

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина
Кафедра органической химии

На правах рукописи

Муатаз Джавад Кадхим АЛ-ОГАИЛИ

УДК 547.853:(542.913+543.42)

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНА И РОДСТВЕННЫХ
4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-a]ПИРИМИДИНОВ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия

Научный руководитель

к.х.н., доц.

М. А. Колосов

Харьков

2015

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений и обозначений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Синтез и химические свойства N-алкоксиазинов и их гетероаннелированных аналогов.....	15
1.2 Синтез 5-арилсульфонил- и 5-сульфамидзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и родственных соединений.....	21
1.3 Синтез и свойства аналогов 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, содержащих активированные СН-положение или двойную С=С-связь.....	26
РАЗДЕЛ 2 СИНТЕЗ 1-МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ 4-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ.....	30
2.1 Синтез 1-метокси-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов.....	30
2.2 Синтез производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов.....	46
РАЗДЕЛ 3 СИНТЕЗ 6-СУЛЬФАМИДПРОИЗВОДНЫХ 7-АРИЛ-4,7-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ.....	53
3.1 Синтез β -кетосульфамидов.....	53
3.2 Синтез производных 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов.....	60
РАЗДЕЛ 4 СИНТЕЗ И N-АЛКИЛИРОВАНИЕ ЭТИЛ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН-5-КАРБОКСИЛАТОВ, ДИЭТИЛ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН-5,6-ДИКАРБОКСИЛАТОВ, А ТАКЖЕ ИХ 4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ.....	74
4.1 Синтез и N-алкилирование этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов и диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов.....	75
4.2 Синтез и N-алкилирование диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов.....	88

РАЗДЕЛ 5 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	94
5.1 Описание эксперимента к разделу 2.....	95
5.2 Описание эксперимента к разделу 3.....	98
5.3 Описание эксперимента к разделу 4.....	101
ВЫВОДЫ.....	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	109

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГХ–МС	газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
ДМФА, DMF	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ИК	инфракрасный
КССВ	константа спин-спинового взаимодействия
МВ, MW	микроволновый
¹ H ЯМР	протонный магнитный резонанс
РСА	рентгено-структурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
УЗ	ультразвук, ультразвуковой
УФ	ультрафиолетовый
ЦГД	циклогександион-1,3
ЩУЭ	щавелевоуксусный эфир
ЭУ	электронный удар
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ac	ацетил
Alk, Alkyl	алкил
Ar, Aryl	арил
Bu	<i>n</i> -бутил
Ср*	1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил
DCM	дихлорметан
Et	этил
EWG	электроноакцепторная группа
Hal	галоген (Cl, Br, I)
НМТА	гексаметилентетрамин
LDA	диизопропиламид лития
Me	метил
Pr	пропил
TMSCl	триметилсилилхлорид
tolyl	4-метилфенил (<i>n</i> -толил)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В течение весьма длительного периода 5-COR-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны (соединения Биджинелли), а также их гетероаннелированные аналоги (в частности, производные 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов) являются объектами интенсивных исследований в связи с разнообразными видами биологической активности, проявляемой этими соединениями [1–10], и их синтетической доступностью. Так, среди них обнаружены вещества, являющиеся эффективными модуляторами кальциевых каналов, активными ингибиторами ферментов (протеаза ВИЧ, глюко- и галактозидаза и т.д.), иммуностимуляторами и т.д. [11–16]. Кроме того, указанные соединения проявляют противовирусную, антибактериальную и противоопухолевую активности, что связано с их подобием по структуре известным лекарственным средствам на основе производных 1,4-дигидропиридина [6, 11–13]. Все вышесказанное обуславливает перспективность исследования путей синтеза и свойств производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Также отметим, что часто для получения производных указанных гетероциклических систем используется трехкомпонентная конденсация азотсодержащих 1,3-бинуклеофилов, альдегидов и β -дикарбонильных соединений, позволяющая варьировать до пяти заместителей в целевой молекуле.

Тем не менее, несмотря на явную привлекательность указанных соединений, до сих пор не были получены N-алкоксипроизводные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, которые, подобно N-алкоксиазинам [17, 18] и N-алкоксиазолоазинам [19–21], могут обладать определенной биологической активностью. Кроме того, интерес к синтезу N-алкоксипроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она обусловлен вероятной замедленной инверсией атома азота и возможностью их дальнейшего применения в качестве фотохимических источников

алкоксильных радикалов подобно N-алкоксипиридин-2-онам(тионам) [22–24] и N-алкокситиазол-2-тионам [25, 26].

В то же время, на себя обращают внимание синтез и химические свойства малоизученных 6-сульфамидзамещенных 7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиримидинов, которые интересны как с синтетической точки, так и как объекты дальнейших медико-биологических экспериментов.

Кроме того, несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению химии соединений Биджинелли, до сих пор не был изучен синтез весьма привлекательных производных этил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатов, диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов, а также их гетероаннелированных аналогов. Эти соединения, объединяя в себе гетероциклическое кольцо и фрагмент диэтилмалеата, могут быть объектами для дальнейшей модификации, изучения СН-функционализации и СН-кислотности, а также реакций с участием активированной C=C-связи.

Поскольку до сих пор возникают вопросы и существуют нерешенные проблемы в химии производных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, их изучение и решение, несомненно, является актуальной задачей и имеет как научное, так и практическое значение.

Связь работы с научной программой кафедры

Проведенное исследование является частью научно-исследовательских программ кафедры органической химии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина «Многокомпонентные процессы циклизации с участием карбонильных соединений и бинуклеофильных реагентов – прямой путь к аналогам биологически активных природных соединений» (№ государственной регистрации 0212U002051), научно-исследовательских работ «Функционализированные производные азолоазинов. Синтез и исследование» (№ государственной регистрации 0114U006340) и «Синтез 6-функционализированных производных дигидроазолоазинов» (№ государственной регистрации 0115U005728) и продолжает работы,

связанные с синтезом и исследованиями различных азотосодержащих гетероциклических систем.

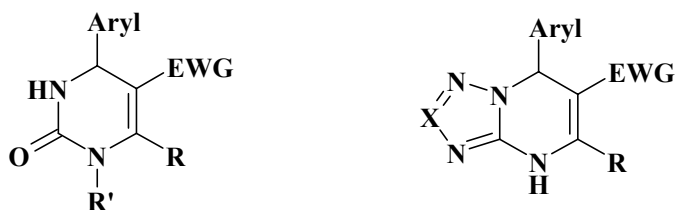
Цель и задачи исследования

Цель данной работы – синтез функционализированных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов.

Задачи данного исследования:

- разработать общую методику синтеза N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов с использованием N-метоксимочевинны;
- изучить возможность селективного получения производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов путем трехкомпонентной конденсации производных карбамида, альдегидов и 1,3-циклогександиона (ЦГД);
- разработать способ получения 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов;
- оценить возможность применения 1-(1-пиперидинилсульфонил)-ацетонов в трехкомпонентной конденсации с 3-амино-1,2,4-триазолом и ароматическими альдегидами с целью синтеза производных 6-сульфамидо-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина;
- изучить алкилирование 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов;
- синтезировать полифункциональные производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов, содержащие активированную С=С-связь и СН-положение гетероцикла: этил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилаты, диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилаты, диэтил 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло- и диэтил 4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилаты;
- изучить алкилирование полученных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов.

Таким образом, **основными объектами** исследования были



EWG = электроноакцепторная группа
X = H, N; R = H, Me, EWG; R' = H, OMe

а также продукты их алкилирования.

Предмет исследования – синтез и реакционная способность указанных соединений.

Методы исследования – органический синтез, тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, ГХ–МС, РСА.

Научная новизна работы

В ходе работы впервые проведен синтез N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов в условиях трехкомпонентной конденсации N-метоксимочевины, ароматических альдегидов и β -дикарбонильных соединений в каталитической системе TMSCl –ДМФА.

Установлено, что система TMSCl –ДМФА может быть также успешно применена для синтеза 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов исходя из производных мочевины, ароматических альдегидов и циклогександиона (ЦГД) в качестве β -дикарбонильного соединения.

Показано, что трехкомпонентная конденсация 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов, ароматических альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола в ДМФА приводит к образованию ранее неизвестных производных 5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинов, причем в случае применения 4-нитробензальдегида происходит элиминирование сульфамидной группы и гетероароматизация, а единственным продуктом реакции является 5-метил-7-(4-нитрофенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин.

Установлено, что алкилирование 5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина в системе NaH–DMFА проходит селективно по положению 4.

Получен ряд производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих одну или две этоксикарбонильных группы, изучено алкилирование указанных соединений, которые являются удобными объектами для изучения активированной С=С-связи и СН-положения гетероциклического кольца. Показано, что алкилирование этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов происходит в системе NaH–DMFА, а диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов и диэтил 4-алкил-7-арил-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов – в двухфазной среде KOH/H₂O–MeCN.

Практическое значение полученных результатов

Разработана удобная методика синтеза N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, которая заключается в реакции N(1)-метоксимочевины, ароматических альдегидов и дикарбонильных соединений в системе TMSCl–DMFА. Найден общий путь получения исходного N-метоксиамина, который заключается в O-алкилировании оксима ацетофенона и дальнейшем кислотном расщеплении O-алкилоксиамина.

Найден препаративный метод синтеза N,N-дизамещенных 1-амидосульфонацетонов. Он заключается в литировании N,N-дизамещенных метилсульфамидов, взаимодействии полученных солей с альдегидами с образованием β-сульфамидоспиртов и их последующем окислении реактивом Джонса. Полученные 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетоны достаточно реакционноспособны и в реакции с альдегидами и 3-амино-1,2,4-триазолом в DMFА образуют производные 6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов.

Показано, что щавелевоуксусный эфир (диэтилоксалоацетат, ЩУЭ) и этил 3,3-диэтоксипропаноат (этиловый эфир 3,3-диметоксипропионовой кислоты) являются удобными дикарбонильными компонентами для синтеза 4-арил-3,4-ди-

гидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов, диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов, диэтил 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло- и диэтил 4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов. Полученные соединения легко N-алкилируются, причем в случае производных 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов реакция проходит селективно по положению 4.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в самостоятельном выполнении синтеза исходных и целевых соединений, изучении их химических свойств и измерении физических констант. Автором самостоятельно проведены поиск и анализ литературных источников, обработка и интерпретация спектральных данных.

При участии диссертанта и научного руководителя сформулированы выводы и подготовлены научные публикации.

Автор благодарит группу сотрудников ГНУ НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины: В. И. Мусатова за измерение спектров ^1H ЯМР, В. В. Ващенко и Е. В. Ващенко за проведение ГХ–МС исследований, С. В. Шишкину и И. Н. Омельченко за проведение рентгено-структурного анализа; руководство и коллектив НПП «Укроргсинтез» (Киев) за измерение спектров ^{13}C ЯМР, а также инженера кафедры органической химии ХНУ имени В. Н. Каразина Л. В. Василенко за измерение ИК-спектров.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты работы были представлены на международных и украинских конференциях:

VI Международная конференция «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles» (Харьков, 2012 г.); межвузовская конференция молодых ученых и студентов «Медицина третьего тысячоліття» (Харьков, 2015 г.); VII Всеукраинская научная конференция студентов и аспирантов «Хімічні Каразінські читання – 2015» (Харьков, 2015 г.); XV научная конференция «Львівські хімічні читання – 2015» (Львов, 2015 г.); международная научно-практическая конференция «Методика навчання природничих дисциплін у середній та вищій школі» (XXII Каришинські читання) (Полтава, 2015 г.); VII международная

конференция «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles» (Харьков, 2015 г.).

Публикации

Основные результаты работы изложены в 12 публикациях, из которых 6 статей («Химия гетероциклических соединений» – 2 статьи, «Tetrahedron Letters» – 1 статья, «Вісник Харківського національного університету» – 2 статьи, «Журнал органической и фармацевтической химии» – 1 статья) и 6 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 124 с., состоит из вступления, 5 разделов, выводов, списка использованных литературных источников (151 наименование), содержит 34 рисунка, 61 схему и 13 таблиц.

В обзоре литературы (раздел 1) рассмотрены основные методы синтеза производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (соединений Биджинелии), 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов, различных N-алкоксиазолоазинов, а также особенности введения производных β-кетосульфонон и β-кетосульфамидов в реакцию Биджинелли. Раздел 2 содержит информацию об особенностях синтеза и строения 1-метокси-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, а также 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов. Третий раздел посвящен изучению синтеза и реакционной способности 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов. В четвертом разделе описаны особенности получения и алкилирования производных этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов, диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов, а также их 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидиновых аналогов.

Пятый раздел является экспериментальной частью работы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Обзор литературы выполнен с помощью поисковых систем Reaxys и SciFinder и отражает ключевые моменты из химии исследуемых соединений на 1.11.2015 г.

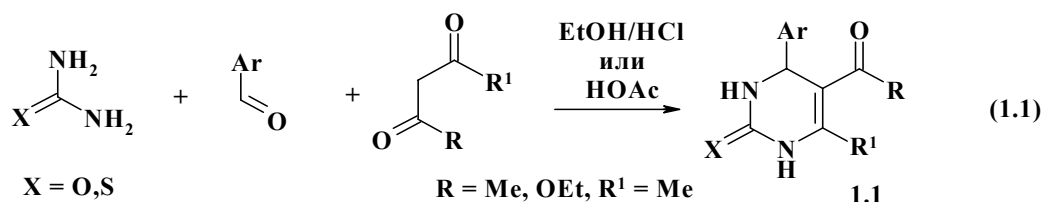
Поскольку наиболее очевидным путем получения целевых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, а также их гетероаннелированных аналогов является реакции Биджинелли, в обзоре литературы описаны классические условия её проведения, модификации и механизм.

Исходя из того, что в литературе не описан синтез N-алкоксипроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и не изучено поведение N-алкоксимочевин в условиях трехкомпонентной конденсации с альдегидами и β -дикарбонильными соединениями, в подразделе 1.1 приведены сведения о получении различных N-алкоксиазинов (N-алкоксипиридинов, N-алкоксиурацилов и т.д.), а также описаны особенности строения и реакционной способности N-алкоксизамещенных мочевин.

В подразделе 1.2 представлены известные способы получения 5-сульфонилзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидинов.

Синтез и химические свойства ближайших аналогов 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, содержащих активированные положение СН цикла или двойную С=С-связь, описаны в подразделе 1.3 обзора литературы.

Реакция Биджинелли – удобный инструмент для формирования 5-функционализированных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов **1.1** (т. н. соединений Биджинелли), а также их 2-тиоксо- и 2-иминоаналогов. Суть реакции состоит в трехкомпонентной конденсации производных карбамида, альдегидов и β -дикарбонильных соединений в спиртовой среде в присутствии каталитических количеств минеральной кислоты или в ледяной уксусной кислоте [1–4, 27] (схема 1.1):

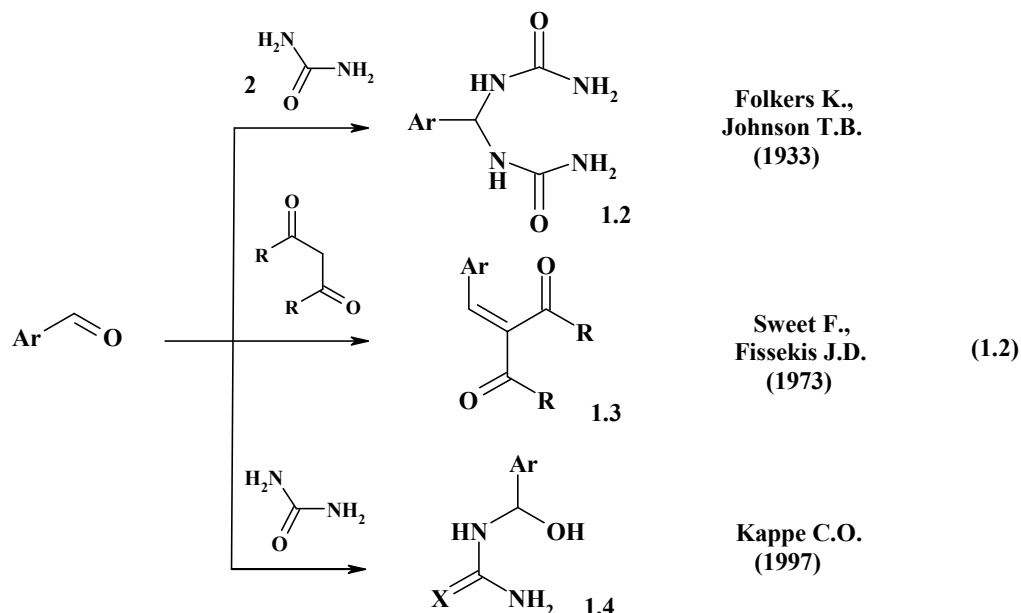


Однако не все соединения Биджинелли можно получить в этих условиях. Так, например, выделить некоторые соединения, содержащие заместители с донорными или акцепторными заместителями или улучшить выход целевых соединений удавалось лишь при проведении реакции в концентрированной HCl [28] или в системе ДМФА–ТМС-хлорид [29–31]. Отметим, что в литературе имеется огромное количество данных о влиянии катализаторов и различных комбинированных систем (например, ТГФ–НОAc–CuCl–BF₃, MeCN–LiClO₄ и др. (более подробные обзоры см. [5, 7, 9])) на протекание реакции Биджинелли.

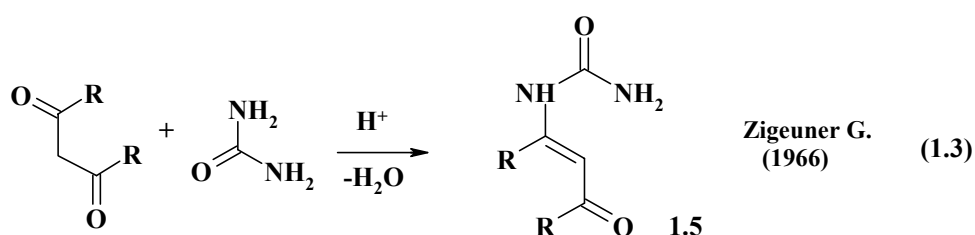
Для реакции Биджинелли характерна большая варибельность исходных реагентов [5]. Так, в трехкомпонентную конденсацию можно вводить различные карбамиды (мочевины, изомочевины, гуанидин и т.д.), альдегидные составляющие (ароматические, гетероциклические, алифатические альдегиды, диальдегиды, производные углеводов [32–34] и т.д.) и карбонильные соединения (производные β-дикарбоновых кислот, нитрокетонов [35–39] и т.д.).

Механизм реакции Биджинелли представляет собой двухстадийный процесс. Отметим, что, прежде чем удалось окончательно установить все особенности протекания указанной реакции, прошло более 100 лет с момента её открытия Пьетро Биджинелли (1891 г.) [5]. Первое сообщение о механизме реакции в кислой среде было опубликовано в 1933 г. Авторы полагали, что на первой стадии формируется бензилиден-бис-мочевина **1.2** – продукт взаимодействия альдегида с двумя эквивалентами мочевины – через промежуточное образование иминиевых ионов [27]. В 1973 г. авторами работы [40] было высказано предположение о том, что вначале формируется интермедиат **1.3**, который далее реагирует с мочевиной. Лишь группе О. Каппе в 1997 г. удалось окончательно выяснить механизм протекания реакции Биджинелли и установить, что в кислой среде на первой стадии реагируют альдегид и мочевина, после чего интермедиат

1.4 взаимодействует с дикарбонильным компонентом [41] (схема 1.2). В 2009 г. вывод О. Каппе был полностью подтвержден современными спектральными и расчетными методами [42, 43].

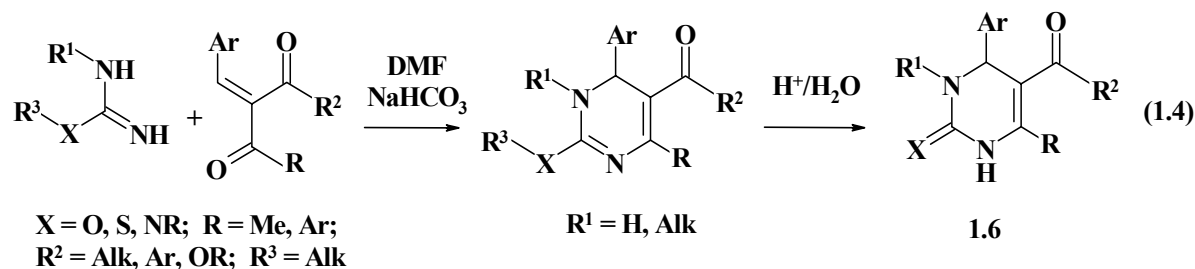


Авторы работы [44] утверждали, что продукт конденсации мочевины и дикарбонильного соединения **1.5** не вступает в последующую реакцию с альдегидами (схема 1.3) и не образует целевые продукты. Но позднее была показана возможность конденсации продукта типа **1.5** с альдегидом в присутствии кислоты Брэнстеда [45].



