

2 М. А. Колосов^{1*}, М. Д. К. Ал-Огаили¹,
3 В. С. Пархоменко¹, В. Д. Орлов¹

4 СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ
5 ДИЭТИЛ-6-АРИЛ-2-ОКСО-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРО-
6 ПИРИМИДИН-4,5-ДИКАРБОКСИЛАТОВ

7 Показано, что диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбок-
8 силаты могут быть получены в результате реакции мочевины, щавелевоуксусного
9 эфира и ароматических альдегидов с различной электронной природой заместителей.
10 Алкилирование полученных соединений в системе алкилгалогенид–KOH/H₂O–MeCN
11 приводит к образованию смесей *N*-алкилпроизводных, которые могут быть разделены
12 колоночной хроматографией. Увеличение времени реакции позволяет селективно
13 получить продукты 1,3-диалкилирования.

14 **Ключевые слова:** диэтил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбокси-
15 латы, щавелевоуксусный эфир, алкилирование, реакция Биджинелли.

16 4,5-Диэтоксикарбонилпроизводные 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-онов
17 являются достаточно перспективными объектами для исследования. Объеди-
18 няя в себе биологически активное замещённое 3,4-дигидропиримидиновое
19 кольцо и фрагмент диэтилмалеата, эти соединения как нельзя лучше подхо-
20 дят для всесторонней модификации пиримидинового кольца [1–4] и для
21 различных реакций, которые известны для ближайших аналогов указанных
22 соединений и обусловлены, прежде всего, наличием фрагмента диэтилмалеата:
23 [2+4]-циклоприсоединение [5, 6], получение гетероаннелированных про-
24 изводных малеиновой кислоты [7–12], реакции циклоконденсации последних
25 с азотсодержащими бинуклеофилами [13–16] и т. д.

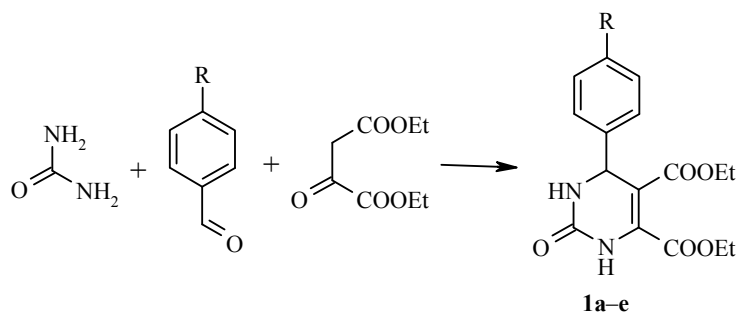
26 Удивительно, что, несмотря на недавний расцвет комбинаторной химии и
27 несомненную пригодность 3,4-дигидропиримидинового скелета в качестве
28 основы комбинаторных библиотек, единственный достоверный пример
29 синтеза диэтил-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилата (как
30 и его производных) приводится в оригинальной статье Биджинелли [17]. Из
31 ближайших аналогов этих соединений известны производные этил-6-арил-
32 5-арил-2-оксо(тиоксо)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилатов, кото-
33 рые образуются при взаимодействии мочевины (тиомочевины), альдегидов
34 и эфиров бензоилпировиноградной кислоты [18, 19].

35 Безусловно, интересным является тот факт, что диэтил-6-арил-2-оксо-
36 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилаты, содержащие в положениях
37 1 и 3 два алкильных заместителя, имеют лишь один кислотный центр (атом
38 C-6). Это открывает путь к получению малоизвестных 6,6-дизамещённых
39 производных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-она [20–25].

40 В настоящей работе мы провели синтез и идентификацию ряда диэтил-
41 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов **1a–e**, а также
42 исследовали алкилирование диэтил-6-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-
43 4,5-дикарбоксилата **1a** в среде KOH/H₂O–MeCN.

