

З. Тетере, Д. Зицане, И. Равиня, М. Петрова, Э. Гудринице

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ИЗОПРОПИЛИДЕНМАЛОНАТОВ
С МОЧЕВИНОЙ И N,N'-ДИЗАМЕЩЕННЫМИ МОЧЕВИНАМИ**

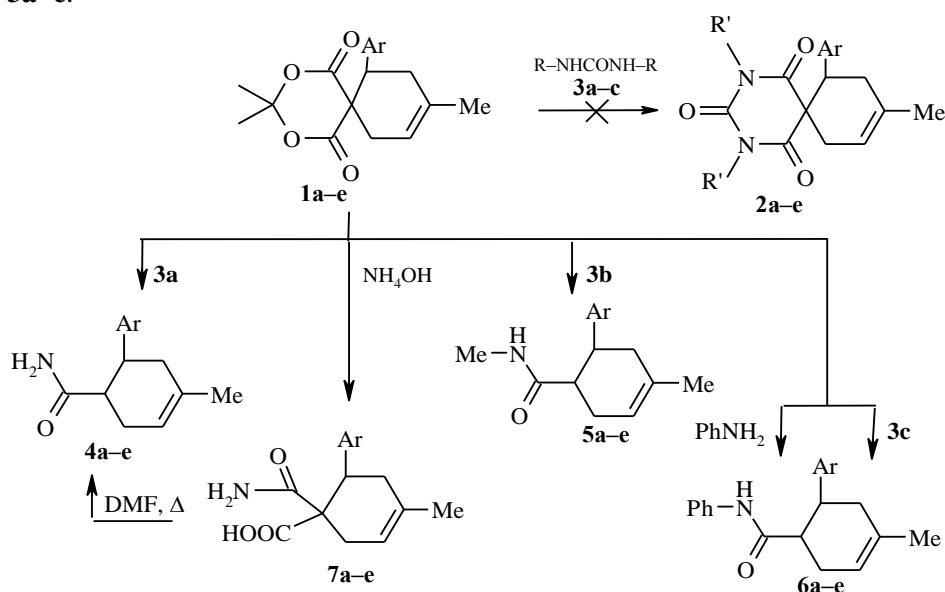
При сплавлении 2'-арил-2,2,4'-триметил-1,3-диоксан-5-спироциклогекс-4'-ен-4,6-дионов с мочевиной и N,N'-дизамещенными мочевинами образуются незамещенные и N-замещенные амиды 2-арил-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот.

Ключевые слова: амиды, барбитуровая кислота, N,N'-дизамещенные мочевины, изопрропилиденмалонат, мочевины, циклогексен.

Основной метод получения 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот, среди которых известно множество фармацевтических препаратов [1, 2], заключается во взаимодействии дизамещенных малоновых кислот или их сложных эфиров с производными мочевины [1].

Синтезированные нами ранее [3] 2'-арил-2,2,4'-триметил-1,3-диоксан-5-спироциклогекс-4'-ен-4,6-дионы **1a–e** являются производными циклических эфиров малоновой кислоты, поэтому в их реакциях с мочевинами мы предполагали образование спироциклических барбитуровых кислот (2'-арил-4'-метилгексагидропиримидин-5-спироциклогекс-4'-ен-2,4,6-трионов) **2a–e**.

Однако при кипячении в этаноле, диоксане или ДМФА спироциклические изопрропилиденмалонаты **1a–e** не реагировали с мочевинами **3a–c**.



1, 2, 4–7 a Ar = Ph, **b** Ar = C₆H₄F-*p*, **c** Ar = C₆H₄Cl-*p*, **d** Ar = C₆H₄Br-*p*, **e** Ar = C₆H₄NO₂-*p*,
3a R = H, **b** R = Me, **c** R = Ph