В 80-х годах авторами работ [46, 47] были получены производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она типа **1.6** исходя из вышеупомянутого интермедиата **1.3** в условиях основного катализа (модификация Этвола (Atwal)), что отличается от классических условий реакции Биджинелли (кислотный катализ). При этом используется реакция производных изомочевины и енонов в ДМФА в присутствии NaHCO_3 , а енон предварительно синтезируют исходя из

альдегида и дикарбонильного соединения (схема 1.4):



Подобный подход позволяет вводить заместители в положение 3 дигидропиримидин-2(1H)-онового цикла и может быть успешно применен не только к изомочевинам, но и к мочевинам нормального строения [28, 29].

Более того, в среде ДМФА–ТМС-хлорид удалось получить продукты реакции, вводя в реакцию даже N-арилмочевины и N(1),N(3)-диалкилмочевины [30]. Таким образом, утверждение Каппе о том, что введение таких мочевины в реакцию Биджинелли невозможно [41], постепенно теряет абсолютный характер.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что реакция Биджинелли несет в себе большой синтетический потенциал и открывает путь к синтезу новых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она. Именно поэтому она стала ключевым инструментом и основой для достижения поставленных в данной работе задач.

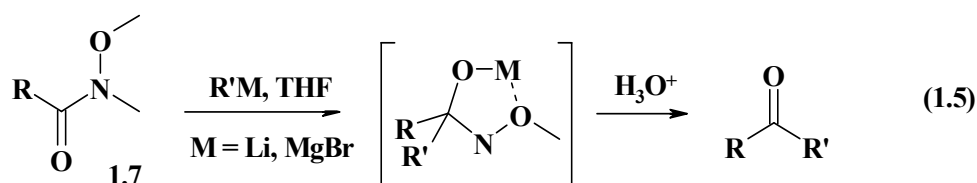
1.1 Синтез и химические свойства N-алкоксиазинов и их гетероаннелированных аналогов

Несмотря на то, что для синтеза N-алкоксиазинов и их производных, согласно литературным данным, не применялись N-алкоксимочевины, введение последних в конденсацию с альдегидами и β-дикарбонильными соединениями является наиболее очевидным путем получения N-алкоксипроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она. Поэтому вначале следует рассмотреть особенности строения N-моно- и N,N-дизамещенных метоксимочевин, которые обладают весьма любопытными оптическими и химическими свойствами.

Известно, что одной из ключевых задач стереохимии является синтез

соединений с конфигурационно стабильным атомом азота, что может быть достигнуто за счет снижения скорости его пирамидальной инверсии. Было установлено, что наиболее медленная инверсия наблюдается в соединениях, где атом азота связан с двумя или тремя гетероатомами, имеющими неподеленные электронные пары [48]. Так, например, были получены различные N,N-диалкоксиамиды и амины [49–53]; N,N,N-триалкоксиамины и тетраалкоксигидразины [51]; N-хлор-N-алкоксиамины и мочевины [54, 55]; N-ацилокси-N-алкоксиамиды [53, 56] и другие соединения, обладающие устойчивой пирамидальной конфигурацией атома азота в открытой цепи.

Особое место среди вышеуказанных веществ занимают N-метокси-N-метиламиды (амиды Вайнреба) **1.7**, широко используемые в современном органическом синтезе в качестве ацилирующих реагентов [57–61]. Так, авторами работы [57] впервые был предложен удобный одностадийный подход к синтезу различных кетонов путем взаимодействия реактивов Гриньяра и литийорганических реагентов с N-метокси-N-метиламидами типа **1.7** (схема 1.5).



В составе аномерных N–X–N-алкоксимочевин (X = Cl; O–C(=O)R; OR; N⁺C₅H₅) [52–54] связь N–X удлинена, а атом азота геминальной системы O–N–X имеет пирамидальную конфигурацию, находясь в состоянии sp³-гибридизации, тогда как другой атом азота имеет планарную конфигурацию и находится в состоянии sp²-гибридизации (рис. 1.1) [62, 63].

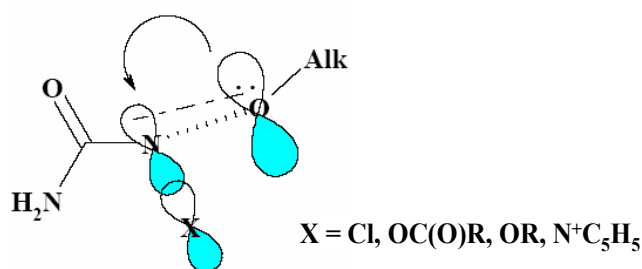
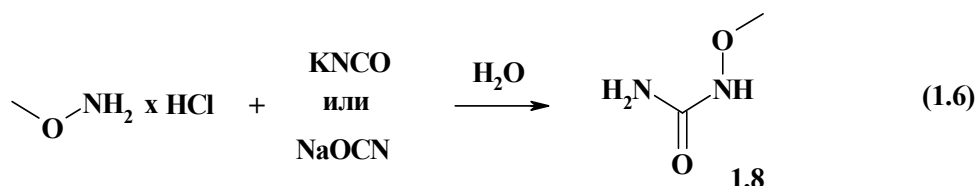
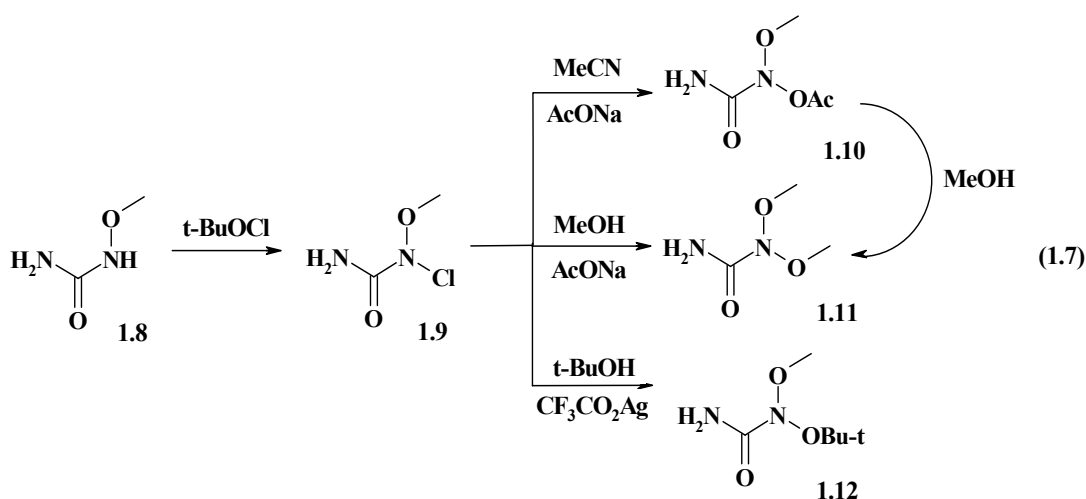


Рисунок 1.1 – Строение аномерных N–X–N-алкоксимочевин

Ключевым соединением для синтеза вышеупомянутых аномерных N–X–N-метоксимочевин является N-метоксимочевина **1.8**, атом азота которой имеет слабо пирамидальную конфигурацию [64]. Существует несколько способов её получения, суть которых сводится, в основном, к добавлению NaOCN [64] или KNCO [65] к водному раствору MeONH₂×HCl при охлаждении с последующей обработкой реакционной смеси (схема 1.6).



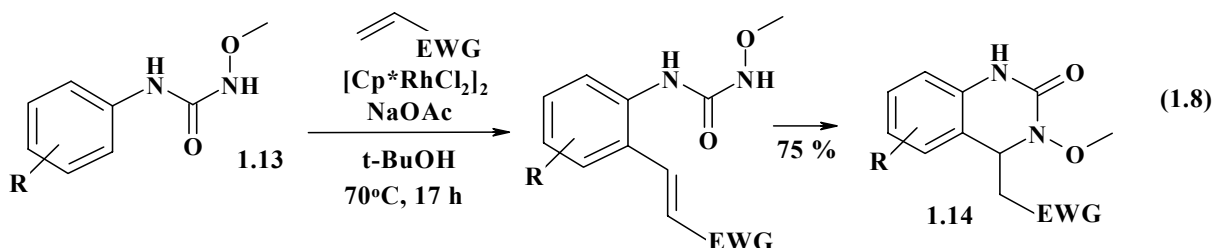
Дальнейшее хлорирование N-метоксимочевины **1.8** приводит к образованию N-хлор-N-метоксимочевины **1.9** [54], которая выступает исходным веществом для синтеза ряда соединений. Так, в системе MeCN–AcONa она образует N-ацетокси-N-метоксимочевину **1.10** [56], алкоголиз которой также дает продукт **1.11**. В то же время алкоголиз N-хлор-N-метоксимочевины **1.9** в присутствии AcONa ведет к N,N-диметоксимочевине **1.11** [53], а в присутствии CF₃CO₂Ag – к N-*tert*-бутокси-N-метоксимочевине **1.12** [52] (схема 1.7).



В N-хлор-N-алкоксимочевинах [54] и в N-ацилокси-N-алкоксимочевинах [56] атом хлора и ацилокси-группа, соответственно, обладают анионной подвижностью и являются потенциальными нуклеофугами в реакциях с

нуклеофильными реагентами.

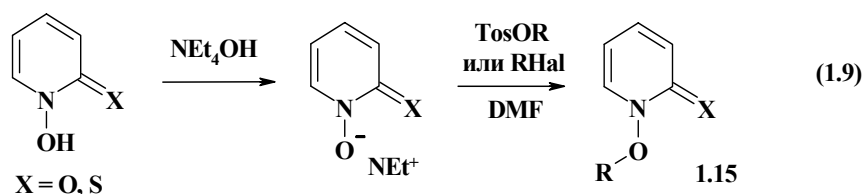
Авторы работы [66] сообщают, что в реакциях окислительного С–Н олефинирования с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю N-метокси-N'-арилмочевины **1.13** выступают в качестве окислителя, в результате чего образуются производные дигидрохиназолинона **1.14** (схема 1.8).



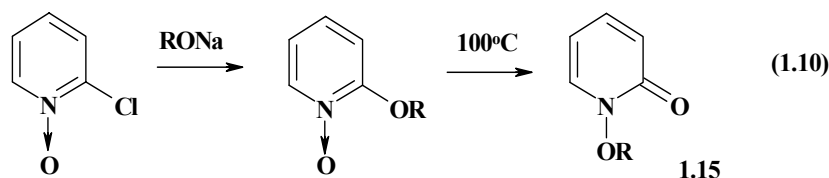
Таким образом, N-алкоксимочевины – это весьма интересные полупродукты на пути к получению оптически активных соединений трехвалентного азота и потенциальных хиральных реагентов.

В литературе описаны способы получения N-алкоксипроизводных пиридин-2(1H)-она(тиона) [67–70] и тиазол-2(3H)-тиона [73], которые широко используются в качестве фотохимических источников алкоксильных радикалов [22–26].

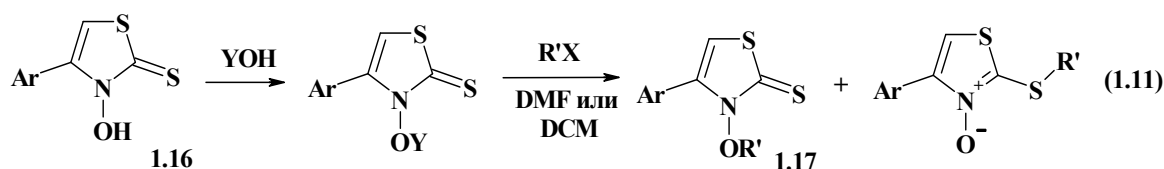
Так, авторами работ [24, 67, 68] N-алкоксипиридин-2(1H)-оны(тионы) типа **1.15** были получены исходя из 1-гидроксипиридин-2(1H)-онов(тионов) через промежуточное образование солей и их дальнейшее взаимодействие с алкилгалогенидами или тозилатами (схема 1.9).



Американские авторы [69, 70] сообщают об образовании N-алкоксипиридин-2(1H)-онов типа **1.15** в результате протекания термической перегруппировки N-окиси 2-алкоксипиридина (схема 1.10).



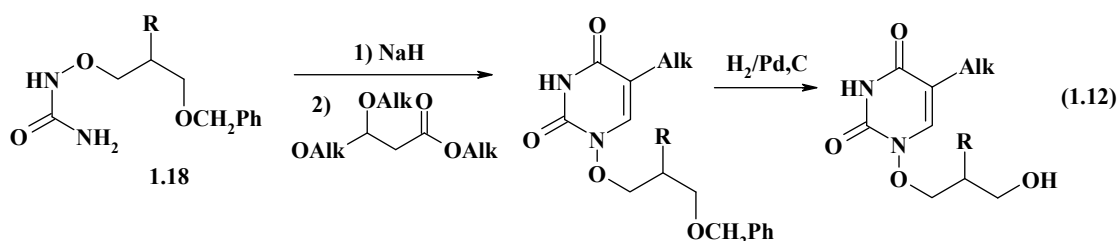
Как уже упоминалось, соединения типа **1.15** являются источниками алкоксильных радикалов, которые играют важную роль в фотобиологических и химических исследованиях [71, 72]. Однако большим недостатком указанных веществ является их чувствительность к дневному свету. Для устранения данного недостатка и создания более стабильного источника алкоксильных радикалов были получены N-алкокситиазол-2(3*H*)-тионы **1.17**. Синтез последних проводили исходя из N-гидрокси-4-арилтиазол-2(3*H*)-тионов **1.16** аналогично синтезу соединений типа **1.15** [73] (схема 1.11).



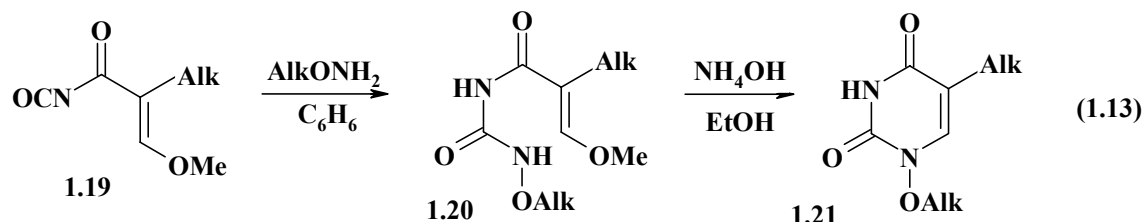
Помимо данных о синтезе N-алкоксипроизводных пиридин-2(1*H*)-онов(тионов) и тиазол-2(3*H*)-тионов, в литературе описаны способы получения различных N(9)-алкоксипуринов и N(1)-алкоксипиримидинов.

С момента открытия противовирусного препарата «Ацикловир» [74] химия ациклических аналогов нуклеозидов приобрела особую популярность, в результате чего был получен ряд эффективных средств для лечения вирусов герпеса и даже вируса иммунодефицита человека [17–21].

Большинство подходов к синтезу N(1)-алкоксипиримидиновых оснований основано на циклизации предварительно функционализированных N-алкоксимочевин типа **1.18** с эфирами 3,3-диалкоксипропионовой кислоты [18, 75] (схема 1.12).

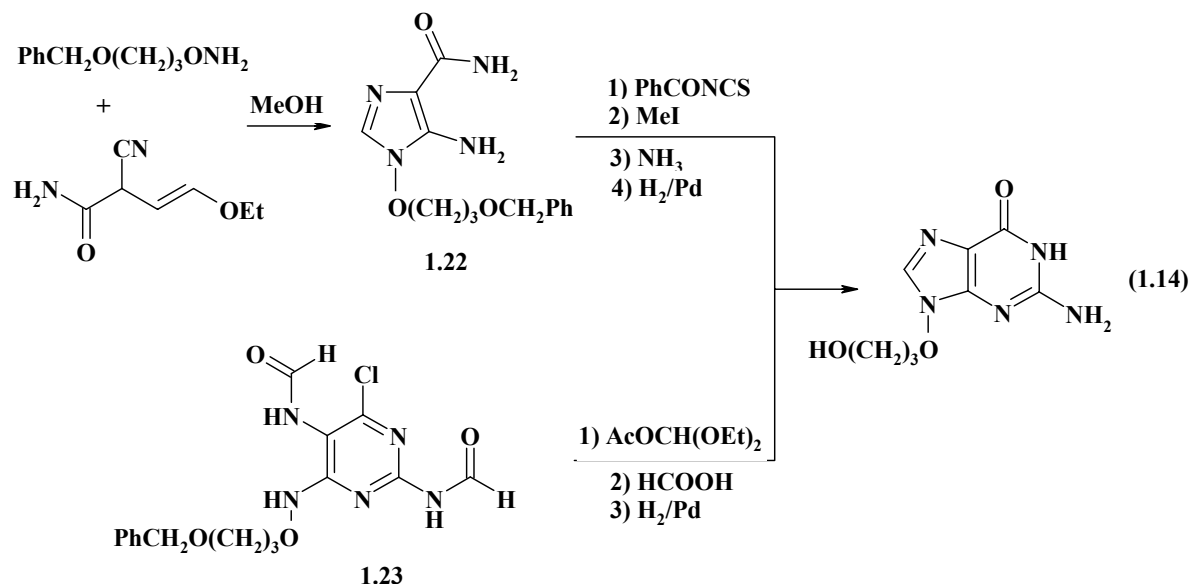


Авторами работы [76] показано, что при взаимодействии изоцианата типа **1.19** с алкоксиамином образуется продукт **1.20**, внутримолекулярная циклизация которого в присутствии гидроксида аммония дает с высокими выходами (81–89 %) N-алкоксиурацилы типа **1.21** (схема 1.13).



Аналогично приведенным методам были получены производные N-(гидроксиалкокси)тимина и цитозина [17, 18].

Синтез N(9)-алкоксипуринов проводят посредством нескольких стадий через промежуточное образование функционализированных производных имидазола **1.22** или пиримидина **1.23**, последующая циклизация которых ведет к формированию целевой пуриновой системы (схема 1.14) [19].



Основываясь на приведенных литературных данных и учитывая потенциальную значимость N-алкокси-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, можно сделать вывод, что их синтез принципиально возможен и весьма актуален. Одним из перспективных способов получения указанных веществ, на наш взгляд, является введение N-алкоксимочевин в реакцию Биджинелли.

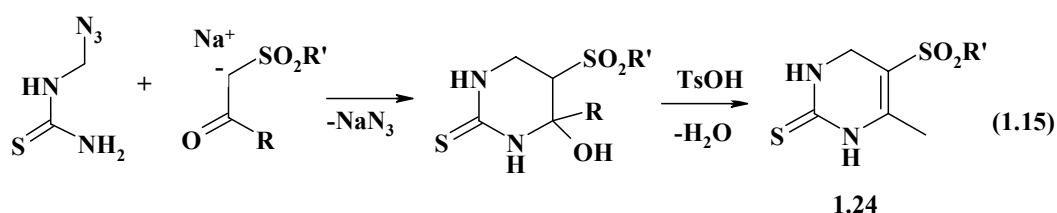
1.2 Синтез 5-арилсульфонил- и 5-сульфамидзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и родственных соединений

Синтез 5-функционализированных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов как с научной, так и с практической точки зрения представляется любопытным, так как функционализация заместителей в положении 5 обычно затруднена [44].

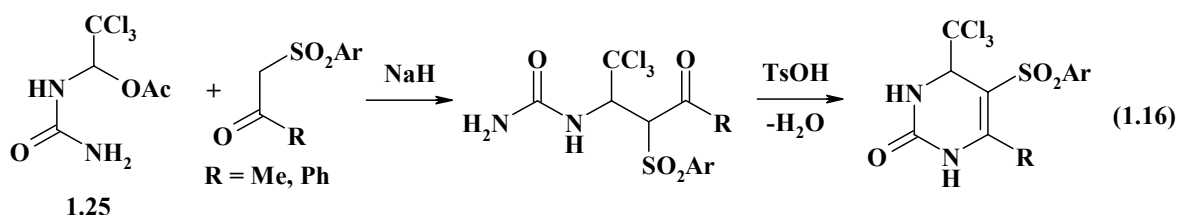
Кроме того, многие соединения, содержащие группу SO_2NR_2 , составляют хорошо известную группу фармацевтических средств, так называемых сульфамидных препаратов (стрептоцид, сульфодимезин и т. д.) [77, 78]. Например, сульфамид 2-аминопиримидина («Сульфадiazин») широко применяется в качестве антибактериального средства.

Несмотря на множество публикаций, посвященных химии соединений Биджинелли, литературных данных о синтезе и свойствах 5-сульфамид- и 5-сульфонилпроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она совсем мало. Тем не менее, можно выделить ряд работ, в которых наблюдается систематический подход к синтезу указанных веществ [79–83].