44 Для синтеза различных диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропирими-
45 дин-4,5-дикарбоксилатов **1a–e** мы использовали реакцию Биджинелли, в кото-

1 рую вводили ароматические альдегиды с различной электронной природой
 2 заместителей в *para*-положении, мочевины и щавелевоуксусный эфир (ЩУЭ).
 3 При этом, подбирая условия конденсации, мы варьировали тип реакционной
 4 системы (HCl/EtOH, AcOH, ДМФА, AcOH/HCl, ДМФА/ТМССl, конц. HCl) и
 5 её количество, время реакции, различные катализаторы и варианты обработ-
 6 ки реакционной смеси.



7

Условия синтеза и выходы соединений **1a-e**

Соединение	R	Условия реакции	Выход, %
1a	H	EtOH/HCl, Δ	27
		AcOH, Δ	48
1b	Br	EtOH/HCl, Δ	56
1c	OMe	EtOH/HCl, Δ	57
1d	NO ₂	AcOH, Δ	38
1e	NMe ₂	ДМФА/ТМССl (ультразвук, комн. т., 1 ч; 70 °С, 36 ч)	14

8 Оказалось, что для проведения синтеза соединений с нейтральными
 9 заместителями в ароматическом кольце (соединения **1a-c**) наиболее удачным
 10 является нагревание исходных компонентов в EtOH в присутствии катали-
 11 тических количеств конц. HCl (выход соединения **1a** при нагревании в AcOH
 12 больше, однако более трудоемкое выделение), в то время как наилучший
 13 результат для нитропроизводного **1d** наблюдается при кипячении исходных
 14 компонентов в AcOH. Диметиламинопроизводное **1e** нам удалось выделить с
 15 низким выходом при перемешивании реагентов в системе ДМФА/ТМССl.
 16 Эта система может быть использована для получения производных 1,2,3,6-
 17 тетрагидропиримидин-2-она, синтез которых иными способами затруднён [26,
 18 27]. Из-за большого количества примесей мы выделяли соединение **1e** с
 19 помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве
 20 элюентов смеси EtOAc-CH₂Cl₂.

21 Кроме того, нам удалось зафиксировать с помощью спектров ЯМР ¹H, что
 22 образование соединения **1e** с низким выходом также происходит при пере-
 23 мешивании исходных реагентов в AcOH, насыщенной сухим HCl при
 24 охлаждении. Последнее хорошо согласуется с данными о синтезе 5-ацетил-
 25 4-(4-диметиламино)-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, где в каче-
 26 стве дикарбонильного соединения используется ацетилацетон, а само
 27 соединение было получено в конц. HCl [28]. Попытки же синтезировать
 28 соединение **1e** в конц. HCl (аналогично [28]) или в ДМФА (аналогично [29])
 29 были безуспешными.

30 Поскольку указанные выше родственные 6-арил-5-ароил-2-оксо-
 31 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилаты были получены при сплав-
 32 лении исходных веществ [18] и в среде ДМФА/ТМССl [19], мы проверили

1 возможность синтеза соединения **1a** как в минимальном количестве ДМФА
2 при кипячении, так и в среде ДМФА/ТМССІ. В ДМФА при нагревании нам
3 не удалось зафиксировать образование продукта реакции, тогда как
4 в ДМФА/ТМССІ целевое соединение **1a** загрязнено значительным количе-
5 ством примесей.

6 В спектрах ЯМР ¹Н соединений **1a–e** проявляются уширенные синглеты
7 протонов 3-NH (9.74–10.04 м. д.) и 1-NH (7.74–8.04 м. д.), дублет пирими-
8 динового цикла (6-CH, 5.01–5.32 м. д.), сигналы ароматических атомов
9 водорода, а также сигналы этильных заместителей.

10 Масс-спектры полученных соединений **1a–e** содержат относительно мало-
11 интенсивные пики молекулярных ионов, а наиболее интенсивными являются
12 сигналы ионов [M–COOEt]⁺.

13 Поскольку появление акцепторного 4-этоксикарбонильного заместителя
14 (по сравнению с 4-незамещёнными или 4-метильными аналогами) могло
15 отразиться на химических свойствах полученных веществ, мы изучили алки-
16 лирование соединения **1a** метилиодидом и этилбромидом (6 экв.) в среде
17 KOH/H₂O–MeCN, которая является удобной для 1-алкилирования 4-метиль-
18 ного аналога соединения **1a** [30].