Характеристики соединений 4а–е и 5а–е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	Hal		
4a	C ₁₄ H ₁₇ NO	<u>78.17</u>	<u>7.90</u>	<u>6.39</u>		125–127	55.6
		78.10	7.96	6.51			
4b	C ₁₄ H ₁₆ FNO	<u>72.21</u>	<u>6.72</u>	<u>5.86</u>	<u>8.22</u>	139–140	70.2
		72.08	6.91	6.00	8.14		
4c	C ₁₄ H ₁₆ ClNO	<u>67.17</u>	<u>6.33</u>	<u>5.47</u>	<u>14.31</u>	150–151	67.6
		67.33	6.46	5.61	14.20		
4d	C ₁₄ H ₁₆ BrNO	<u>56.90</u>	<u>4.84</u>	<u>5.39</u>	<u>27.26</u>	127–129	60.0
		57.16	4.76	5.48	27.16		
4e	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>57.80</u>	<u>5.21</u>	<u>9.49</u>		160–161	71.4
		57.93	5.56	9.65			
5a	C ₁₅ H ₁₉ NO	<u>71.69</u>	<u>7.20</u>	<u>5.49</u>		165–166	58.3
		71.79	7.39	5.40			
5b	C ₁₅ H ₁₈ FNO	<u>75.16</u>	<u>7.28</u>	<u>5.71</u>	<u>7.57</u>	181–183	74.1
		75.28	7.34	5.66	7.68		
5c	C ₁₅ H ₁₈ ClNO	<u>70.49</u>	<u>6.91</u>	<u>5.13</u>	<u>13.27</u>	159–161	57.1
		70.58	6.88	5.31	13.44		
5d	C ₁₅ H ₁₈ BrNO	<u>61.71</u>	<u>6.01</u>	<u>4.71</u>	<u>25.78</u>	167–168	59.8
		61.60	5.89	4.54	25.93		
5e	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>60.90</u>	<u>5.76</u>	<u>9.03</u>		232–235	60.0
		61.17	5.96	9.21			

Взаимодействие указанных соединений в метаноле или этаноле в присутствии метилата или этилата натрия по известным методикам [4–6] привело к образованию смесей продуктов, из которых индивидуальных веществ выделить не удалось. Различные модификации этих методик также не дали положительных результатов.

Мы обнаружили, что малонаты **1a–e** реагируют с мочевидами **3a–c** при температуре плавления их смеси, однако при этом образуются не производные барбитуровой кислоты **2**, а амиды 2-арил-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот **4a–e** либо их N-метил- или N-фенилпроизводные **5a–e** и **6a–e** соответственно. Образование этих продуктов, по-видимому, связано с разложением мочевины **3a–c** при температуре плавления реакционной смеси до аммиака или аминов, которые реагируют с малонатами **1a–e** с образованием известных моноамидов циклогексендикарбоновых кислот **7a–e** [7], претерпевающих далее декарбоксилирование до амидов **4a–e**, **5a–e** и описанных ранее амидов **6a–e** (получены длительным кипячением **1a–e** и анилина в ДМФА [7]).

Строение синтезированных соединений **4a–e** и **5a–e** подтверждают результаты элементного анализа (см. табл. 1) и данные спектров ЯМР ¹H (см. табл. 2), а в случае продуктов **4a–e** также их получение декарбоксилированием моноамидов **7a–e** (кипячением в ДМФА).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker WH/90DS (90 МГц), растворители CDCl₃ и DMSO-d₆, внутренний стандарт ГМДС. Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей: хлороформ–ацетон–ледяная уксусная кислота, 9:1:1, для соединений **4a–e**; хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 24:2:1, для соединений **5a–e** и **6a–e**.

Амиды 2-арил-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот (**4a–e**), N-метиламиды 2-арил-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот (**5a–e**) и N-фениламиды 2-R-4-