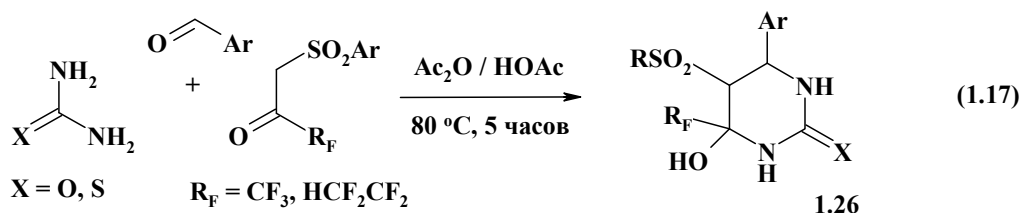
Например, авторами работ [79] были получены продукты типа **1.24** действием азидометилмочевины на енолы β -кетосульфонов с последующей дегидратацией гидрокси-формы в присутствии TsOH (схема 1.15).



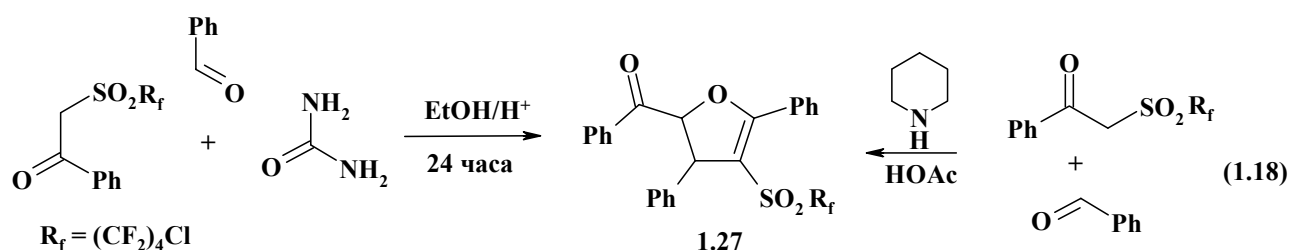
Позже этими же авторами был предложен более общий подход к синтезу 5-арилсульфонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов(тионов), основанный на амидоалкилировании енолятов α -функционализированных кетонов с использованием замещенных мочевины типа **1.25** [80] (схема 1.16).



Авторами [81, 82] было показано, что введение β -полифторалкил- β -кетосульфонов и -сульфамидов в конденсацию с альдегидами и мочевиной в системе Ac_2O – HOAc ведет к образованию продуктов **1.26** (схема 1.17).



Авторы работы [84] отмечают, что при проведении трехкомпонентной конденсации с участием β -полифторалкил- β -кетосульфонов в этаноле в присутствии каталитических количеств кислоты образуются тетразамещенные *транс*-2,3-дигидрофураны **1.27** вместо ожидаемых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (схема 1.18).

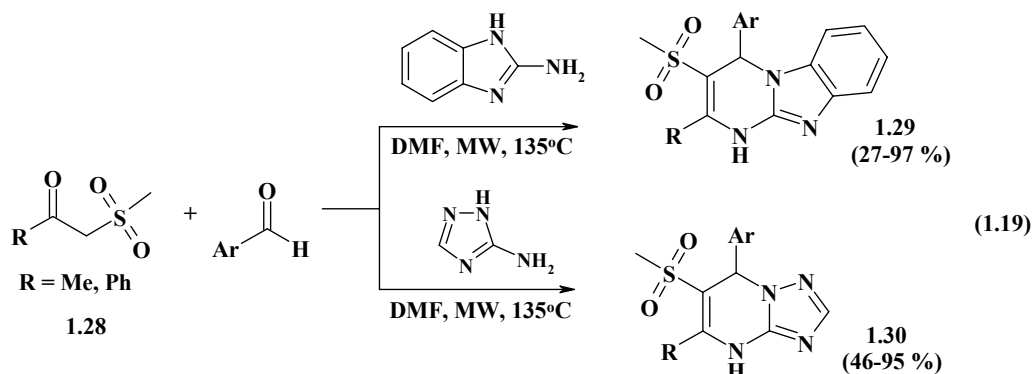


Очевидно, в данном случае мочевины не вступает в реакцию, а конденсация 2 эквивалентов β -полифторалкил- β -кетосульфона с 1 эквивалентом бензальдегида ведет к образованию соединения **1.27** вместо традиционного аддукта реакции Кнёвенагеля [84].

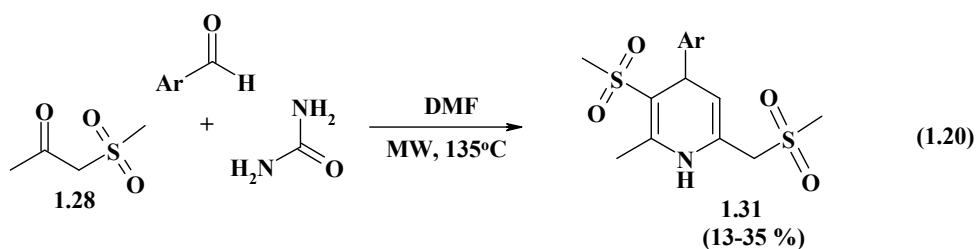
Исходя из вышесказанного, можно видеть, что синтез 5-сульфонил- и 5-сульфамидпроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она изучен недостаточно, в то время как синтез 6-арилсульфонил- и 6-сульфамидзамещенных азолопиримидиновых систем достаточно описан в литературных источниках.

Так, авторами работы [85] показано, что введение аминоазолов (2-аминобензимидазола или 3-амино-1,2,4-триазола) в конденсацию с ароматическими альдегидами и β -кетосульфонами **1.28** ведет к образованию гетероаннелированных аналогов продуктов Биджинелли – 5-метилсульфонилпроизводных

5,8-дигидроимидазол[1,2-а]пиримидина **1.29** и 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **1.30** соответственно (схема 1.19).

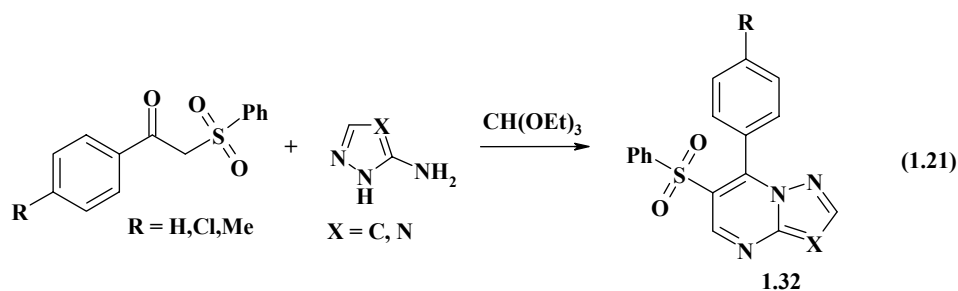


Также авторы отмечают, что при взаимодействии мочевины с альдегидом и β -кетосульфеном вместо ожидаемого производного 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она образуется с низким выходом неклассический продукт реакции Ганча типа **1.31** (схема 1.20) [85].



Очевидно, в данном случае (схема 1.20) более предпочтительным является протекание реакции Ганча, где мочевины выступает источником аммиака, а CH_3 -группа β -кетосульфена – CH -кислотным центром наряду с CH_2 -группой.

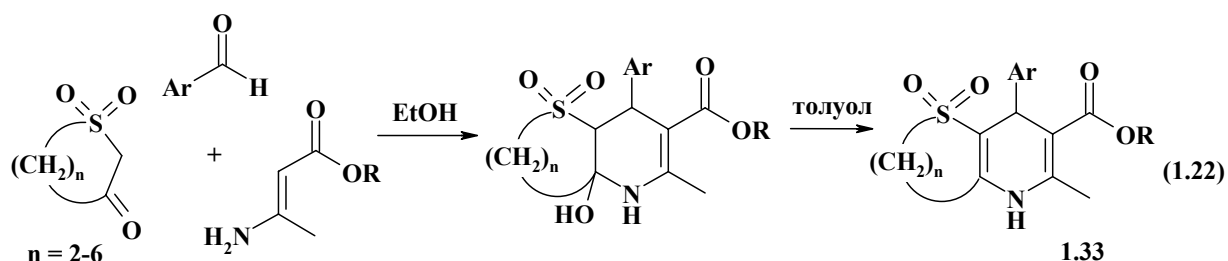
Авторами работы [86] был разработан эффективный одностадийный подход к синтезу 5-незамещенных азоконденсированных аналогов 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов типа **1.32** путем взаимодействия аминоазолов с β -кетосульфенами и триэтилортоформиатом в присутствии пиперидина (схема 1.21).



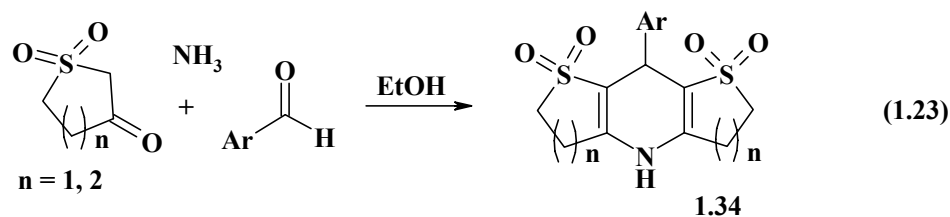
Кроме того, в патенте [87] предложен удобный способ получения ряда 6-сульфамид- и 6-сульфонилпроизводных 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина с использованием $Ti(OPr-i)_4$ в качестве катализатора.

Помимо синтеза вышеописанных соединений, в литературе имеются данные о получении производных 1,4-дигидропиридина, содержащих сульфонильный или сульфамидный заместитель в дигидроцикле. Хорошо известным способом формирования 1,4-дигидропиридиновой системы является реакция Ганча [88], суть которой состоит в циклоконденсации β -дикарбонильных соединений, альдегидов и производных аммиака. Можно выделить ряд публикаций, в которых описан синтез указанных веществ с использованием β -кетосульфонов или β -кетосульфамидов в качестве β -дикарбонильных соединений [89–92].

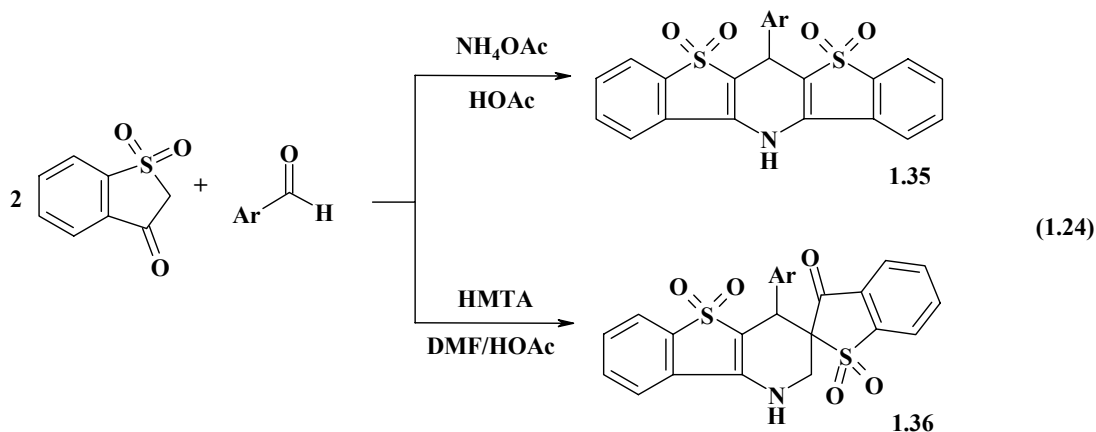
Например, авторы работы [89] сообщают об успешном синтезе ряда циклических β -кетосульфонов и их дальнейшем применении в реакции Ганча. Так, кипячением последних с эфирами 3-аминокротоновой кислоты и альдегидами в этаноле были получены несимметрично замещенные производные 1,4-дигидропиридина типа **1.33** (схема 1.22).



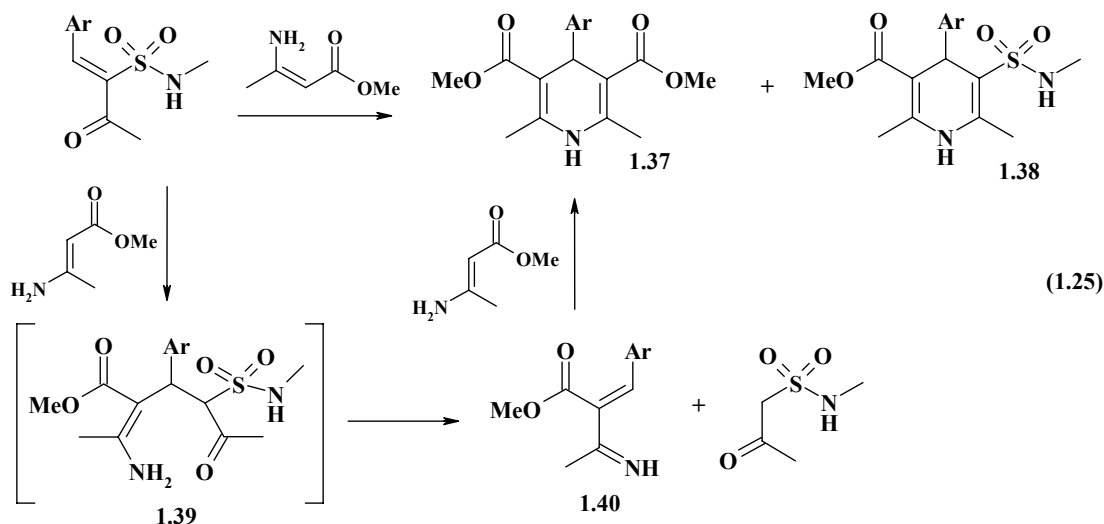
В аналогичных условиях американские ученые [90] синтезировали соединения типа **1.34** при конденсации 2 эквивалентов циклического β -кетосульфона с ароматическими альдегидами и аммиаком (схема 1.23).



Также о синтезе симметрично замещенных полициклических производных 1,4-дигидропиридина сообщают авторы публикации [91]. Так, при проведении реакции в системе $\text{HOAc-NH}_4\text{OAc}$ были получены соединения типа **1.35**, а в присутствии НМТА – спироциклические производные типа **1.36** (схема 1.24).



Синтез сульфамидзамещенных производных 1,4-дигидропиридина описан лишь в одной работе [92], где авторы сообщают об образовании смеси соединений **1.37** и **1.38** в результате взаимодействия предварительно полученных арилиденсульфамидов с эфиром 2-аминокротоновой кислоты (схема 1.25).



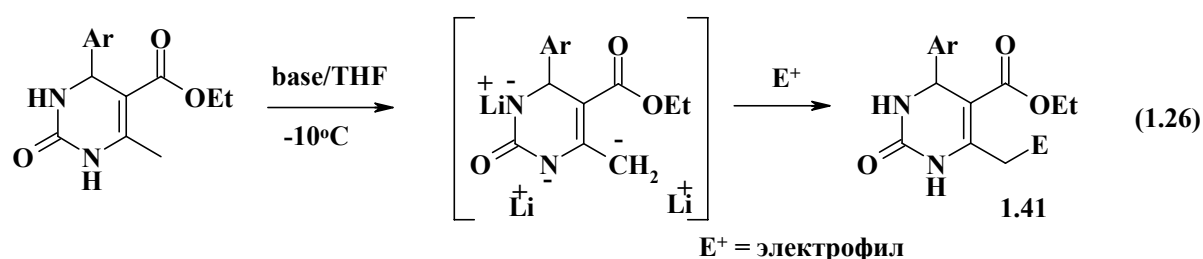
Образование симметрично замещенного продукта **1.37** происходит за счет расщепления аддукта **1.39** и дальнейшего взаимодействия имина **1.40** с метил-3-аминокротоном (схема 1.25). Примечательно, что выход соединений типа **1.38** (16–18 %) ниже по сравнению с выходом продуктов **1.37** (32–35 %) [92].

1.3 Синтез и свойства аналогов 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, содержащих активированные СН-положение или двойную С=С-связь

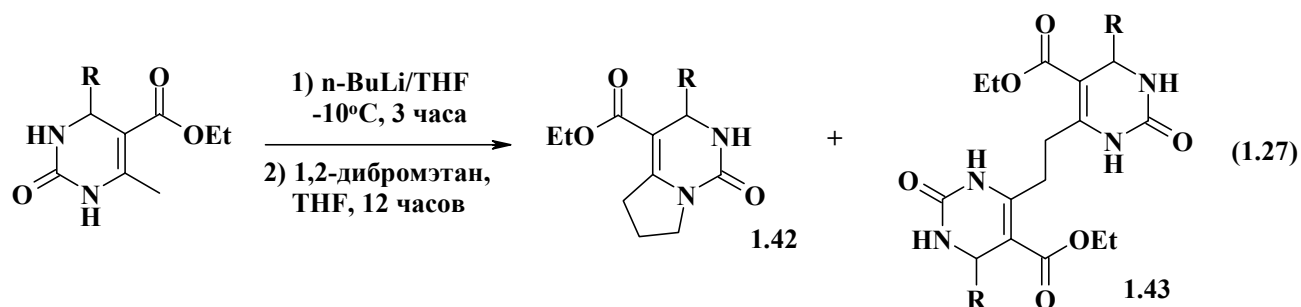
Как уже упоминалось, производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и их гетероаннелированные аналоги являются весьма привлекательными объектами для изучения их модификации, СН-функционализации и реакций с участием активированной С=С-связи. Тем не менее, в литературе нет данных о подобных превращениях продуктов Биджинелли и их азолазиновых производных. Поэтому, в данном подразделе описаны родственные реакции ближайших аналогов 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов.

Отметим, что сведений о С(4)Н-функционализации и С(4)Н-кислотности 3,4-дигидропиримидинового цикла в литературе также нет. Однако, есть данные о функционализации С(6)СН₃-группы действием сильных оснований (LDA или *n*-бутиллития) с последующей реакцией полученного аниона с электрофильными реагентами [93, 94].

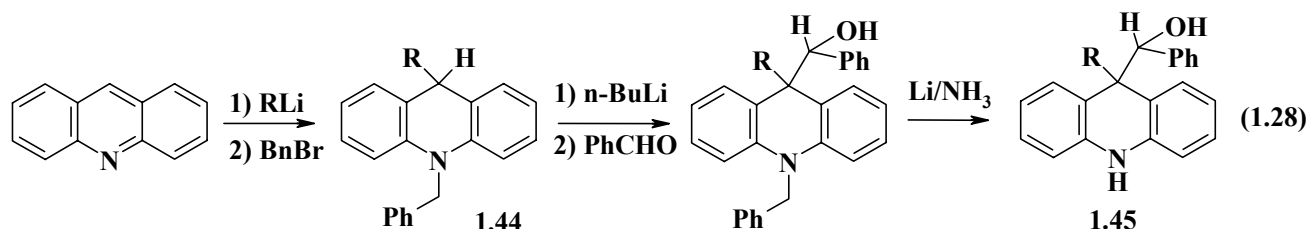
Так, авторами работы [93] разработан удобный способ синтеза С(6)-функционализированных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов типа **1.41** с выходами от 22 % до 75 %, при этом направление протекания реакции (схема 1.26) зависит от соотношения электрофильного реагента и основания.



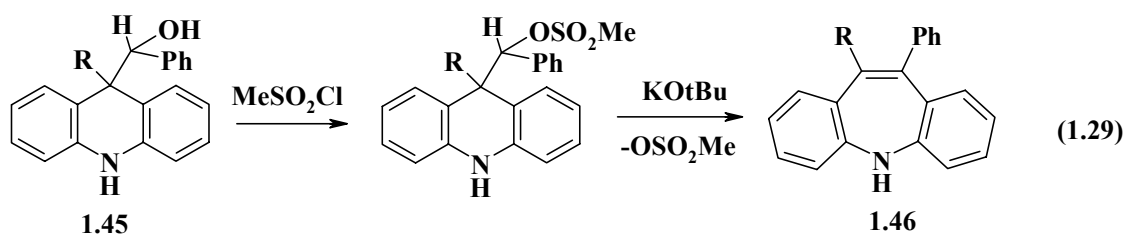
Позже этими же авторами [94] были получены бициклические производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она типа **1.42** металлизацией исходного соединения с дальнейшим взаимодействием полученной литиевой соли с 1,2-диэлектрофилом (схема 1.27). Было установлено, что в качестве побочного продукта во всех случаях образуется димер типа **1.43**.



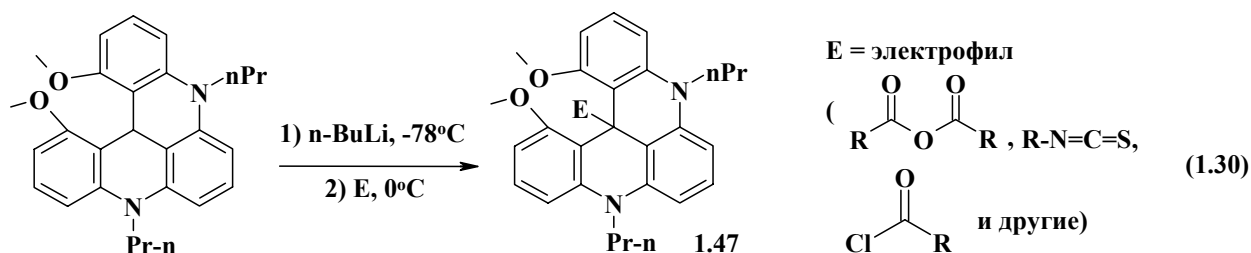
Немецкие ученые предложили удобный способ C(9)H-функционализации акридина, суть которого состоит в получении 9,10-дигидроакридина **1.44** на первой стадии, его дальнейшем депротонировании *n*-бутиллитием и взаимодействии с бензальдегидом на второй стадии и заключительном снятии защитной группы с образованием целевого продукта **1.45** (схема 1.28) [95].