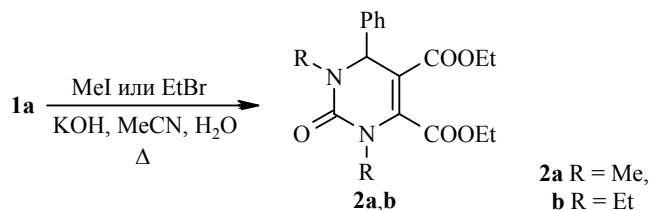
19 Отметим, что обычно проведение алкилирования в этой среде приводит
20 исключительно к получению 3-алкилпроизводных 1,2,3,6-тетрагидропири-
21 мидин-2-онов [28–31], однако в нашем случае уже после 1 ч кипячения
22 реакция прошла значительно глубже, в результате чего мы получили смесь
23 продуктов.

24 В спектре ЯМР ¹Н смеси продуктов алкилирования соединения **1a** как
25 метилиодидом, так и этилбромидом присутствуют дублет протона 6-CH
26 группы в интервале 5.01–5.32 и синглеты в области 5.20–6.00 м. д., что может
27 соответствовать как прохождению 1-N- или 3-N-моноалкилирования, так и
28 1,3-N,N-диалкилирования, а также наличию в смеси исходного соединения.

29 Методом колоночной хроматографии из смесей продуктов алкилирования
30 нам удалось выделить 1,3-N,N-диалкилпроизводные **2a,b**.

31 В результате мы предположили, что алкилирование в среде KOH/H₂O–
32 MeCN будет проходить селективно, если только оно будет исчерпывающим,
33 для чего следовало подобрать условия проведения взаимодействия. Условия
34 проведения процесса мы исследовали на примере получения 1,3-диметил-
35 производного **2a**.

36 Наилучшим оказалось добавление метилиодида к смеси исходного
37 соединения **1a** в водно-ацетонитрильном растворе KOH порциями (5 × 6 экв.)
38 через равные промежутки времени (1 ч), а также увеличение общего времени
39 кипячения с 1 до 5 ч, в результате чего с выходом 83% нам удалось выделить
40 индивидуальный продукт реакции **2a**.



41 Строение полученных соединений **2a,b** подтверждено ИК и ЯМР ¹Н
42 спектроскопией и масс-спектрометрией. Так, в отличие от спектра ЯМР ¹Н
43 соединения **1a**, спектр соединения **2a** не содержит сигналов NH-групп, но

1 в нём присутствуют неэквивалентные сигналы двух NCH₃-групп при 2.75
2 и 3.03 м. д. В масс-спектрах соединений **2a,b**, помимо ионов фрагментации,
3 присутствуют малоинтенсивные сигналы молекулярных ионов.
4 Отметим, что на настоящий момент нам не удалось выделить продукт
5 модификации соединения **2a** по положению 6 путём литирования (LDA,
6 0, –20 или –78 °С, ТГФ) и последующего действия электрофила (MeI, EtBr
7 или 4-бромбензальдегид).
8 Таким образом, мы показали, что эффективным способом получения
9 диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов
10 является трёхкомпонентная реакция мочевины, ароматических альдегидов
11 и щавелевоуксусново эфира в различных средах, а алкилирование этих соеди-
12 нений в системе KOH/H₂O–MeCN может быть эффективно использовано для
13 синтеза 1,3-*N,N*-диалкиламещенных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарб-
14 оксилатов.

