [6]. Впоследствии из разностных рядов электронной плотности выявлены атомы водорода H-3,4,5 и H-14, которые в заключительных циклах МНК были уточнены в изотропном приближении. Остальные атомы водорода уточнялись по схеме "наездника" в программе SHELXL [7]. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.061$, $R_w = 0.149$ по 2489 независимым отражениям с $F^2 \geq 2\sigma$. Обработка экспериментальных данных выполнена по комплексу программ MolEN [8] на компьютере AlphaStation 200.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда

фундаментальных исследований (грант 03-03-32865).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Biginelli, *Ber.*, **24**, 1317 (1891).
2. K. Ramalinda, P. Vijayalakhmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett*, **65**, 6270 (2000).
3. H. Namazi, Y. R. Mirzaei, H. Azamat, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1051 (2001).
4. O. C. Kappe, *J. Org. Chem.*, **62**, 7201 (1997).
5. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, D. Viterbo, *Acta Crystallogr.*, **A47**, 744 (1991).
6. L. J. Farrugia WinGX 1.64.05 An Integrated System of Windows Programs for the Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 837 (1999).
7. G. M. Sheldrick, SHELXL-97. *A Computer Program for Crystal Structure Determination*, Univ. of Göttingen, Göttingen, 1997.
8. L. H. Straver, A. J. Schierbeek, MOLEN. Structure Determination System. Nonius B. V. Delft, Netherlands, 1994, Vol. 1, 2.

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань 420088
e-mail: tamedov@iopc.kcn.ru

Поступило 13.05.2005