Полученные спирты типа **1.45** являются ключевыми соединениями для синтеза дибензо[*a,d*]азепинов типа **1.46** (схема 1.29).

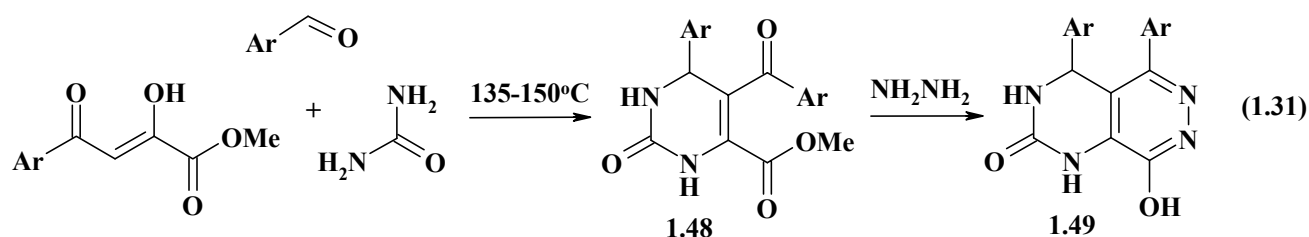


Авторами работы [96] был получен ряд соединений типа **1.47** с выходами от 26 % до 89 % при использовании различных электрофильных реагентов (схема 1.30).



Весьма интересными с синтетической точки зрения являются производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, содержащие активированную C=C-связь. Удивительно, что, несмотря на явную привлекательность указанных соединений, в литературе имеется лишь несколько работ, посвященных синтезу диэтил 6-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилата и его ближайших аналогов [2, 97, 98].

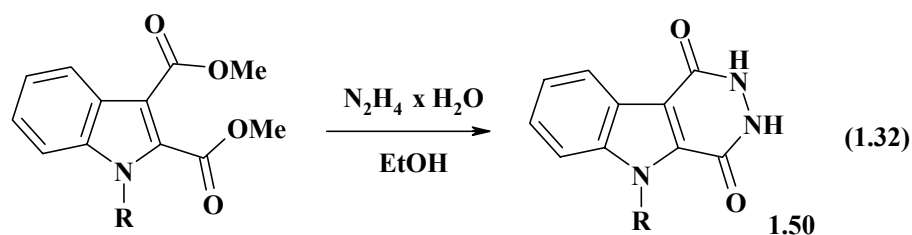
Так, авторы работы [97] сообщают о синтезе соединений типа **1.48** сплавлением эфиров бензоилпировиноградной кислоты со смесью мочевины и ароматических альдегидов при 130–150°C. Наличие двух этоксикарбонильных групп и активированной C=C-связи в продуктах типа **1.48** делает их пригодными для участия в реакциях с азотсодержащими бинуклеофилами, что позволяет создавать новые конденсированные гетероциклические системы. Так, взаимодействием соединения **1.48** с гидразингидратом при 170–180°C были получены производные типа **1.49** (схема 1.31) [97].



Следует отметить, что в литературе есть много данных о подобных циклоконденсациях в ряду различных гетероциклических соединений, содержащих активированную двумя акцепторами C=C-связь [99–101].

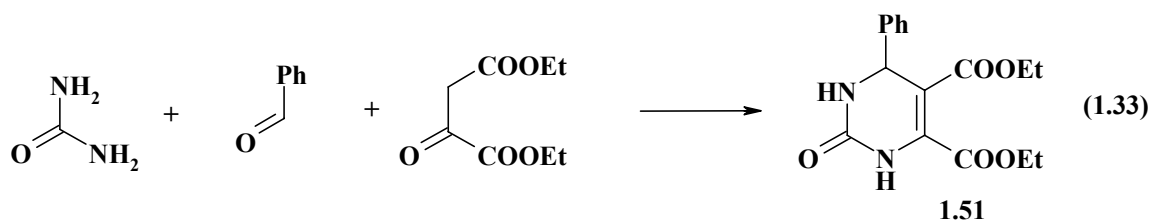
Например, в работах [99, 100] описаны взаимодействия производных индола и пиридина, содержащих фрагмент диалкилмалеата, с различными азотсодержащими нуклеофилами (производными гидразина, первичными и вторичными аминами).

Так, австрийскими химиками [99] получен ряд 5-алкилзамещенных 1,4-диоксопиридазино[4,5-*b*]индолов **1.50** кипячением диметилового эфира индол-2,3-дикарбоновой кислоты с гидразингидратом в этаноле в течение 24 часов (схема 1.32).



Помимо конденсаций с N,N-бинуклеофилами, соединения, содержащие C=C-связь, активированную акцепторными группами, участвуют в реакциях [2+4]-циклоприсоединения [102], используются для получения гетероаннелированных производных малеиновой кислоты [103–105] и т. д.

Единственной же работой, появившейся до наших исследований, связанной с использованием непосредственно ЩУЭ в реакции Биджинелли, является исходная публикация самого автора этого превращения [2], в которой сообщалось о синтезе диэтил 4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилата (схема 1.33):



Таким образом, исходя из литературных данных о методах синтеза N-алкоксиазинов и их гетероаннелированных аналогов, очевидно, что до сих пор нет сведений о введении N-алкоксимочевин в реакцию Биджинелли, а также отсутствует способ получения N-алкоксизамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов. Также отсутствует единый, простой и оптимальный подход к синтезу 6-сульфамидпроизводных 4,7-дигидроазолоазинов. Кроме того, на данный момент в ряду дигидропроизводных пиримидин-2(1H)-онов и азоло[1,5-а]пиримидинов не найдены простые и удобные модельные объекты для изучения СН-функционализации, СН-кислотности, а также реакций с участием активированной C=C-связи.

РАЗДЕЛ 2

СИНТЕЗ 1-МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ 4-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ

Как уже упоминалось (см. п. 1.1 обзора литературы), N-алкоксизамещенные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны весьма интересны не только с фармакологической точки зрения, но и с позиции их дальнейшего использования в качестве фотохимических источников алкоксильных радикалов. Однако, несмотря на высокий биологический и синтетический потенциал указанных веществ, до сих пор не были найдены условия их получения. Именно это и стало основой для одной из задач нашего исследования.

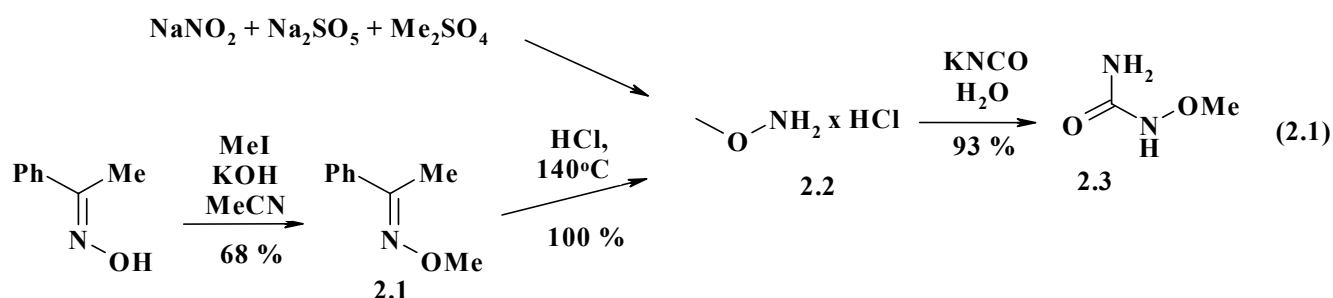
В данном разделе описаны результаты поиска наиболее подходящих условий для синтеза 1-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и разработана оптимальная методика для получения целевых соединений.

2.1 Синтез 1-метокси-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов

Поскольку наиболее очевидным и удобным способом формирования 3,4-дигидропиримидинового цикла является реакция Биджинелли, синтез целевых 1-метокси-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов мы, в первую очередь, исследовали в условиях трехкомпонентной конденсации с участием N-метоксимочевина в качестве карбамидного компонента реакции. В ходе эксперимента мы отработывали различные условия проведения конденсации с тем, чтобы добиться наилучших выходов и индивидуальности веществ.

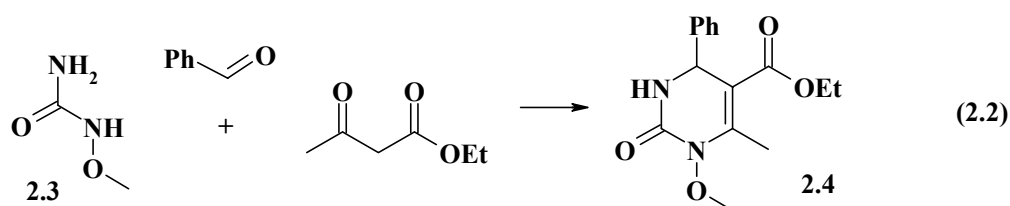
N-метоксимочевина была получена взаимодействием гидрохлорида метоксиамин с KNCO. Отметим, что наиболее простым способом синтеза соединения гидрохлорида метоксиамин является метод [106], в котором исходными реагентами являются NaNO_2 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ и диметилсульфат. В то же

время, такой подход не позволяет получать произвольные алкоксиамины и, следовательно, N-алкоксимочевины (схема 2.1).



Поэтому на примере соединения **2.2** мы разработали общий способ получения N-алкоксиаминов. На первой стадии оксим ацетофенона O-алкилируется в двухфазной среде (MeCN–насыщенный водный раствор KOH) с образованием полупродукта **2.1** [107], дальнейшее кислотное расщепление которого приводит к выделению гидрохлорида метоксиамина **2.2** [108] (ацетофенон при этом удаляется с водяным паром). Взаимодействием вещества **2.2** с водным раствором KNCO было получено соединение **2.3** (схема 2.1). Очевидно, что вышеприведенная методика получения N-метоксимочевины может быть применена для синтеза других N-алкоксимочевин.

В качестве модельной реакции нами рассматривалось взаимодействие N-метоксимочевины, бензальдегида и ацетоуксусного эфира (схема 2.2).

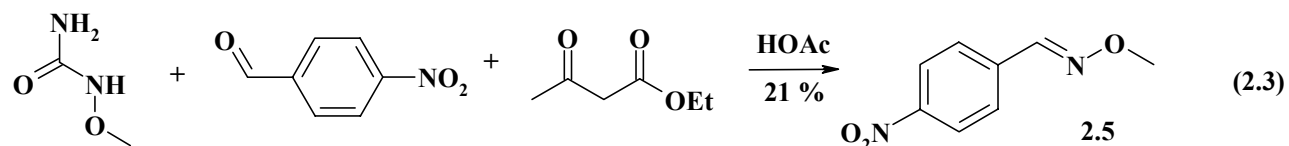


Мы варьировали: растворители (уксусная кислота, ДМФА, этанол), температуру процесса (комнатная или кипячение), время реакции, соотношение реагентов и варианты обработки реакционной смеси.

В первую очередь мы исследовали применимость классических условий реакции Биджинелли в нашем случае. Оказалось, что проведение

трехкомпонентной конденсации в условиях кислотного катализа (НОАс или EtOH/HCl) не приводит к желаемому результату, а бензальдегид и ацетоуксусный эфир после обработки реакционной смеси выделяются в неизменном виде. Данные GC-MS проб, отобранных из реакционных смесей в этих случаях указывают на присутствие целевых соединений только в следовых количествах.

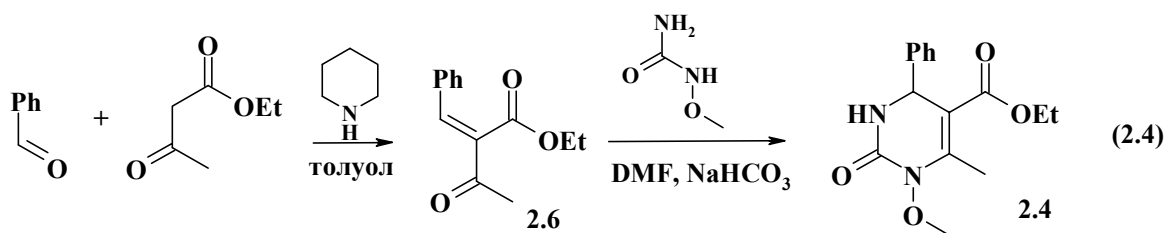
Тем не менее, при проведении конденсации в уксусной кислоте с участием 4-нитробензальдегида было выделено, согласно спектральным данным, известное соединение **2.5** [109, 110] (схема 2.3).



Очевидно, что в данном случае ацетоуксусный эфир не вступает в реакцию, а формирование продукта **2.5** происходит в результате нуклеофильного присоединения N-метоксимочевинны к карбонильному атому углерода 4-нитробензальдегида с последующим гидролитическим расщеплением мочевинового фрагмента (формально – выделение молекулы изоциановой кислоты HNCО [111]).

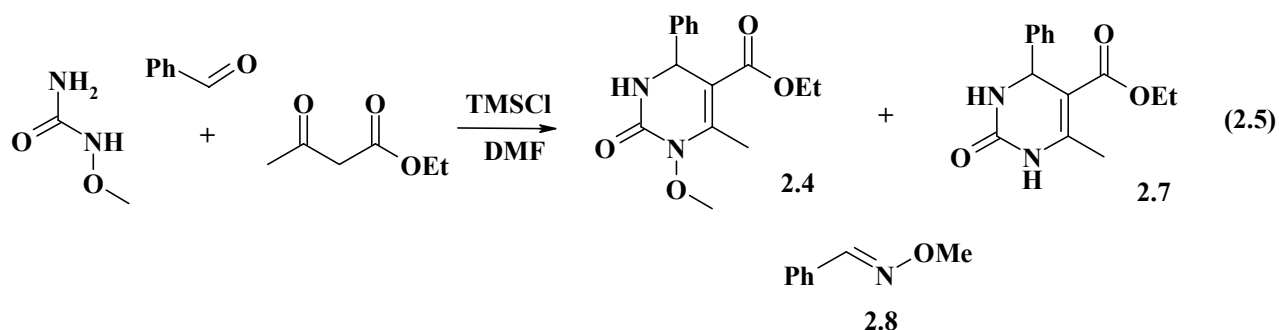
Поскольку нам не удалось получить соединение **2.4** в условиях кислотного катализа, мы проверили возможность его синтеза в ДМФА (аналогично [7, 29]). Однако ни перемешивание при комнатной температуре, ни кратковременное, ни длительное кипячение исходных веществ в ДМФА не привело к формированию целевого продукта.

На примере взаимодействия N-метоксимочевинны с предварительно полученным бензилиденпроизводным ацетоуксусного эфира **2.6** [112] мы исследовали альтернативный способ [46, 47] синтеза целевых 1-метокси-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (схема 2.4).



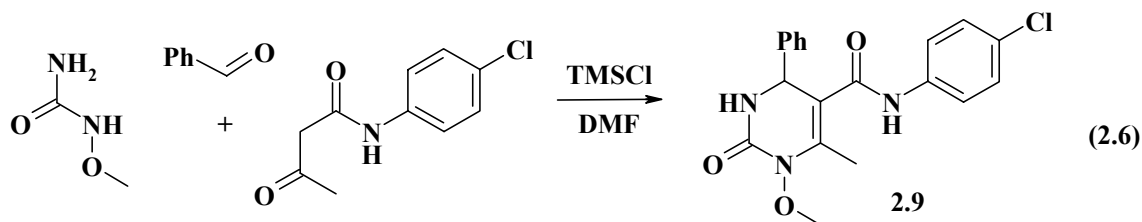
Эксперимент показал, что при нагревании исходных веществ в ДМФА с последующим выливанием реакционной смеси в воду и обработкой, а также при проведении реакции в ДМФА в присутствии NaHCO_3 (при комнатной температуре [46, 47]) происходит образование лишь следов целевого продукта.

Мы вновь вернулись к модельной реакции (схема 2.2) и на примере синтеза соединения **2.4** опробовали систему ДМФА/ TMSCl , успешно применяемую для введения различных N-алкил(арил)замещенных мочевин в конденсацию с альдегидами и β -дикарбонильными соединениями [30, 31]. Поскольку TMSCl легко гидролизует на воздухе, конденсацию проводили в атмосфере аргона и сухом ДМФА. В результате перемешивания исходных веществ с избытком TMSCl при комнатной температуре в течение 48 часов с последующим выливанием реакционной смеси в воду, экстракцией EtOAc и упариванием экстракта была получена жидкая смесь, которую разделили с помощью колоночной хроматографии (см. эксп. часть). ^1H ЯМР анализ выделенных фракций показал, что полученная смесь содержит, помимо целевого продукта **2.4**, соединения **2.7** и **2.8**, а также исходные вещества (схема 2.5).



Поскольку целевое вещество **2.4** было выделено с низким выходом (20 %), в качестве следующей модельной реакции мы исследовали взаимодействие N-метоксимочевины, бензальдегида и 4-хлорфениламида ацетоуксусной

кислоты (схема 2.6). Применение последнего в данном случае объясняется тем, что продукты на его основе должны обладать относительно небольшой растворимостью и выделяться в виде твердых веществ.



В ходе эксперимента мы варьировали соотношение исходных веществ, количества ДМФА и TMSCl , температуру и время проведения реакции (табл. 2.1). Во всех случаях полнота растворения реагентов достигалась предварительной ультразвуковой (УЗ) обработкой реакционной смеси в течение часа. После окончания реакции полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EtOAc , удаляли растворитель под пониженным давлением и перекристаллизовывали полученное вещество из EtOAc .

Таблица 2.1 – Оптимизация условий синтеза соединения 2.9 (схема 2.6)

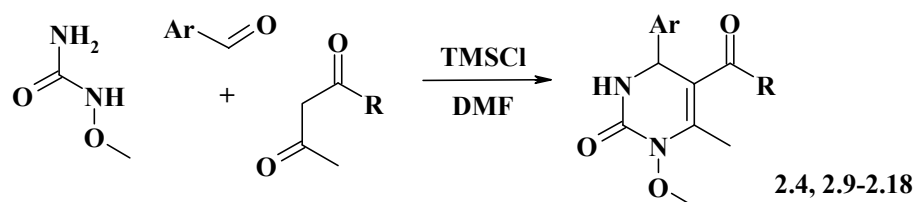
№	Мольное соотношение (N-метоксимочевина : бензальдегид : 4-хлорфенилацетаниlid : TMSCl)	Время, часы	Температура, °C	Выход индивидуального продукта 2.9 ¹ , %
1	1 : 1 : 1 : 6	48	комн.	20
2	1 : 1 : 1 : 10	168	комн.	следы ²
3	1 : 1.5 : 1 : 6	48	комн.	12
4	2 : 1 : 1 : 6	48	комн.	28
5	1 : 1 : 1 : 6	1 1 1 15	30 80 100 комн.	следы ²
6	3 : 1.2 : 1 : 6	48	комн.	68
7	6 : 1.2 : 1 : 6	48	комн.	43
8	6 : 1.2 : 1 : 6	24 24	50 комн.	29

¹ В таблице указаны выходы индивидуальных веществ, полученных в результате перекристаллизации остатка после упаривания экстракта из EtOAc .

² Согласно спектрам ^1H ЯМР, в смесях после упаривания экстракта были обнаружены лишь следы продукта 2.9.

Наилучший результат был получен при конденсации N-метоксимочевины, бензальдегида и 4-хлорфенилацетоацетамида (схема 2.6) в мольном соотношении 3 : 1.2 : 1 при комнатной температуре в течение 48 часов. Перекристаллизация из EtOAc остатка, полученного после обработки реакционной смеси, экстракции, и упаривания экстракта, привела к выделению продукта **2.9** с выходом 68 % и высокой чистотой согласно спектральным данным. Оптимизированная методика была успешно применена для синтеза ряда веществ **2.4**, **2.9–2.18** с выходами от 19 % до 78 % (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Выходы, температуры плавления и данные ИК-спектро-
скопии соединений **2.4**, **2.9–2.18**



№	Ar	R	Выход ¹ , %	Т. пл., °С	ИК-спектр, ν , cm^{-1}
2.4	Ph	OEt	32	126–8	1629, 1682, 1715, 2990, 3342
2.10	4-ClC ₆ H ₄	OEt	19	150–2	1629, 1700, 2933, 2980, 3309
2.11	4-ClC ₆ H ₄	Me	40	155–7	1589, 1612, 1693, 1734, 2929, 3124
2.9	Ph	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	68	235–7	1509, 1591, 1634, 1667, 1717, 2930, 3110, 3301
2.12	4-MeOC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	78	212–4	1593, 1638, 1667, 1705, 2933, 3121, 3236, 3308
2.13	4-FC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	54	251–3	1592, 1636, 1667, 1720, 2933, 3105, 3227, 3287
2.14	4-ClC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	65	248–250	1592, 1634, 1667, 1720, 2930, 3109, 3276
2.15	2-ClC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	38	202–4	1492, 1534, 1597, 1658, 1694, 2932, 3098, 3253
2.16	4-BrC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	68	244–6	1515, 1592, 1633, 1667, 1718, 2939, 3110, 3272
2.17	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	61	249–251	1524, 1594, 1633, 1670, 1717, 2938, 3110, 3248
2.18	3-NO ₂ C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	75	213–5	1538, 1591, 1633, 1664, 1726, 2936, 3138, 3258

¹ В таблице указаны выходы индивидуальных веществ.