15

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

16 ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum One FT-IR в
17 таблетках KBr (соединения **1a,b,d,e**, **2a**) и между кристаллами ZnSe (соединения **1c**,
18 **2b**). Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Varian Mercury VX-200 (200 МГц)
19 в DMSO-d₆, внутренний стандарт – TMS. Масс-спектры зарегистрированы на
20 газовом хроматографе с масс-селективным детектором Varian 1200L путём прямого
21 ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на
22 элементном анализаторе EuroEA-3000. Ультразвуковое облучение проводили на
23 ультразвуковой бане PresKit Digital Ultrasonic Cleaner SS-802. Контроль за чистотой
24 полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Merck Alugram
25 Xtra SIL G/UV-254 и Kavalier Silufol UV-254, проявитель – УФ облучение. Для коло-
26 ночной хроматографии использовали силикагель Merck Kieselgel 60 (0.040–0.063 мм).
27 Температуры плавления определены на столике Кюфлера и не исправлены.

28 Использовали коммерчески доступные реактивы: мочевины (Ереванский завод
29 химреактивов), бензальдегид и ТМССI (Merck), MeI и EtBr (Львовский завод
30 "Реактив"). ЩУЭ получали, как указано в [32].

31 **Диэтил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (1a).**
32 А. Смесь 4.1 г (68 ммоль) карбамида, 7.2 г (68 ммоль) бензальдегида, 12.6 г
33 (67 ммоль) ЩУЭ в 50 мл AcOH кипятят в колбе с обратным холодильником в тече-
34 ние 3 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, образующееся масло
35 кристаллизуют из смеси EtOH–H₂O, 1:1. Осадок фильтруют, промывают смесью
36 EtOH–H₂O, 1:1. Выход 10.4 г (48%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 173–175 °С
37 (т. пл. 176–177 °С (EtOH) [20]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=C), 1714 (C=O), 1747
38 (C=O), 2985 (CH), 3263 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.05 (3H, т, J = 7.0,
39 CH₃); 1.25 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 3.97 (2H, к, J = 7.0, CH₂); 4.20 (2H, к, J = 7.0, CH₂);
40 5.15 (1H, д, J = 3.0, 6-CH); 7.23–7.42 (5H, м, H Ph); 7.91 (1H, уш. д, J = 3.0, 1-NH); 9.89
41 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, %: C 60.29; H 5.82; N 8.67. C₁₆H₁₈N₂O₅. Вычислено, %:
42 C 60.37; H 5.70; N 8.80.

43 Б. Смесь 0.32 г (5.3 ммоль) карбамида, 0.60 г (5.7 ммоль) бензальдегида, 1.00 г
44 (5.3 ммоль) ЩУЭ и 3 капли конц. HCl в 5 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холо-
45 дильником в течение 3 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении,
46 образующееся масло кристаллизуют из смеси EtOH–H₂O, 1:1. Осадок фильтруют,
47 промывают смесью EtOH–H₂O, 1:1. Выход 0.46 г (27%). Бледно-жёлтые кристаллы.
48 Т. пл. 175 °С. Аналитические и спектральные данные продукта идентичны таковым
49 вещества, полученного по методу А.

50 **Диэтил-6-(4-бромфенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбокси-**
51 **лат (1b).** Раствор 0.23 г (3.7 ммоль) карбамида, 0.70 г (3.7 ммоль) ЩУЭ, 0.69 г

1 (3.7 ммоль) 4-бромбензальдегида и 3 капли конц. HCl в 4 мл EtOH кипятят в колбе
2 с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь выливают в воду, при этом выпадает
3 маслообразный осадок. Воду декантируют, осадок несколько раз промывают
4 гексаном, растворяют в 20 мл EtOAc. Раствор сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают
5 осушитель, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Выход 0.85 г (56%).
6 Бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 (C=C), 1699 (C=O), 1745 (C=O), 2926
7 (CH), 3245 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.25 (3H, т,
8 *J* = 7.0, CH₃); 3.97 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 4.20 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 5.14 (1H, д, *J* = 3.0,
9 6-CH); 7.19 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.57 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.93 (1H, уш. с, 1-NH);
10 9.94 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 397 [M]⁺ (5), 323 [M-COOEt (⁷⁹Br)]⁺
11 (100), 325 [M-COOEt, (⁸¹Br)]⁺ (75), 251 (35), 167 (35). Найдено, %: C 48.26; H 4.21;
12 N 7.01. C₁₆H₁₇BrN₂O₅. Вычислено, %: C 48.38; H 4.31; N 7.05.