Спектральные характеристики соединений **4a–e** и **5a–e**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ, J (Гц)
4a	1.64 (3H, с, CH ₃); 2.26–2.37 (4H, м, 2CH ₂); 2.48 (1H, м, CH); 3.33 (1H, м, CH); 5.42 (1H, м, =CH); 6.71 (1H, уш. с, NH); 7.22 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.5 (1H, уш. с, NH)
4b	1.64 (3H, с, CH ₃); 2.00–2.22 (4H, м, 2CH ₂); 2.68 (1H, м, CH); 3.33 (1H, м, CH); 5.42 (1H, м, =CH); 6.68 (1H, уш. с, NH); 6.91–7.31 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.52 (1H, уш. с, NH)
4c	1.75 (3H, с, CH ₃); 2.27–2.53 (4H, м, 2CH ₂); 2.79 (1H, м, CH); 3.52 (1H, м, CH); 5.35 (2H, уш. с, NH ₂); 5.59 (1H, м, =CH); 7.20 (4H, м, C ₆ H ₄)
4d	1.68 (3H, с, CH ₃); 2.17–2.37 (4H, м, 2CH ₂); 2.71 (1H, м, CH); 3.34 (1H, м, CH); 5.20 (1H, м, =CH); 5.43 (2H, уш. с, NH ₂); 7.02–7.37 (4H, м, C ₆ H ₄)
4e	1.75 (3H, с, CH ₃); 2.08–2.37 (4H, м, 2CH ₂); 2.75 (1H, м, CH); 3.55 (1H, м, CH); 5.51 (1H, м, =CH); 6.06 (2H, уш. с, NH ₂); 7.42 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄); 8.11 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄)
5a	1.71 (3H, с, CH ₃); 2.08–2.37 (4H, м, 2CH ₂); 2.58 (3H, д, $J = 5$, CH ₃); 2.60 (1H, м, CH); 3.40 (1H, м, CH); 5.02 (1H, д, $J = 5$, NH); 5.44 (1H, м, =CH); 7.13 (5H, м, C ₆ H ₅)
5b	1.72 (3H, с, CH ₃); 2.07–2.27 (4H, м, 2CH ₂); 2.60 (3H, д, $J = 5$, CH ₃); 2.62 (1H, м, CH); 3.39 (1H, м, CH); 5.02 (1H, д, $J = 5$, NH); 5.43 (1H, м, =CH); 6.68–7.37 (4H, м, C ₆ H ₄)
5c	1.64 (3H, с, CH ₃); 1.93–2.17 (4H, м, 2CH ₂); 2.40 (3H, д, $J = 5$, CH ₃); 2.71 (1H, м, CH); 3.37 (1H, м, CH); 5.15 (1H, д, $J = 5$, NH); 5.47 (1H, с, =CH); 7.06 (4H, м, C ₆ H ₄)
5d	1.71 (3H, с, CH ₃); 2.00–2.33 (4H, м, 2CH ₂); 2.62 (3H, д, $J = 5$, CH ₃); 2.64 (1H, м, CH); 3.42 (1H, м, CH); 5.20 (1H, д, $J = 5$, NH); 5.48 (1H, м, =CH); 7.04 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄); 7.42 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄)
5e	1.77 (3H, с, CH ₃); 2.13–2.44 (4H, м, 2CH ₂); 2.70 (3H, д, $J = 5$, CH ₃); 2.73 (1H, м, CH); 3.62 (1H, м, CH); 5.28 (1H, д, $J = 5$, NH); 5.55 (1H, м, =CH); 7.33 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄); 8.08 (2H, д, $J = 8$, C ₆ H ₄)

метилциклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот (**6a–e**) (общая методика). Смесь эквимольных количеств спироциклического изопропилиденмалоната **1a–e** и мочевины **3a–c** выдерживают при температуре плавления 2 ч (при синтезе соединений **5a,b**), 2.5 ч (**4a,c**, **5c,d**), 3 ч (**4b,d,e**, **5e**) и 4 ч (**6a–e**).

Амиды **4a–e–6a–e** выделяют из реакционной массы добавлением воды с последующим фильтрованием и очищают перекристаллизацией из метанола (**4a**), смеси метанол–вода, 1:1 (**4b–e**), ацетонитрила (**5a–d**) или смеси этанол–вода, 1:1 (**5e**, **6a–e**).

Свойства и химические характеристики соединений **6a–e** соответствуют таковым для их ранее полученных образцов [7].

Соединения **4a–e** синтезируют также кипячением моноамидов **7a–e** (полученных по методике [7]) в течение 2 ч в ДМФА с последующим выливанием в ледяную воду, фильтрованием и высушиванием. Соединения **4a–e** хроматографически однородны без перекристаллизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1960, **6**, 241.
2. Я. В. Бургарт, О. Г. Кузуева, М. В. Прядеина, С. О. Каппе, В. И. Салоутин, *ЖОрХ*, **37**, 915 (2001).
3. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **35**, 1489 (1999).
4. J. Tafel, A. Weinschenk, *Ber.*, **33**, 3383 (1900).
5. S. Gabriel, J. Colman, *Ber.*, **37**, 3657 (1904).
6. W. Pfliederer, G. Nübel, *Liebigs Ann. Chem.*, **631**, 168 (1960).
7. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: gudr@ktf.rtu.lv;
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 08.11.2001