² Выделение с помощью колоночной хроматографии аналогично синтезу соединения **2.4** (схема 2.5; экспериментальная часть, п. 5.1.1).

Строение полученных продуктов **2.4**, **2.9–2.18** подтверждено данными спектроскопии ^1H , ^{13}C ЯМР- и масс, элементным анализом; соответствующие физико-химические константы представлены в табл. 2.3.

В спектрах ^1H ЯМР соединений **2.4**, **2.9–2.18** присутствуют сигналы протонов: в области слабых полей – N(3)H (уширенный дублет или мультиплет, 7.93–8.27 м. д.), сигналы арильных заместителей 4-го положения, сигналы заместителя 5-го положения (для производных 4-хлорфениланилида ацетоуксусной кислоты – сигнал арильных протонов и NH, для производных ацетоуксусного эфира – сигналы этоксигруппы, для ацетилацетона – синглет метильной группы). В области алифатических протонов наблюдается сигнал C(4)H-протона (уширенный дублет или мультиплет, 5.14–5.73 м. д.), N(1)OMe-группы (синглет, 3.65–3.78 м. д.) а также синглет C(6)CH₃-группы (2.14–2.45 м. д.). В качестве примера на рис. 2.1 приведен спектр ^1H ЯМР продукта **2.9**.

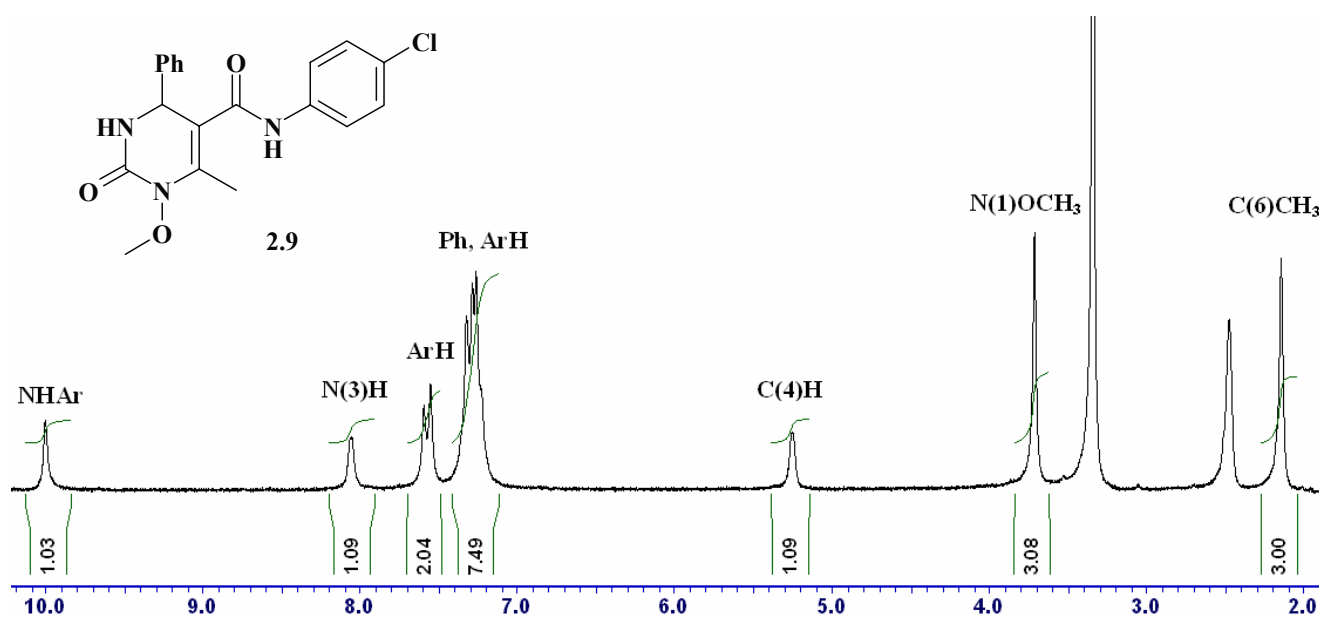


Рисунок 2.1 – Спектр ^1H ЯМР продукта **2.9**

Таблица 2.3 – Данные ^1H , ^{13}C ЯМР-, масс-спектрологии и элементного анализа соединений 2.4, 2.9–2.18

№	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6), δ (КССВ, J , Гц)	^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (отн. интен- сивность, %)	Бутто-формула	N, %	
					Най- дено	Вычи- слено
2.4	8.23 (1H, уш. д, $J = 3.6$, N(3)H), 7.16–7.41 (5H, м, Ph), 5.14 (1H, д, $J = 3.6$, C(4)H), 4.03 (2H, кв, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃), 3.70 (3H, с, OCH ₃), 2.45 (3H, с, C(6)CH ₃), 1.11 (3H, т, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃)	164.97, 150.71, 150.32, 143.00, 128.60, 127.58, 126.10, 100.59, 64.14, 59.90, 52.62, 14.06, 13.27	290 (M ⁺ , 43), 259 (74), 246 (100), 213 (43), 144 (41)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	9.50	9.65
2.9	9.99 (1H, уш. с, NHAr), 8.04 (1H, уш. д, $J = 3.0$, N(3)H), 7.57 (2H, д, $J = 9.0$, ArH), 7.12–7.46 (7H, м, ArH, Ph), 5.26 (1H, уш. д, $J = 3.0$, C(4)H), 3.72 (3H, с, OCH ₃), 2.15 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.94, 151.78, 142.54, 140.66, 137.99, 128.67, 128.59, 127.65, 127.02, 126.12, 121.16, 107.32, 64.23, 54.12, 13.94	371 (M ^[35Cl] +, 4), 340 (19), 327 (7), 245 (37), 202 (100), 127 (79), 102 (38)	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	11.09	11.30
2.10	8.27 (1H, уш. д, $J = 4.0$, N(3)H), 7.40 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 7.25 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 5.13 (1H, д, $J = 4.0$, C(4)H), 4.03 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH ₂ CH ₃), 3.69 (3H, с, OCH ₃), 2.45 (3H, с, C(6)CH ₃), 1.11 (3H, т, $J = 7.2$, OCH ₂ CH ₃)	164.82, 150.75, 150.53, 141.86, 132.15, 128.60, 128.05, 100.13, 64.19, 59.97, 51.98, 14.06, 13.31	324 (M ^[35Cl] +, 20), 293 (30), 280 (100), 213 (21), 178 (19), 84 (16)	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	8.50	8.63
2.11	8.31 (1H, уш. д, $J = 4.0$, N(3)H), 7.39 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 7.26 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 5.22 (1H, д, $J = 4.0$, C(4)H), 3.65 (3H, с, OCH ₃), 2.42 (3H, с, C(5)CH ₃), 2.16 (3H, с, C(6)CH ₃)	194.83, 150.53, 149.93, 141.26, 132.23, 128.67, 128.27, 110.11, 64.17, 51.63, 30.55, 13.97	294 (M ^[35Cl] +, 9), 265 (41), 263 (100), 250 (39), 220 (26), 178 (25), 138 (12), 115 (17), 75 (15), 43 (77)	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	9.32	9.50
2.12	9.97 (1H, уш. с, NH), 7.98 (1H, уш. д, $J = 3.0$, N(3)H), 7.59 (2H, д, $J = 9.0$, ArH), 7.32 (2H, д, $J = 9.0$, ArH), 7.19 (2H, д, $J = 8.5$, ArH), 6.88 (2H, д, $J = 8.5$, ArH), 5.22 (1H, с, $J = 3.0$, C(4)H), 3.73 (3H, с, OCH ₃), 3.70 (3H, с, OCH ₃), 2.17 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.96, 158.75, 151.70, 140.43, 138.01, 134.62, 128.56, 127.46, 127.00, 121.14, 113.94, 107.58, 64.21, 55.11, 53.63, 13.90	401 (M ^[35Cl] +, 4), 370 (33), 357 (13), 275 (22), 232 (100), 173 (22), 127 (36), 99 (20)	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	10.30	10.46

№	¹ H ЯМР (200 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ (КССВ, <i>J</i> , Гц)	¹³ C ЯМР (125 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), <i>m/z</i> (отн. интен- сивность, %)	Бутто-формула	N, %	
					Най- дено	Вычи- слено
2.13	9.99 (1H, уш. с, NHAr), 8.02–8.14 (1H, м, N(3)H), 7.56 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, ArH), 7.22–7.39 (4H, м, ArH), 7.15 (2H, т, <i>J</i> = 8.8, ArH), 5.18–5.28 (1H, м, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.15 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.84, 162.78, 160.37, 151.60, 140.87, 138.74, 138.71, 137.93, 128.59, 128.33, 128.24, 127.07, 121.17, 115.52, 115.30, 107.11, 64.25, 53.45, 13.98	389 (M[³⁵ Cl] ⁺ , 5), 358 (11), 345 (23), 220 (76), 153 (41), 127 (85), 120 (100)	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₃ O ₃	10.58	10.78
2.14	10.01 (1H, уш. с, NHAr), 8.06–8.15 (1H, м, N(3)H), 7.56 (2H, д, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.21–7.46 (6H, м, ArH), 5.19–5.28 (1H, м, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.15 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.79, 151.60, 141.41, 141.05, 137.91, 132.23, 128.62, 128.59, 128.12, 127.11, 121.22, 106.84, 64.27, 53.48, 13.99	407 (M[³⁵ Cl, ³⁷ Cl] ⁺ , 6), 405 (M[³⁵ Cl, ³⁵ Cl] ⁺ , 7), 376 (18), 374 (19), 281 (19), 193 (25), 136 (51), 127 (100), 99 (71)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	10.09	10.34
2.15	10.11 (1H, с, NHAr), 7.93–8.08 (1H, м, N(3)H), 7.11–7.65 (8H, м, ArH), 5.58–5.73 (1H, м, C(4)H), 3.78 (3H, с, OCH ₃), 2.14 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.48, 151.43, 140.52, 139.43, 137.93, 131.50, 129.63, 129.54, 128.92, 128.57, 127.79, 127.02, 121.03, 106.44, 64.25, 51.85, 13.89	407 (M[³⁵ Cl, ³⁷ Cl] ⁺ , 5), 405 (M[³⁵ Cl, ³⁵ Cl] ⁺ , 5), 282 (55), 280 (48), 253 (11), 251 (11), 127 (100)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	10.20	10.34
2.16	10.01 (1H, уш. с, NHAr), 8.10 (1H, уш. д, <i>J</i> = 3.2, N(3)H), 7.44–7.66 (4H, м, ArH), 7.31 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, ArH), 7.21 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, ArH), 5.15–5.30 (1H, м, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.15 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.78, 151.60, 141.81, 141.07, 137.91, 131.56, 128.60, 128.44, 127.10, 121.19, 120.78, 106.75, 64.28, 53.51, 14.00	376 (14), 374 (16), 327 (21), 279 (53), 249 (30), 236 (99), 127 (100)	C ₁₉ H ₁₇ BrClN ₃ O ₃	9.38	9.32
2.17	10.06 (1H, уш. с, NHAr), 8.25 (1H, уш. с, N(3)H), 8.21 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, ArH), 7.46–7.65 (4H, м, ArH), 7.31 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, ArH) 5.35 (1H, д, <i>J</i> = 3.2, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.16 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.61, 151.53, 149.65, 146.96, 141.83, 137.84, 128.61, 127.52, 127.17, 123.98, 121.25, 106.09, 64.34, 53.52, 14.11	416 (M[³⁵ Cl, ³⁵ Cl] ⁺ , 4), 385 (5), 356 (59), 326 (15), 173 (100), 141 (48), 111 (73), 77 (23), 51 (40)	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₅	13.52	13.44
2.18	10.05 (1H, с, NHAr), 8.25 (1H, д, <i>J</i> = 3.2, N(3)H), 8.08–8.18 (2H, м, ArH), 7.61–7.78 (2H, м, ArH), 7.55 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, ArH), 7.31 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, ArH), 5.36 (1H, д, <i>J</i> = 3.2, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.18 (3H, с, C(6)CH ₃)	164.64, 151.50, 147.93, 144.56, 141.88, 137.80, 132.98, 130.33, 128.62, 127.19, 122.72, 121.28, 121.08, 106.21, 64.31, 53.30, 14.15	416 (M[³⁵ Cl, ³⁵ Cl] ⁺ , 7), 385 (12), 356 (13), 327 (9), 290 (26), 173 (100), 141 (53), 111 (67), 75 (96)	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₅	13.55	13.44

В спектрах ^{13}C ЯМР соединений **2.4**, **2.9–2.18** в области сигналов алифатических атомов углерода присутствуют сигналы атома углерода C(4) (51.63–54.12 м. д.), групп C(6)–CH₃ (13.89–14.15 м. д.) и N(1)OCH₃ (64.14–64.34 м. д.), а также сигналы групп C(O)OC₂H₅ и C(O)CH₃ 5-го положения для соединений **2.4**, **2.10** и **2.11**; в области слабого поля наблюдаются сигналы C(5)- и C(6)-атомов углерода, сигналы атомов углерода арильных заместителей 4-го положения и заместителя 5-го положения для производных 4-хлорфениланилида ацетоуксусной кислоты, а также сигналы атомов углерода C=O-групп. В качестве примера на рис. 2.2 приведен спектр ^{13}C ЯМР продукта **2.9**.

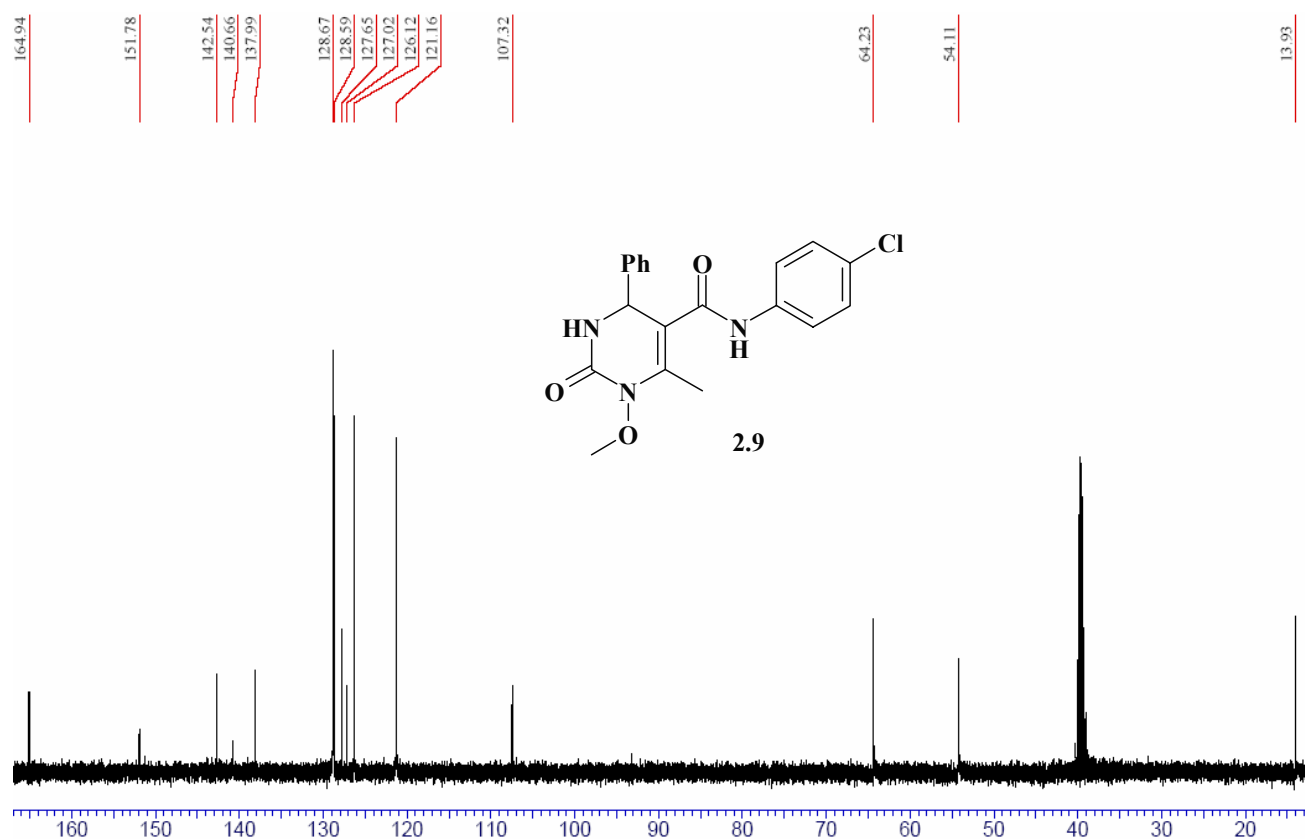


Рисунок 2.2 – Спектр ^{13}C ЯМР продукта **2.9**

Характерной особенностью масс-спектров соединений **2.9**, **2.12–2.18** является наличие низкоинтенсивного сигнала молекулярных ионов (кроме спектра соединения **2.16**, в котором отсутствует сигнал M^+) и сигналов, соответствующих частицам типа $[\text{M} - \text{Ar}]^+$, $[\text{M} - \text{OMe}]^+$, $[\text{M} - \text{NHAr}]^+$,

образующихся в результате процессов фрагментации. В то же время, для продуктов **2.4**, **2.10** и **2.11** характерны высокоинтенсивные пики молекулярных ионов. В качестве примера ниже приведен масс-спектр соединения **2.9** (рис. 2.3).