13 **Диэтил-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбокси-**
14 **лат (1c).** Получают аналогично соединению **1b**. Выход 0.74 г (57%). Бесцветное
15 масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1606, 1739 (C=O), 2924 (CH), 3287 (NH). Спектр ЯМР ¹H,
16 δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.24 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.71 (3H, с, OCH₃);
17 3.97 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 4.20 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 5.08 (1H, д, *J* = 3.0, 6-CH); 6.91
18 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.16 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.83 (1H, уш. с, 1-NH); 9.83 (1H, уш. с,
19 3-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 [M]⁺ (25), 302 (50), 275 [M-COOEt]⁺ (100), 201
20 (75), 135 (85). Найдено, %: C 58.41; H 5.89; N 7.93. C₁₇H₂₀N₂O₆. Вычислено, %:
21 C 58.61; H 5.79; N 8.04.

22 **Диэтил-6-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбокс-**
23 **силат (1d).** Смесь 0.32 г (5.3 ммоль) карбамида, 0.80 г (5.3 ммоль) 4-нитробенз-
24 альдегида, 1.00 г (5.3 ммоль) ЩУЭ в 5 мл уксусной кислоты кипятят в колбе
25 с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл
26 воды, нейтрализуют насыщенным водным раствором KOH до pH 6. Экстрагируют
27 EtOAc (3 × 15 мл). Объединённый органический экстракт промывают водой, сушат
28 над Na₂SO₄, отфильтровывают осушитель, фильтрат упаривают при пониженном
29 давлении. Полученное масло перемешивают сначала с гексаном (15 мл), потом с Et₂O
30 (20 мл) до получения порошкообразного вещества. Продукт фильтруют, промывают
31 Et₂O. Выход 0.72 г (38%). Темно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 160 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹:
32 1350, 1531 (NO₂), 1661 (C=C), 1694 (C=O), 1739 (C=O), 2924 (CH), 3388 (NH). Спектр
33 ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.25 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 3.97 (2H, к,
34 *J* = 7.0, CH₂); 4.20 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 5.32 (1H, д, *J* = 3.2, 6-CH); 7.51 (2H, д, *J* = 8.8,
35 H Ar); 8.04 (1H, уш. д, *J* = 3.2, 1-NH); 8.25 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 10.04 (1H, уш. с,
36 3-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 363 [M]⁺ (20), 318 [M-OEt]⁺ (90), 288 [M-2H-COOEt]⁺
37 (100), 241 (85), 216 (95), 167 (90). Найдено, %: C 52.67; H 4.62; N 11.48. C₁₆H₁₇N₃O₇.
38 Вычислено, %: C 52.89; H 4.72; N 11.57.

39 **Диэтил-6-(4-диметиламинофенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-ди-**
40 **карбоксилат (1e).** В атмосфере аргона в герметичной колбе готовят смесь 0.23 г (3.8
41 ммоль) карбамида, 0.30 г (2.0 ммоль) 4-(диметиламино)бензальдегида и 0.38 г (2.0 ммоль)
42 ЩУЭ в 5 мл ДМФА. Шприцем добавляют 2.60 г (24.0 ммоль) Me₃SiCl и в течение 1 ч
43 подвергают воздействию ультразвука. Закрытую колбу с реакционной смесью помещают
44 в масляную баню и нагревают при 70 °C в течение 36 ч. Смесь охлаждают, выливают в
45 20 мл воды и воздействуют ультразвуком в течение 1 ч, после чего нейтрализуют 10%
46 раствором KOH. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и хро-
47 матографируют на колонке с 20 г силикагеля, элюент EtOAc-CH₂Cl₂, 1:5 (400 мл),
48 контроль ТСХ (EtOAc-CH₂Cl₂, 1:1). Выход 0.10 г (14%). Темно-красные кристаллы.
49 Т. пл. 166–168 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 (C=C), 1704 (C=O), 1747 (C=O), 2924 (CH),
50 3244 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.24 (3H, т, *J* = 7.0,
51 CH₃); 2.84 (6H, с, N(CH₃)₂); 3.97 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 4.19 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 5.01 (1H, д,
52 *J* = 3.2, 6-CH); 6.67 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.04 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.74 (1H, уш. с, 1-NH);
53 9.74 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, %: C 59.74; H 6.33; N 11.52. C₁₈H₂₃N₃O₅. Вычислено, %:
54 C 59.82; H 6.41; N 11.63.