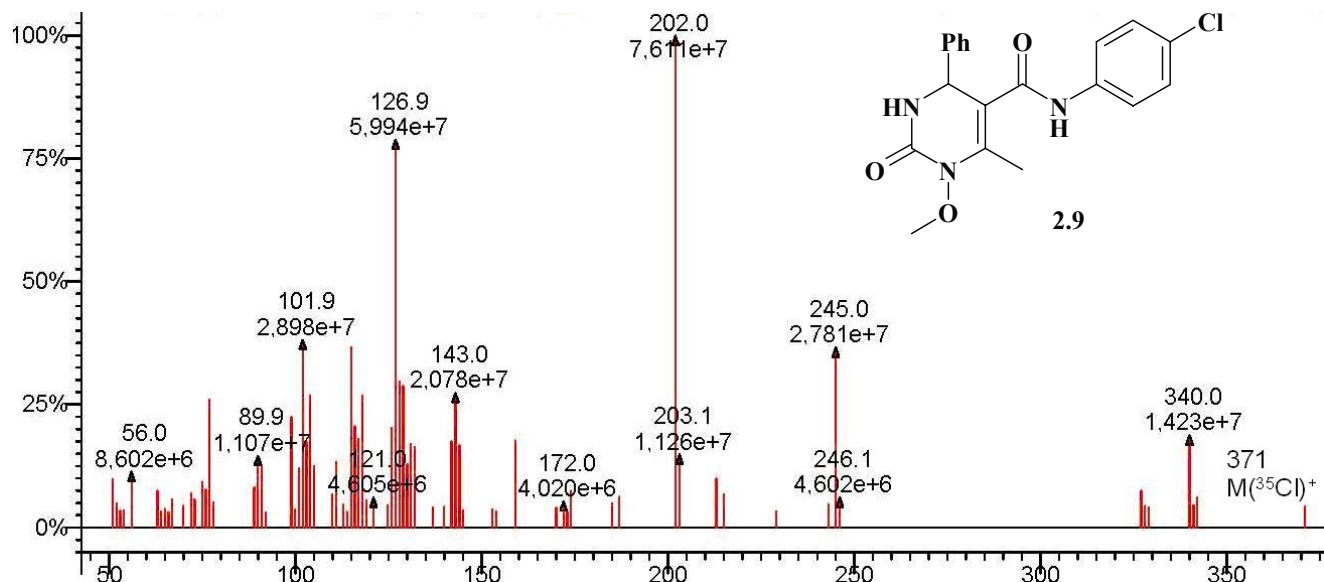


Рисунок 2.3 – Масс-спектр продукта **2.9**

В ИК-спектрах соединений **2.4**, **2.9–2.18** наблюдаются интенсивные характеристические полосы колебаний C=O-связей в области 1629–1734 см⁻¹, присутствуют полосы валентных колебаний NH-связей в области 3300 см⁻¹, C=C-связей в области 1630 см⁻¹ и 1500 см⁻¹):

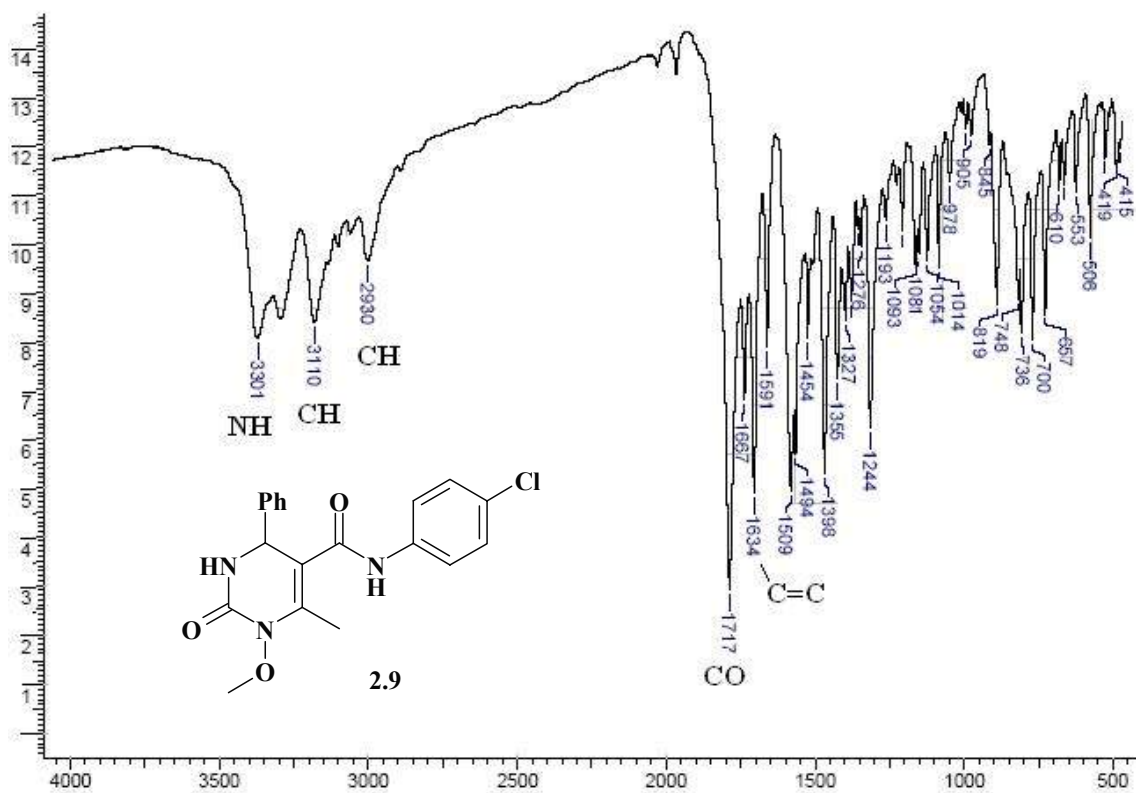


Рисунок 2.4 – ИК-спектр продукта **2.9**

Для соединения **2.4** было также проведен РСА (рис. 2.5, табл. 2.4–2.6).

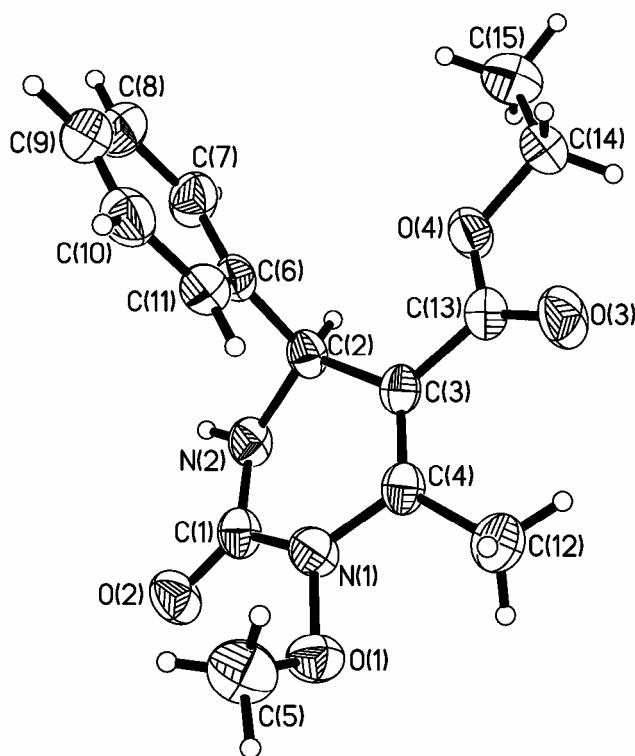


Рисунок 2.5 – Структура молекулы соединения **2.4** по данным РСА

Таблица 2.4 – Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомов в структуре 2.4

Атом	x	y	z	U(eq)
O1	5042.3(16)	3130.2(7)	3972.3(6)	45.7(3)
O2	1871.9(16)	3397.8(7)	4394.8(6)	50.0(3)
O3	9055.2(15)	4441.2(8)	5643.3(7)	53.4(4)
O4	6931.3(16)	4936.7(7)	6242.2(6)	45.5(3)
N1	4803.6(17)	3499.8(8)	4558.0(7)	41.6(4)
N2	2884.6(18)	4091.4(8)	5228.8(7)	37.7(3)
C1	3066(2)	3647.8(9)	4712.1(8)	36.5(4)
C2	4254(2)	4231.3(8)	5715.4(8)	34.0(4)
C3	6032(2)	4200.7(9)	5394.6(8)	34.0(4)
C4	6246(2)	3850.8(9)	4823.7(8)	35.8(4)
C5	5024(3)	2362.6(10)	4084.1(11)	59.9(6)
C6	4066(2)	3716.6(9)	6290.4(8)	34.2(4)
C7	3135(2)	3935.2(10)	6832.4(8)	47.9(5)
C8	2858(3)	3466.5(12)	7345.1(9)	60.3(6)
C9	3512(3)	2768.8(12)	7318.9(9)	59.0(6)
C10	4436(3)	2543.4(10)	6785.1(9)	51.4(5)
C11	4719(2)	3015.2(9)	6272.9(8)	40.0(4)
C12	7891(2)	3811.5(12)	4431.3(9)	53.7(5)
C13	7510(2)	4526.5(9)	5746.1(8)	37.1(4)
C14	8244(2)	5254.6(11)	6662.9(9)	48.8(5)
C15	7284(3)	5702.7(11)	7152.5(10)	60.9(6)

Таблица 2.5 – Длины связей (Å) в структуре 2.4

Атом	Атом	Длина, Å	Атом	Атом	Длина, Å
O1	N1	1.3965(18)	C2	C6	1.523(2)
O1	C5	1.431(2)	C3	C4	1.350(2)
O2	C1	1.2132(19)	C3	C13	1.469(2)
O3	C13	1.210(2)	C4	C12	1.496(2)
O4	C13	1.345(2)	C6	C7	1.383(2)
O4	C14	1.449(2)	C6	C11	1.384(2)
N1	C1	1.392(2)	C7	C8	1.379(3)
N1	C4	1.390(2)	C8	C9	1.378(3)
N2	C1	1.348(2)	C9	C10	1.371(3)
N2	C2	1.471(2)	C10	C11	1.383(2)
C2	C3	1.512(2)	C14	C15	1.495(3)

Таблица 2.6 – Валентные углы (град.) в структуре 2.4

Атом	Атом	Атом	Угол, °	Атом	Атом	Атом	Угол, °
N1	O1	C5	109.90(13)	N1	C4	C12	115.54(15)
C13	O4	C14	116.94(13)	C3	C4	N1	117.91(14)
C1	N1	O1	114.63(13)	C3	C4	C12	126.53(16)
C4	N1	O1	117.56(13)	C7	C6	C2	119.67(15)
C4	N1	C1	125.16(14)	C7	C6	C11	118.51(16)
C1	N2	C2	124.76(14)	C11	C6	C2	121.71(14)
O2	C1	N1	121.37(15)	C8	C7	C6	120.98(18)
O2	C1	N2	125.25(16)	C9	C8	C7	119.78(18)
N2	C1	N1	113.37(15)	C10	C9	C8	119.98(19)
N2	C2	C3	109.57(13)	C9	C10	C11	120.16(19)
N2	C2	C6	110.72(13)	C10	C11	C6	120.59(17)
C3	C2	C6	113.65(13)	O3	C13	O4	121.77(16)
C4	C3	C2	120.47(15)	O3	C13	C3	127.68(16)
C4	C3	C13	122.02(14)	O4	C13	C3	110.51(13)
C13	C3	C2	117.42(14)	O4	C14	C15	106.62(15)

Обращает насбя внимание тот факт, что атом азота N(1)OMe является слабо пирамидальным: угол между связью N–O и плоскостью C(1)–N(1)–C(4) (нумерация как на рис. 2.5) составляет порядка 18° , а сумма углов около атома азота N(1) равна 357° . Это, возможно, связано с влиянием соседнего атома кислорода (аномерный эффект). Мы решили проверить, насколько инверсия атома атоза замедлена, для чего зарегистрировали спектр ^1H ЯМР соединения **2.4** в CDCl_3 при комнатной температуре (рис. 2.6), а также при охлаждении образца (рис. 2.7).

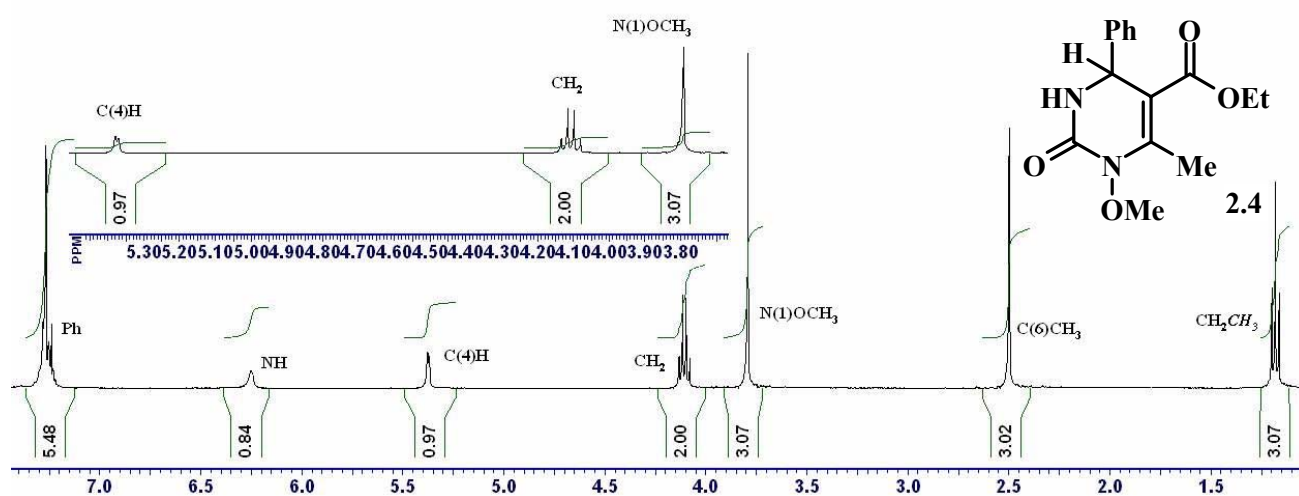


Рисунок 2.6 – Спектр ^1H ЯМР соединения **2.4** при комнатной температуре (CDCl_3)

При этом мы наблюдали за сигналами атомов, которые должны быть наиболее сильно подвержены влиянию NOMe-группы: за сигналами самой MeO-группы ($\delta = 3.70$ м. д. при комн. температуре), а также C(4)H-протона при хиральном центре ($\delta = 5.14$ м. д. при комн. температуре). Оказалось, что, при температуре -39°C в спектре около сигналов указанных групп появляется плечо, а при понижении температуры до -56°C удвоение соответствующих сигналов становится очевидным. Таким образом, инверсия атома азота N(1)OMe замедляется настолько, что образование пары диастереомеров можно зафиксировать методом ЯМР-спектроскопии.

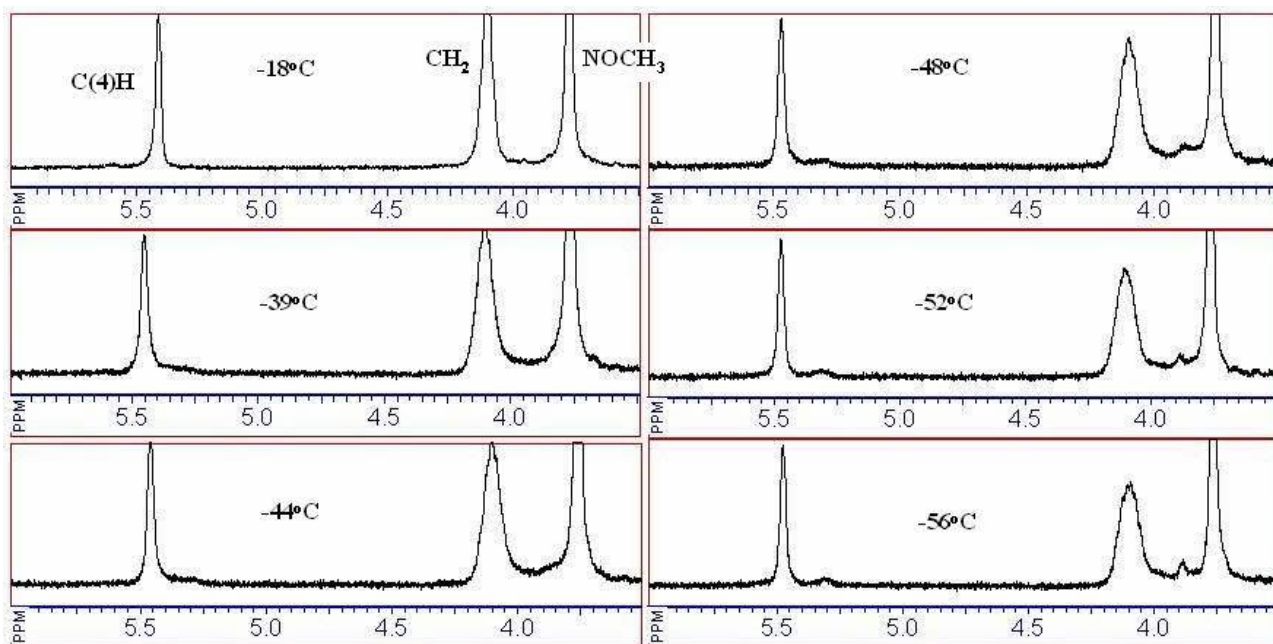
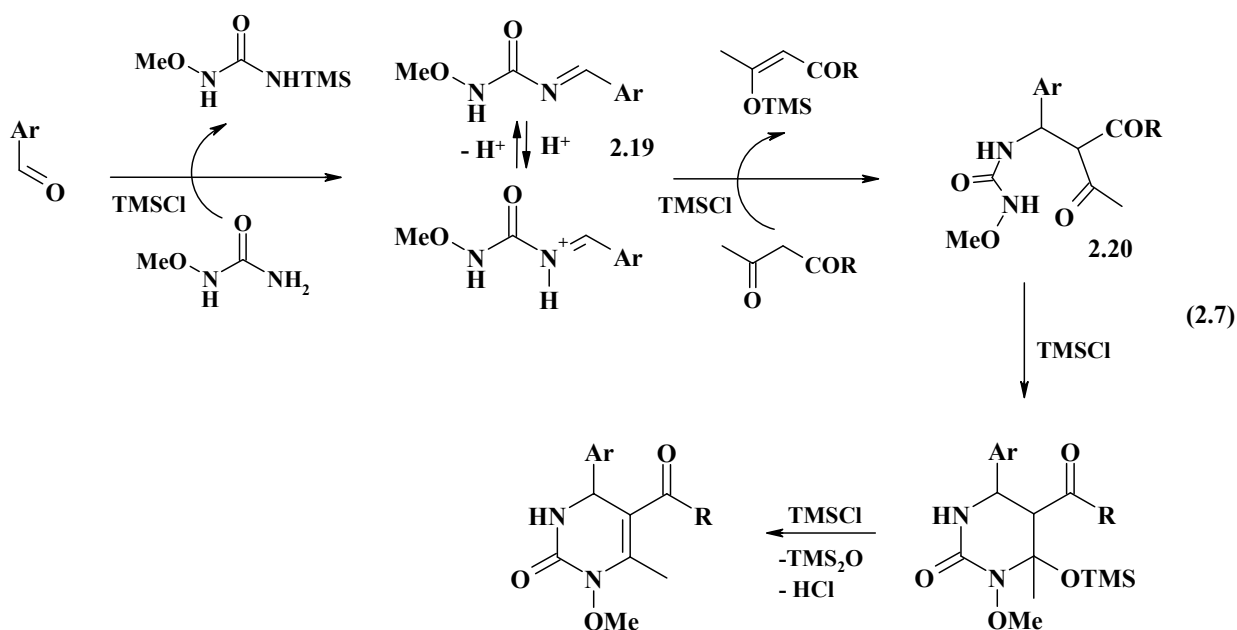


Рисунок 2.7 – Зависимость вида спектра ^1H ЯМР соединения **2.4** от температуры (CDCl_3)

Исходя из литературных данных [30], можно предположить механизм образования целевых соединений **2.4**, **2.9–2.18** (схема 2.7), ключевой стадией которого является формирование имина **2.19**. На следующей стадии полученный имин реагирует с β -дикарбонильным соединением с образованием интермедиата **2.20**, последующая циклизация которого ведет к получению целевых продуктов.



Таким образом, мы разработали общий подход к синтезу N(1)-метокси-производных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов с применением ранее не используемой в трехкомпонентной конденсации Биджинелли N-метоксимочевина, позволяющий в одну стадию получать целевые соединения с высокой чистотой и удовлетворительными выходами.

2.2 Синтез производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов

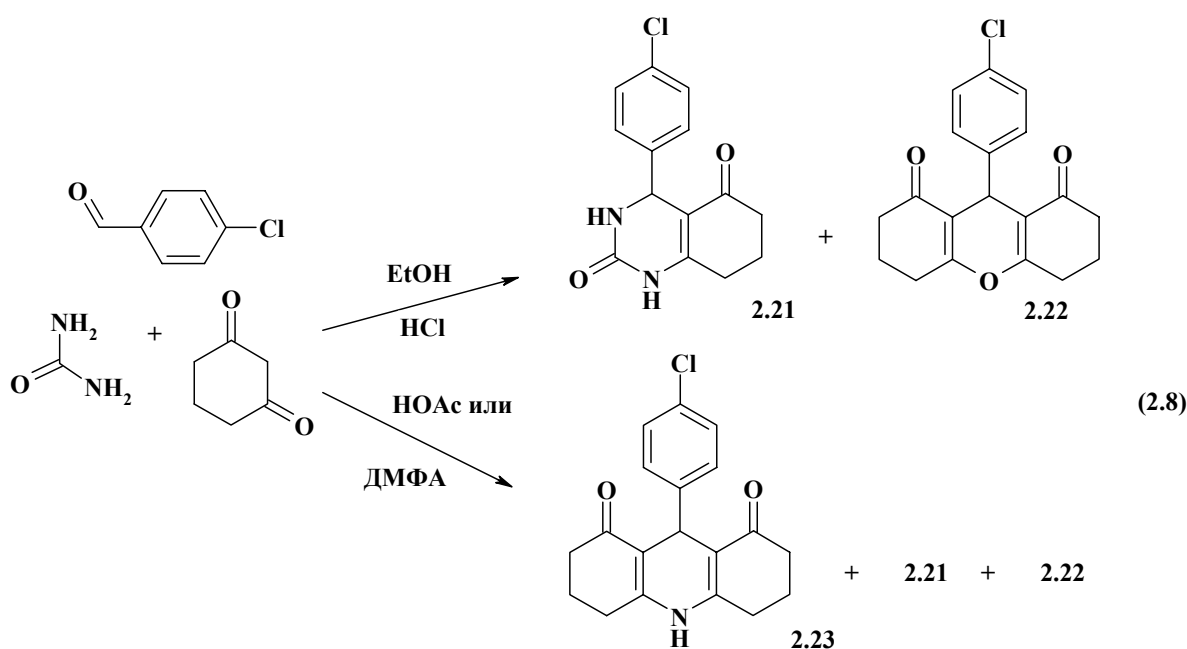
Поскольку наиболее очевидным путем синтеза 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов является трехкомпонентная конденсация мочевины, ароматических альдегидов и циклогексан-1,3-диона (ЦГД), в первую очередь, мы проанализировали изветсные случаи использования ЦГД в качестве дикарбонильного соединения. Оказалось, что основная масса публикаций, посвященная изучаемому вопросу, появилась за последние 7–10 лет после публикации наиболее содержательной, на наш взгляд, статьи [113] и связана, как правило, с подбором экспериментальных условий (см., например, [114–118]).

Выяснилось, что, в основном, исследовалось взаимодействие в среде спирт/кислота (напр., [119–123]), приведенные выходы продуктов реакции близки к количественным, а о побочных продуктах не говорится. Единственным сообщением, где указывается, что выходы целевых 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионов зачастую весьма скромны (13–61 %) является уже упомянутая статья [113]. В ней же отмечается, что основными побочными продуктами являются производные 9-арил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1H-ксантен-1,8(2H)-диона, которые, в свою очередь, могут стать доминирующими с выходами до 77 %. ДМФА в качестве растворителя упоминается только в работе [124], причем единственными выделенными продуктами являются производные акридиндиона, тогда как авторы публикации [125] сообщают, что взаимодействии ЦГД, тиомочевины и ароматических альдегидов в системе TMSCl–

ДМФА–MeCN приводит, помимо образования целевых веществ, к образованию производных 1,5-диарил-3-тиоксо-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-7,11-диона.

Таким образом, реакция ЦГД, ароматических альдегидов и производных мочевины изучена недостаточно и требует дальнейшего исследования для определения возможности получения целевых производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1*H*,6*H*)-хиназолиндиона.

В качестве модельной реакции нами рассматривалось взаимодействие мочевины, 4-хлорбензальдегида и ЦГД. Как и в п. 2.1, 4-хлорфенильное производное было выбрано с целью упрощения работы по выделению целевых соединений из-за уменьшения растворимости возможных продуктов реакции. В ходе эксперимента выяснилось, что проведение трехкомпонентной конденсации как в классических условиях (EtOH/HCl, HOAc), так и в ДМФА идет неоднозначно и с образованием смесей нескольких продуктов реакции. Так, при кипячении исходных веществ в системе EtOH/HCl образуется смесь целевого соединения **2.21** и производного гексагидроксантен-1,8(2*H*)-диона **2.22** с мольным соотношением 1.5 : 1 (схема 2.8), что аналогично ранее опубликованным результатам [115].



При проведении реакции в ДМФА образуется осадок смеси соединения **2.22** и производного гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-диона **2.23** с мольным соотношением 1 : 2. Обработка маточного раствора дополнительно приводит к выделению смеси соединений **2.21–2.23**, причем выделение целевого продукта **2.21** из нее не представляется возможным. Общие выходы соединений **2.21**, **2.22** и **2.23** согласно данным спектров ^1H ЯМР, составляют 18 %, 30 % и 51 % соответственно (схема 2.8).

Спектры ^1H ЯМР компонентов полученной смеси соединений **2.22** и **2.23** сходны. В них присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7.08–7.35 м. д., сигналы CH_2 -групп в области сильного поля; сигнал С(9)Н-протона для соединения **2.23** находится при 4.86 м. д., тогда как химический сдвиг сигнала С(9)Н-протона для соединения **2.22** составляет 4.53 м. д. Единственным отличием спектра ^1H ЯМР продукта **2.23** от спектра ^1H ЯМР соединения **2.22** является наличие сигнала N(10)Н-протона при 9.47 м. д. (рис. 2.8), а его интенсивность позволяет сделать привязку наборов сигналов к конкретным веществам, содержащимся в смеси. Сигналы веществ в полученной смеси идентичны сигналам индивидуальных соединений **2.22** [126, 127] и **2.23** [128, 129], синтезированных ранее.

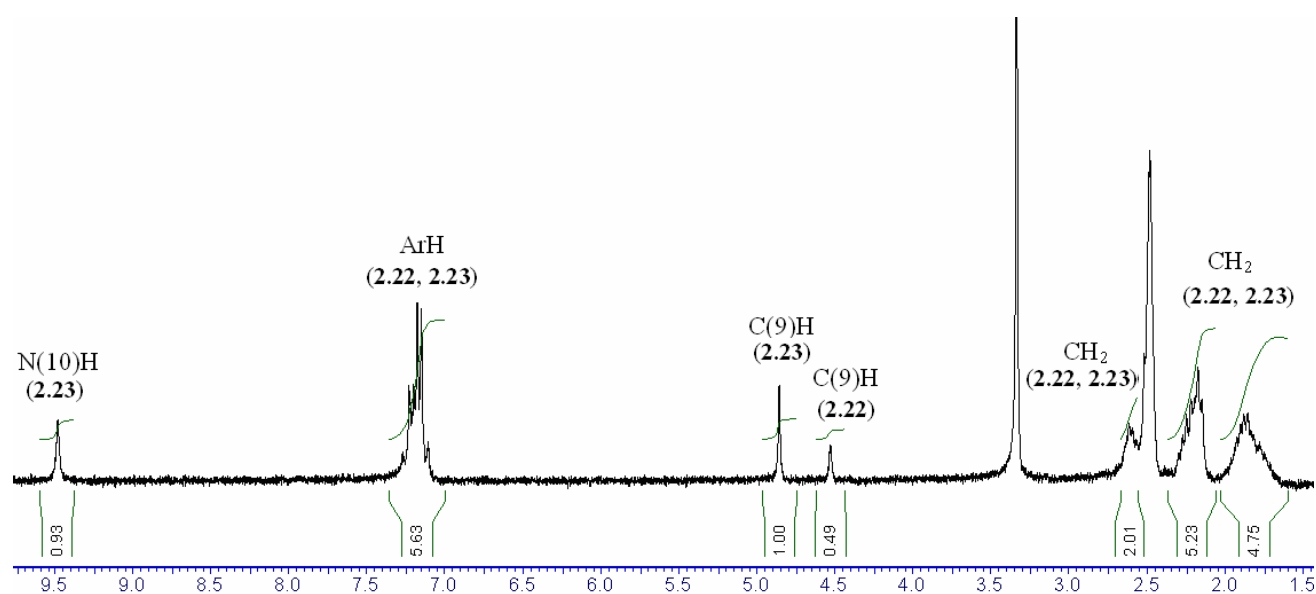


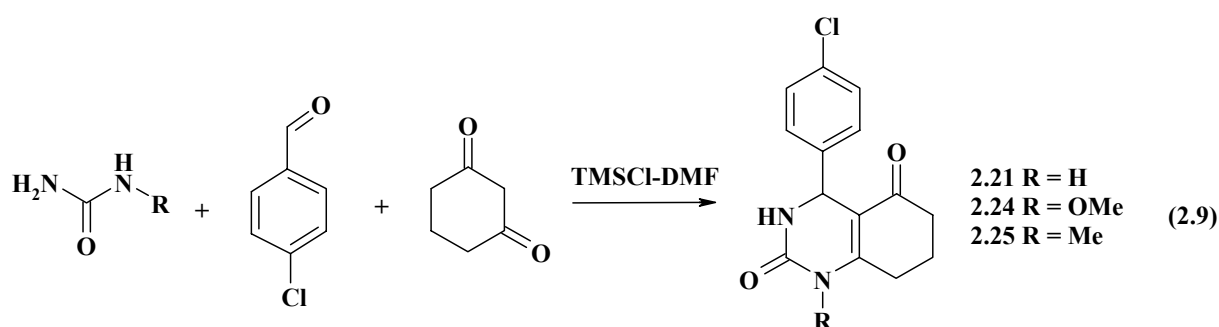
Рисунок 2.8 – Спектр ^1H ЯМР смеси продуктов **2.22** и **2.23**

Отметим, что образование смеси соединений **2.21**, **2.22** и **2.23** мы наблюдали также и при проведении исследуемой реакции в НОАс (схема 2.8).

В целом, образование соединения **2.22** является ожидаемым побочным процессом [126, 127], а образование соединения **2.23** можно объяснить гидролизом мочевины, которая в этом случае выступает в качестве источника аммиака [130].

Мы продолжили поиск оптимальной методики синтеза целевого продукта **2.21** и, по аналогии с успешным синтезом ряда N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов в системе TMSCl–DMФА, исследовали применимость последней для получения производных 3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндиона. Из-за легкого гидролиза TMSCl, конденсацию, так же, как и в предыдущем случае, проводили в атмосфере аргона и в среде сухого DMФА.

В итоге, наилучший результат был получен при конденсации мочевины, 4-хлорбензальдегида и ЦГД с мольным соотношением 1 : 1.1 : 1 при комнатной температуре в течение 48 часов; полнота растворения реагентов достигалась предварительной ультразвуковой (УЗ) обработкой реакционной смеси (см. эксп. часть п. 5.1). Вещество **2.21** выделяли непосредственно из реакционной смеси, а основной идентифицированной примесью в сыром продукте реакции являлось соединение **2.22** (схема 2.9).



Отметим, что при использовании незамещенной мочевины нам не удалось поднять выход соединения **2.21** выше 18 %, поэтому мы проверили

применимость этой методики для введения в реакцию N-замещенных мочевины. Оказалось, что в этом случае выходы целевых продуктов **2.24** и **2.25** реакции значительно выше (таблица 2.7, схема 2.9).

Физико-химические характеристики и выходы полученных продуктов **2.21**, **2.24**, **2.25** приведены в табл. 2.7.

В спектрах ^1H ЯМР соединений **2.21**, **2.24** и **2.25** присутствуют сигналы N(3)H- и C(4)H-протонов в интервалах 7.71–8.28 м. д. и 5.09–5.20 м. д., соответственно, а также уширенный синглет N(1)H-протона для продукта **2.21** при 9.52 м. д.; дублеты протонов ароматического кольца в интервале 7.23–7.37 м. д.; сигналы протонов MeO- и N(1)Me-групп для соединений **2.24** (при 3.77 м. д.) и **2.25** (при 3.13 м. д.), соответственно, и сигналы протонов CH_2 -групп в области сильного поля. В качестве примера на рис. 2.9 приведен спектр ^1H ЯМР соединения **2.24**.

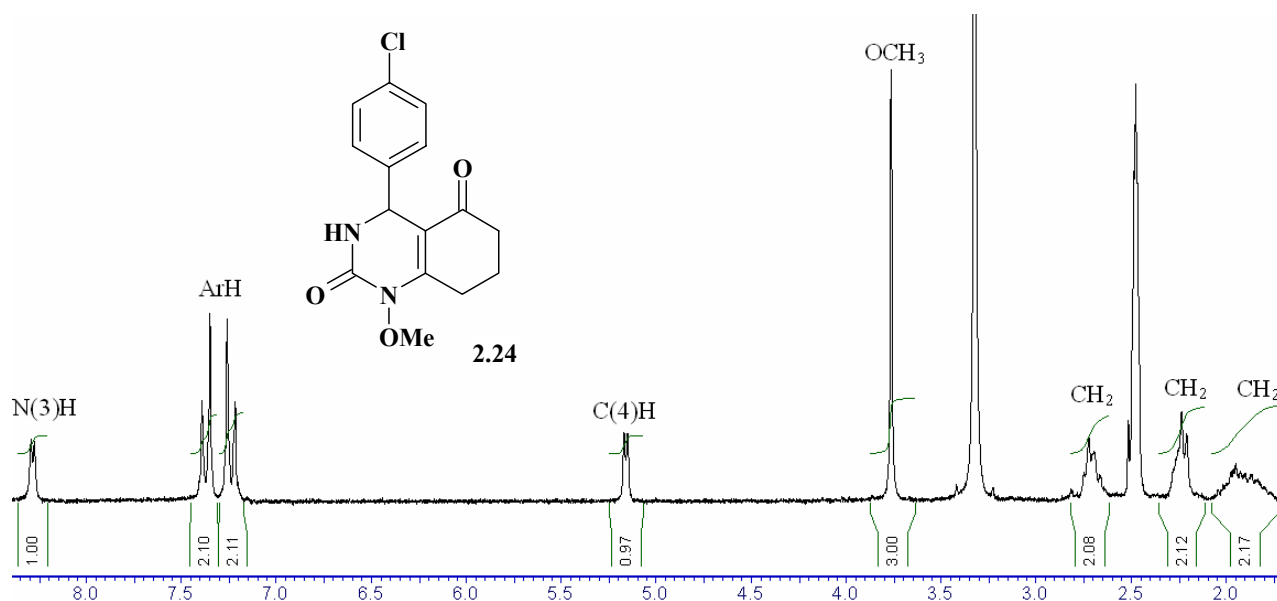
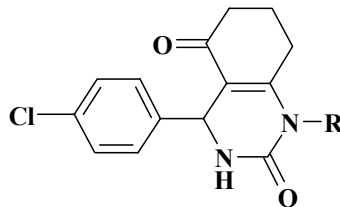


Рисунок 2.9 – Спектр ^1H ЯМР соединения **2.24**

Для масс-спектров соединений **2.21**, **2.24** и **2.25** характерно наличие сигналов молекулярного иона, а также пиков более высокой интенсивности, соответствующих осколкам, образующимся в процессе фрагментации молекулярных ионов.

Таблица 2.7 – Данные ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-, масс-спектрологии и элементного анализа соединений

2.21, 2.24, 2.25



2.21 R = H
 2.24 R = OMe
 2.25 R = Me

№	Выход, %	Т. пл., °С	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6), δ (КССВ, J , Гц)	^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν , см^{-1}	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
2.21	18	284–6	9.52 (1H, уш. с, N(1)H), 7.71–7.84 (1H, м, N(3)H), 7.35 (2H, д, $J = 8.4$, ArH), 7.23 (2H, д, $J = 8.4$, ArH), 5.09–5.18 (1H, м, C(4)H), 2.37–2.46 (2H, м, CH_2), 2.14–2.28 (2H, м, CH_2), 1.67–1.98 (2H, м, CH_2)	193.29, 154.68, 151.71, 143.57, 131.67, 128.34, 128.20, 108.13, 51.27, 36.29, 25.91, 20.76	276 ($\text{M}^{[35}\text{Cl}]^+$, 55), 241 (50), 220 (9), 165 (100), 136 (14), 108 (11)	1613, 1696, 2956, 3093, 3232	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	9.97	10.12
2.24	66	176–8	8.28 (1H, уш. д, $J = 3.6$, N(3)H), 7.37 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 7.24 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 5.16 (1H, д, $J = 3.4$, C(4)H), 3.77 (3H, с, OCH_3), 2.55–2.78 (2H, м, CH_2), 2.16–2.32 (2H, м, CH_2), 1.76–2.07 (2H, м, CH_2)	193.31, 155.62, 150.14, 142.04, 131.97, 128.54, 127.97, 108.10, 64.53, 49.74, 35.60, 22.78, 20.60	306 ($\text{M}^{[35}\text{Cl}]^+$, 18), 275 (100), 217 (25), 195 (9), 162 (6), 127 (14)	1629, 1718, 2939, 3126, 3198	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$	8.99	9.13
2.25	32	233–5	8.08 (1H, уш. д, $J = 1.4$, N(3)H), 7.36 (2H, д, $J = 4.2$, ArH), 7.24 (2H, д, $J = 4.2$, ArH), 5.20 (1H, д, $J = 1.4$, C(4)H), 3.13 (3H, с, CH_3), 2.70–2.86 (1H, м, CH_2), 2.54–2.68 (1H, м, CH_2), 2.15–2.32 (2H, м, CH_2), 1.91–2.05 (1H, м, CH_2), 1.76–1.90 (1H, м, CH_2)	193.59, 156.34, 152.42, 143.16, 131.72, 128.37, 128.04, 110.26, 49.66, 35.41, 29.39, 25.64, 20.82	290 ($\text{M}^{[35}\text{Cl}]^+$, 41), 255 (15), 233 (5), 179 (100)	1509, 1591, 1634, 1667, 1717, 2930, 3110, 3224, 3301	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$	9.68	9.64

В качестве примера на рис. 2.10 приведен масс-спектр соединения **2.24**, в котором наиболее интенсивный пик с m/z 275 соответствует иону фрагментации $[M-MeO]^+$.

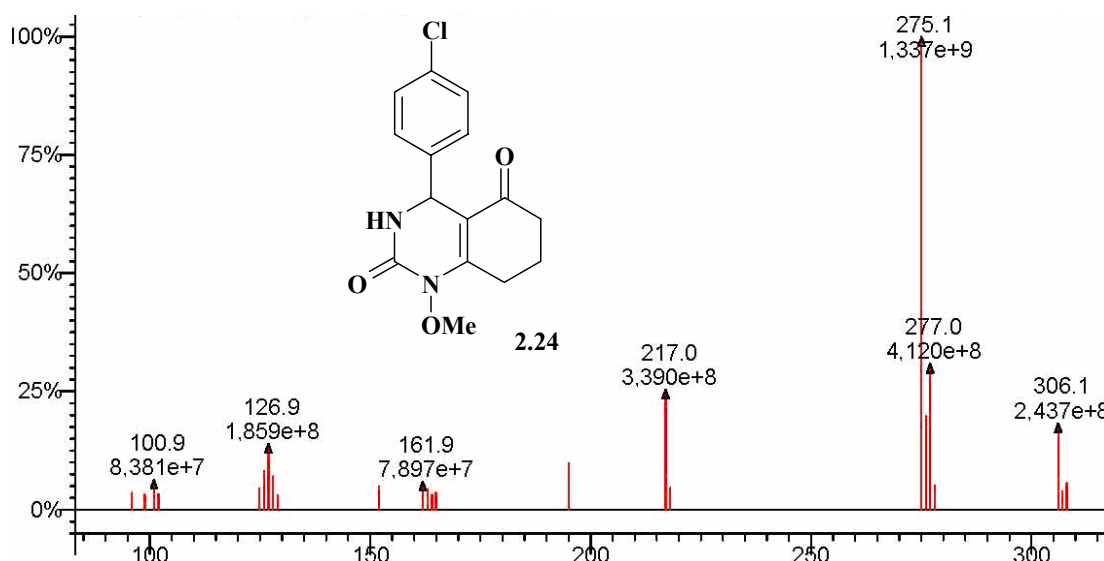


Рисунок 2.10 – Масс-спектр продукта **2.24**

В ИК спектрах соединений **2.21**, **2.24** и **2.25** наблюдаются полосы валентных колебаний C=O-связей при 1613–1718 cm^{-1} , а также NH-связей в области 3093–3301 cm^{-1} и CH-связей при 2930–2956 cm^{-1} .

Таким образом, мы показали, что N(1)-метоксипроизводные 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов могут быть успешно получены, исходя из производных метоксимочевины, ароматических альдегидов и дикарбонильных соединений в системе TMSCl–DMФА. Отметим, что система TMSCl–DMФА позволяет успешно синтезировать целевые 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1H,6H)-хиназолиндионы при использовании ЦГД в качестве дикарбонильного компонента, а приемлемые выходы продуктов реакции достигаются именно в случае применения N-замещенных мочевины.

РАЗДЕЛ 3

СИНТЕЗ 6-СУЛЬФАМИДПРОИЗВОДНЫХ 7-АРИЛ- 4,7-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ

Трехкомпонентная конденсация производных карбамида, альдегидов и β -дикарбонильных соединений представляет собой универсальный инструмент для создания комбинаторных библиотек соединений Биджинелли (производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов) и их азолоазиновых аналогов.

Наше внимание привлекли малоизученные 6-сульфамидпроизводные 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, которые интересны, прежде всего, с синтетической точки зрения, а также как объекты дальнейшего изучения их химических превращений. Кроме того, многие соединения, содержащие сульфамидный остаток, обладают биологической активностью и составляют хорошо известную группу фармацевтических средств (стрептоцид, сульфодимезин и т. д.), что также подталкивает к исследованию новых веществ этого класса.

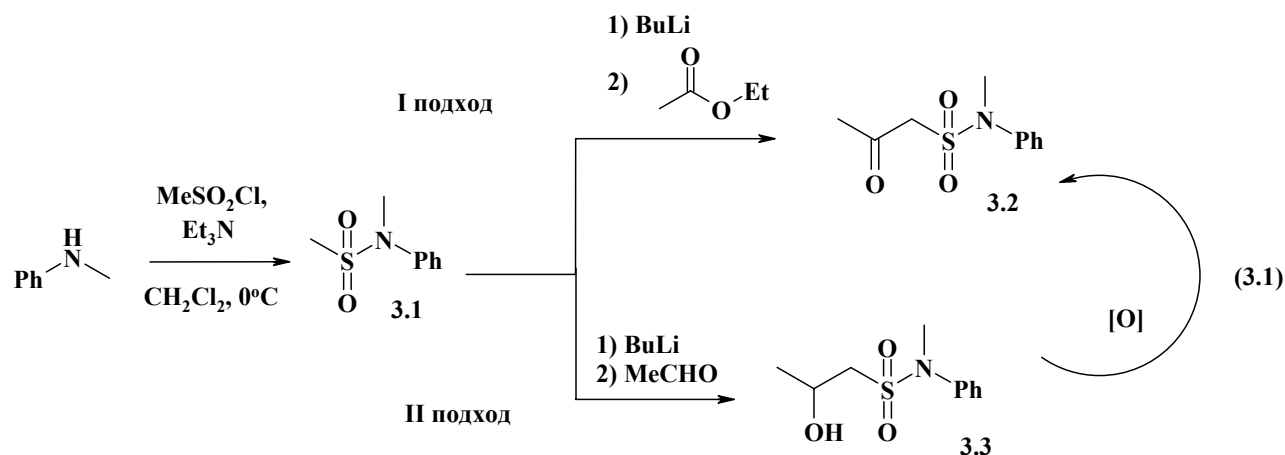
В данном разделе описаны результаты исследования особенностей получения и алкилирования производных 5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов.