1 **Диэтил-1,3-диметил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (2a)**. А. Смесь 1.4 мл насыщенного водного раствора КОН, 1.0 г (3.1 ммоль) соединения **1a**, 1.2 мл (19.3 ммоль) MeI и 20 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, добавляют 1.2 мл (19.0 ммоль) MeI, кипятят в течение 1 ч, процедуру добавления MeI повторяют ещё 3 раза. Смесь выливают в 400 мл воды, экстрагируют 3 порциями по 25 мл EtOAc, сушат над Na₂SO₄, осушитель фильтруют, растворитель упаривают. Выход 0.89 г (83%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 95–98 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1635 (C=C), 1674 (C=C), 1705 (C=O), 1737 (C=O), 2980 (CH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃); 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃); 2.75 (3H, с, 1-CH₃); 3.03 (3H, с, 3-CH₃); 4.00 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 5.26 (1H, с, 6-CH); 7.22–7.45 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 [M]⁺ (35), 301 [M-OEt]⁺ (20), 269 [M-Ph]⁺ (100), 169 (55). Найдено, %: C 62.29; H 6.25; N 8.01. C₁₈H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: C 62.42; H 6.40; N 8.09.

15 Б. Смесь 1.0 мл насыщенного водного раствора КОН, 0.70 г (2.2 ммоль) соединения **1a**, 2.00 г (42.0 ммоль) MeI в 10 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь выливают в 150 мл воды, экстрагируют 3 порциями по 25 мл EtOAc, сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают осушитель, растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с 50 г силикагеля, элюенты EtOAc–гексан, 1:2 (150 мл), EtOAc–гексан, 2:1 (100 мл), EtOAc (100 мл), контроль ТСХ (EtOAc–гексан, 2:1). Выход 0.19 г (25%). Аналитические и спектральные данные продукта идентичны таковым вещества, полученного по методу А.

23 **Диэтил-2-оксо-6-фенил-1,3-диэтил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (2b)**. Получают аналогично соединению **2a** по методу Б. Выход 0.26 г (32%). Бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=C), 1668 (C=C), 1713 (C=O), 1747 (C=O), 2981 (CH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 2.90 (1H, к, $J = 7.0$), 3.20–3.58 (2H, м) и 3.76 (1H, к, $J = 7.0$, 2NCH₂); 4.00 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 5.29 (1H, с, 6-CH); 7.23–7.45 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 [M]⁺ (10), 329 [M-OEt]⁺ (5), 297 [M-Ph]⁺ (100). Найдено, %: C 64.15; H 6.88; N 7.47. C₂₀H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: C 64.16; H 7.00; N 7.48.

32

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 33 1. H. R. Memarian, H. Sabzyan, A. Farhadi, *Z. Naturforsch.*, **64b**, 532 (2009).
- 34 2. D. Bózsing, P. Sohár, G. Gigler, G. Kovács, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 663 (1996).
- 35 3. I. O. Lebedyeva, M. V. Povstyanoy, A. B. Ryabitskii, V. M. Povstyanoy, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 368 (2010).
- 36 4. A. D. Shutalev, A. A. Fesenko, D. A. Cheshkov, D. V. Goliguzov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4099 (2008).
- 37 5. I. Saito, H. Sugiyama, T. Matsuura, K. Fukuyama, Yu. Katsube, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3243 (1984).
- 38 6. K. Ohkura, T. Sugaoi, T. Ishihara, K. Seki, *Heterocycles*, **64**, 57 (2004).
- 39 7. C. Bonnefous, J.-M. Vernier, J. H. Hutchinson, J. Chung, G. Reyes-Manalo, T. Kamenecka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1197 (2005).
- 40 8. A. P. Krapcho, M. J. Maresch, A. L. Helgason, K. E. Rosner, M. P. Hacker, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1597 (1993).
- 41 9. G. W. Gribble, G. L. Fletcher, D. M. Ketcha, M. Rajopadhye, *J. Org. Chem.*, **54**, 3264 (1989).
- 42 10. P. Nandhikonda, M. D. Heagy, *Org. Lett.*, **12**, 4796 (2010).
- 43 11. A. Güeven, R. A. Jones, *Tetrahedron*, **49**, 11145 (1993).
- 44 12. T. Tsuda, K. Fujishima, H. Ueda, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2129 (1981).
- 45 13. R. Nesi, S. Chimichi, M. Scotton, A. Degl'Innocenti, G. Adembri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1667 (1980).
- 46 14. S. Chimichi, R. Nesi, M. Neri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2491 (1984).

- 1 15. А. В. Бабеньшева, Н. А. Лисовская, А. Н. Масливец. *Журн. орган. химии*, **43**,
2 634 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 633 (2007).]
3 16. R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, S. M. Desenko, V. I. Musatov, O. V. Shishkin,
4 I. S. Konovalova, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *Synthesis*, 783 (2011).
5 17. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **23**, 360 (1893).
6 18. В. Л. Гейн, И. В. Крылова, Е. П. Цыплякова, А. Р. Гайфуллина, Л. И. Варкентин,
7 М. И. Вахрин, *XГС*, 1046 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 829 (2009).]
8 19. S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. S. Bondarenko, E. N. Ostapchuk, O. O. Grygorenko,
9 O. V. Shishkin, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4229 (2010).
10 20. M. Khorshidi, M. M. Heravi, Y. S. Beheshtia, Baghernejad, *Synth. Commun.*, **41**,
11 2899 (2011).
12 21. S. B. Singh, K. Tiwari, P. K. Verma, M. Srivastava, K. P. Tiwari, J. Singh, *Supramol.*
13 *Chem.*, **25**, 255 (2013).
14 22. H. Kefayati, F. Narchin, K. Rad-Moghadam, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 4573 (2012).
15 23. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Изв. АН, Сер. хим.*, **54**, 1474 (2005). [*Russ. Chem.*
16 *Bull.*, **54**, 1518 (2005).]
17 24. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Журн. общ. химии*, **82**, 1569 (2012). [*Russ. J. Gen.*
18 *Chem.*, **82**, 1603 (2012).]
19 25. F. A. Attaby, M. M. Ramla, T. Harukuni, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **183**,
20 2956 (2008).
21 26. С. И. Завьялов, Л. Б. Куликова, *Хим. фарм. журн.*, **26**, 116 (1992).
22 27. S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev,
23 *Synthesis*, 417 (2007).
24 28. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *Журн. орган. фарм. химии*, **3**, 2 (10), 17 (2005).
25 29. M. A. Kolosov, V. D. Orlov, V. V. Vashchenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin,
26 *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **72**, 1219 (2007).
27 30. Е. Л. Ханина, М. Б. Андабурская, Г. Я. Дубур, Р. М. Золотоябко, *Изв.*
28 *АН ЛатвССР*, 197 (1978).
29 31. M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, D. A. Beloborodov, V. D. Orlov, *J. Chem. Res.*, **37**, 115
30 (2013).
31 32. М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические*
32 *препараты*, Медицина, Москва, 1971, с. 258.

33 ¹ Харьковский национальный университет
34 им. В. Н. Каразина,
35 пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина
36 e-mail: kolosov@univer.kharkov.ua

Поступило 4.09.2013
После доработки 17.10.2013

- 37 М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, В. С. Пархоменко, В. Д. Орлов
38 Синтез и алкилирование диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-
39 пиримидин-4,5-дикарбоксилатов