3.1 Синтез β -кетосульфамидов

Наиболее очевидным способом получения производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-сульфамидов является модифицированная реакция Биджинелли с участием β -кетосульфамидов в качестве карбонильного компонента, альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола. Поэтому в первую очередь мы исследовали подходы к синтезу β -кетосульфамидов, так как указанные соединения до настоящего времени оставались неизвестными.

Мы исследовали два подхода к получению N,N-дизамещенных

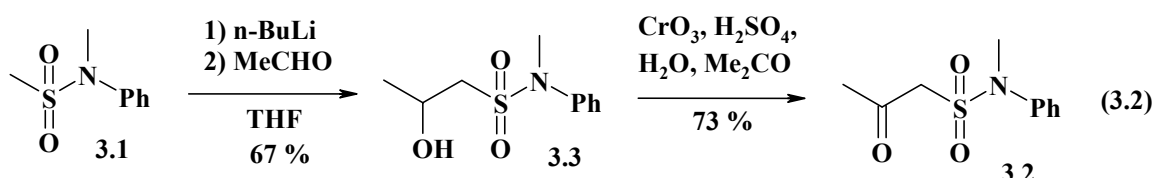
β -кетосульфамидов на примере синтеза соединения **3.2**, исходя из предварительно полученного метил(*N*-метил-*N*-фенил)сульфамида **3.1** [131] (схема 3.1). Они оба предполагали металлизирование соединения **3.1** с дальнейшим взаимодействием полученной литиевой соли с электрофильным реагентом (подход «I» – вариант конденсации Кляйзена, подход «II» – альдольная конденсация с последующим окислением полученного спирта).



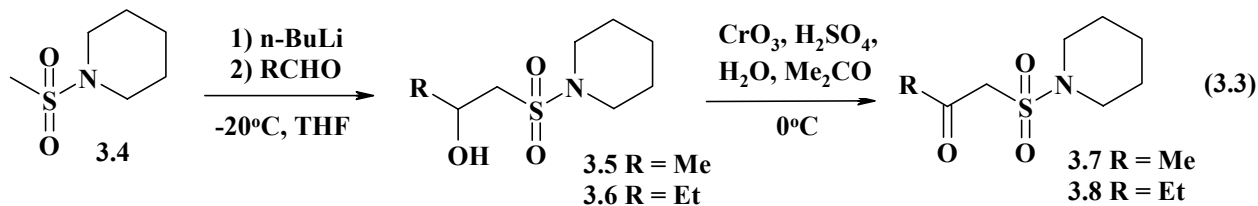
Уже в начальных экспериментах выяснилось, что подход «I» (схема 3.1) неэффективен и ведет либо к формированию незначительного количества продукта в смеси с исходными веществами, либо к протеканию дальнейшей конденсации соединения **3.2** с металлоорганическими реагентами. Таким образом, соль, полученная при литировании соединения **3.1**, оказалась достаточно активной, поэтому для успешного введения ее в реакцию получения соединения **3.2** можно было понизить активность электрофила (взять диалкиламид вместо сложного эфира), уменьшать температуру либо использовать цинк- или кадмийорганические производные соединения **3.1**.

Натолкнувшись на вполне ожидаемые препятствия, мы опробовали второй подход (схема 3.1) и практически сразу получили положительный результат. В итоге, спирт **3.3** был получен по модифицированной методике синтеза похожих сульфоксидов, приведенной в публикации [132]: на первой стадии соединение **3.1** металлизировали при -15°C в ТГФ действием 2.5 М раствора бутиллития в гексане, после чего полученную литиевую соль обрабатывали раствором

ацетальдегида в ТГФ при охлаждении. После обработки реакционной смеси была выделена смесь β -сульфамидоспирта типа **3.3** с исходным веществом **3.1**, разделение которой проводили с использованием колоночной хроматографии (см. эксп. часть). После этого спирт **3.3** окисляли реактивом Джонса [133] с получением целевого вещества **3.2** (схема 3.2).



Аналогично, исходя из 1-(метилсульфонил)пиперидина **3.4** были выделены β -сульфамидоспирты **3.5** и **3.6**, дальнейшее окисление которых привело к получению соответствующих β -кетосульфамидов **3.7** и **3.8** с выходами 91 % и 99 %, соответственно (схема 3.3).

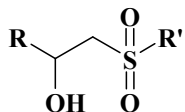


Отметим, что чистота β -сульфамидоспиртов **3.5** и **3.6**, в отличие от соединения **3.3**, позволяла вводить их в последующую реакцию окисления без предварительной очистки.

Строение полученных β -сульфамидоспиртов **3.3**, **3.5** и **3.6**, а также β -кетосульфамидов **3.2**, **3.7** и **3.8** подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК-, масс-спектрологии, элементным анализом; соответствующие физико-химические данные представлены в табл. 3.1 и 3.2, соответственно.

Таблица 3.1 – Данные ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ИК-, масс-спектрологии и элементного анализа β -сульфамидоспиртов

3.3, 3.5 и 3.6

3.3 R = Me, R' = N(CH₃)(C₆H₅)

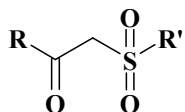
3.5 R = Me, R' = N-piperidinyl

3.6 R = Et, R' = N-piperidinyl

№	Выход, %	Т. пл., °С	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ (КССВ, <i>J</i> , Гц)	^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), <i>m/z</i> (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν , см ⁻¹	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
3.3	67	–	1.15 (3H, д, <i>J</i> = 6.2, CH ₃), 3.04–3.18 (2H, м, SCH ₂), 3.22 (3H, с, NCH ₃), 3.92–4.17 (1H, м, CH), 5.02 (1H, д, <i>J</i> = 5, OH), 7.19–7.51 (5H, м, Ph)	–	–	–	C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ S	6.23	6.11
3.5	94	–	1.16 (3H, д, <i>J</i> = 6.4, CH ₃), 1.35–1.60 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.90–3.10 (2H, м, SCH ₂), 3.0–3.2 (4H, м, NCH ₂), 3.90–4.15 (м, 1H, CH), 4.96 (1H, д, <i>J</i> = 5.2, OH)	61.94, 55.84, 45.88, 25.28, 23.59, 23.35	207 (1) [M] ⁺ , 192 (1), 148 (4), 84 (100), 55 (27)	1455, 1643, 1735, 2857, 2940, 3502	C ₈ H ₁₇ NO ₃ S	6.91	6.76
3.6	99	39–42	0.86 (3H, т, <i>J</i> = 7.4, CH ₃), 1.29–1.67 (8H, м, (CH ₂) ₃ + CH ₂ CH ₃), 2.99 (2H, д, <i>J</i> = 5.8, SCH ₂), 3.03–3.25 (4H, м, NCH ₂), 3.69–3.88 (1H, м, CH), 4.91 (1H, д, <i>J</i> = 6.0, OH)	66.71, 54.39, 45.89, 29.74, 25.31, 23.37, 9.63	222 (9) [M+1] ⁺ , 192 (21), 148 (11), 101 (29), 84 (100), 55 (23)	1317, 1455, 1640, 2857, 2936, 3494	C ₉ H ₁₉ NO ₃ S	6.17	6.33

Таблица 3.2 – Данные ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-, масс-спектрологии и элементного анализа β -кетосульфамидов 3.2,

3.7 и 3.8

3.2 R = Me, R' = N(CH₃)(C₆H₅)

3.7 R = Me, R' = N-piperidinyl

3.8 R = Et, R' = N-piperidinyl

№	Выход, %	Т. пл., °С	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ (КССВ, <i>J</i> , Гц)	^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), <i>m/z</i> (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν , см ⁻¹	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
3.2	73	87–9	2.23 (3H, с, CH ₃), 3.25 (3H, с, NCH ₃), 4.35 (2H, с, SCH ₂), 7.26–7.48 (5H, м, Ph)	–	–	1331, 1493, 2855, 2930	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S	6.24	6.16
3.7	91	57–59	1.37–1.67 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.26 (3H, с, CH ₃), 3.03–3.20 (4H, м, NCH ₂), 4.24 (2H, с, SCH ₂)	198.04, 59.78, 46.24, 31.06, 25.14, 23.17	206 (4) [M+1] ⁺ , 148 (8), 84 (100), 55 (99)	1455, 1721, 2854, 2943	C ₈ H ₁₅ NO ₃ S	6.68	6.82
3.8	99	61–63	0.91 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃), 1.35–1.65 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.64 (2H, кв, <i>J</i> = 7.2, CH ₂), 2.97–3.25 (4H, м, NCH ₂), 4.23 (2H, с, SCH ₂)	200.51, 58.91, 46.25, 36.57, 25.16, 23.19, 7.32	220 (58) [M+1] ⁺ , 190 (13), 162 (23), 148 (82), 132 (35), 98 (70), 84 (100), 72 (82), 57 (97)	1337, 1718, 2854, 2939	C ₉ H ₁₇ NO ₃ S	6.22	6.39

В спектрах ^1H ЯМР β -сульфамидоспиртов **3.3**, **3.5** и **3.6** присутствуют мультиплет C(2)H-протона (3.69–4.17 м. д.), дублет протона OH-группы в интервале 4.91–5.02 м. д., сигналы протонов SCH_2 -группы (2.90–3.18 м. д.) и протонов алкильных групп в области сильного поля. Для соединения **3.3** характерно наличие сигналов протонов ароматического ядра в интервале 7.19–7.51 м. д., а для веществ **3.5** и **3.6** – двух групп сигналов протонов пиперидинового остатка в интервалах 1.29–1.67 м. д. и 3.03–3.25 м. д., соответственно. В качестве примера на рисунке 3.1 приведен спектр ^1H ЯМР продукта **3.5**.

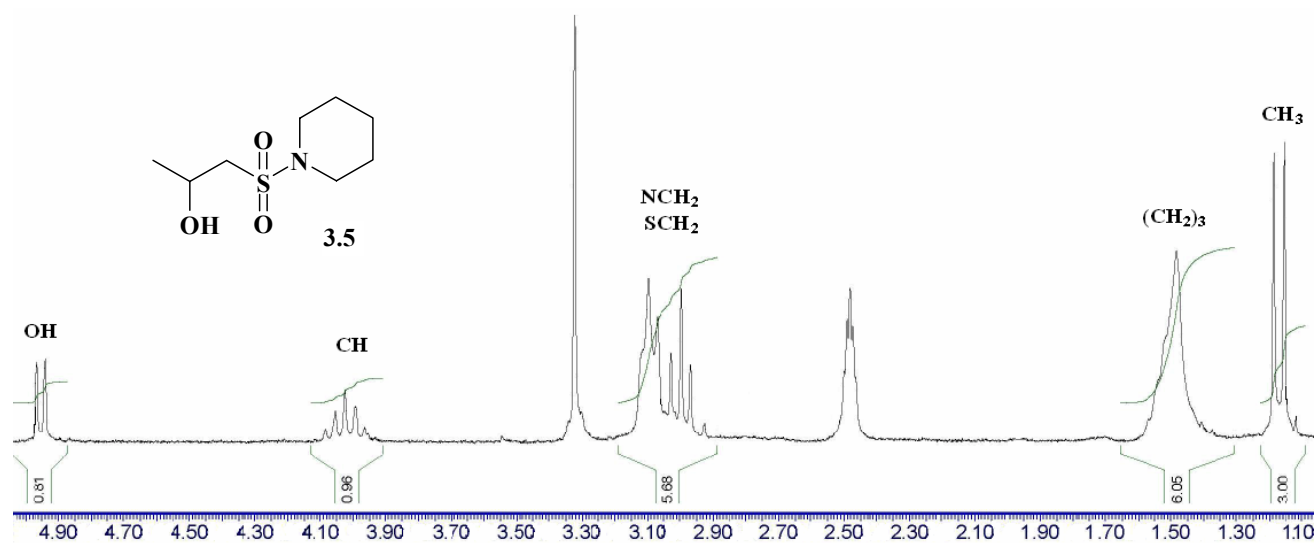
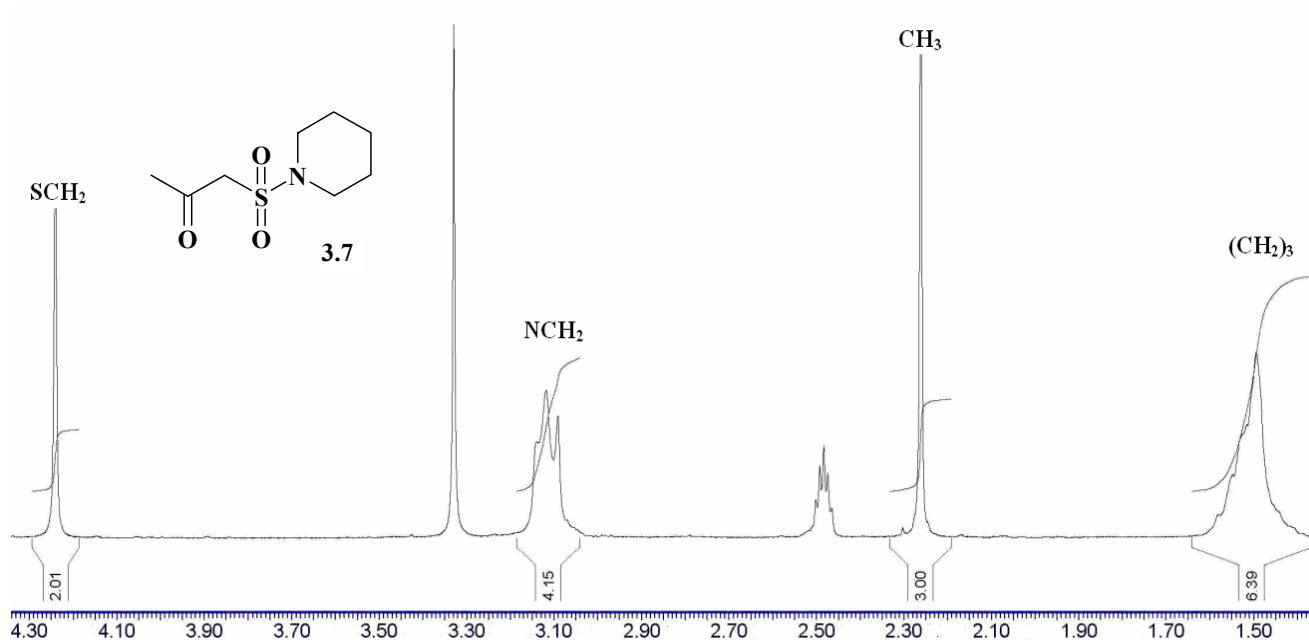


Рисунок 3.1 – Спектр ^1H ЯМР соединения **3.5**

Спектры ^1H ЯМР β -кетосульфамидов **3.2**, **3.7** и **3.8**, в отличие от спектров ^1H ЯМР β -сульфамидоспиртов **3.3**, **3.5** и **3.6**, не содержат сигналы протона OH-группы и C(2)H-протона, также изменяется мультиплетность соседних групп. Так, например, в спектре ^1H ЯМР продукта **3.7** (рис. 3.2) присутствуют синглеты протонов CH_3 - и SCH_2 -групп при 2.26 м. д. и 4.24 м. д., соответственно, в отличие от спектра ^1H ЯМР исходного соединения **3.5** (рис. 3.1), в котором сигналы протонов имеют более сложный характер расщепления.

Рисунок 3.2 – Спектр ¹H ЯМР соединения 3.7

Отличительной чертой масс-спектров β-сульфамидоспиртов 3.3, 3.5, 3.6, а также β-кетосульфамидов 3.2, 3.7 и 3.8 является наличие низкоинтенсивного сигнала молекулярного иона и интенсивных пиков, полученных в процессе фрагментации. Для веществ 3.5, 3.6, 3.7 и 3.8 наиболее интенсивный пик с m/z 84 соответствует пиперидиновому остатку. В качестве примера на рисунке 3.3 приведен масс-спектр продукта 3.7.

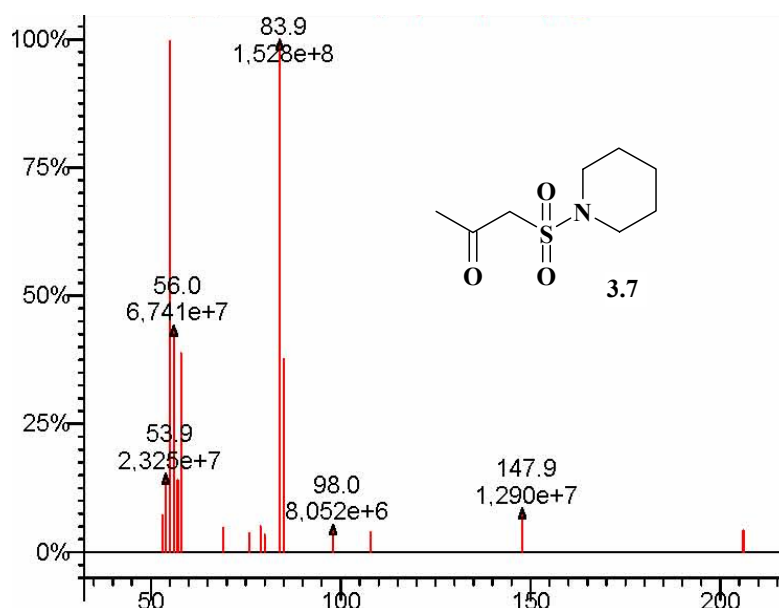


Рисунок 3.3 – Масс-спектр соединения 3.7

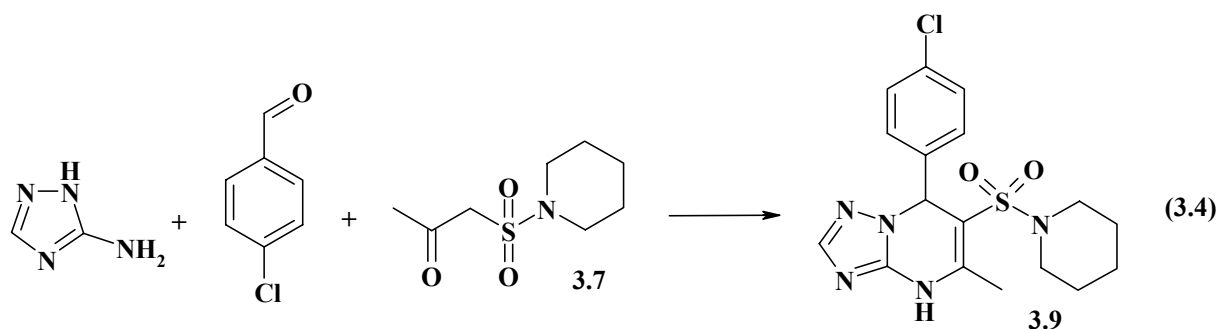
В ИК-спектрах β -сульфамидоспиртов **3.5**, **3.6** наблюдаются характеристические колебания Н–О-связи в области 3494–3502 см^{-1} , которые полностью исчезают в ИК-спектрах β -кетосульфамидов **3.7** и **3.8**, что еще раз подтверждает образование последних в результате окисления β -сульфамидоспиртов.

Таким образом, нами были успешно получены β -кетосульфамиды **3.2**, **3.7** и **3.8**, необходимые для их дальнейшего использования в трехкомпонентной конденсации Биджинелли в качестве карбонильных компонентов реакции.

3.2 Синтез производных 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов

Из литературных источников известно, что 7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины могут быть получены либо в условиях трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазола, ароматических альдегидов и β -дикарбонильных соединений [134–137], либо путем взаимодействия α,β -арилиденпроизводных β -дикарбонильных соединений с 3-амино-1,2,4-триазолом [138–140].

Получение целевых 6-сульфамидпроизводных 7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиримидина мы исследовали на примере взаимодействия 3-амино-1,2,4-триазола, 4-хлорбензальдегида и 1-(1-пиперидинилсульфонил)-пропан-2-она **3.7** в качестве карбонильного компонента (схема 3.4).



В ходе отработки методики мы варьировали растворители (вода, уксусная кислота, этанол/НСl, ДМФА), время нагревания (20 минут – 8 часов), варианты обработки реакционной смеси, а также растворители, которые применялись для перекристаллизации.

Уже в начальных экспериментах выяснилось, что вода не подходит в качестве растворителя из-за низкой растворимости исходных веществ.

Также быстро выяснилось, что кипячение исходных реагентов в этаноле в присутствии конц. НСl, а также нагревание при 85°C в уксусной кислоте приводит к образованию продуктов реакции с крайне низким выходом (5–10%) и большим количеством примесей.

Поэтому мы проверили возможность проведения реакции (схема 3.4) в ДМФА и выяснили, что ключевым фактором в данном случае является концентрация исходных веществ и время кипячения реакционной смеси. Так, использование 1 мл ДМФА (в расчете на 0.41 г (4.88 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола) привело к получению смеси продуктов реакции.

Весьма неожиданным оказался спектр ^1H ЯМР полученного осадка. Согласно его данным, в результате реакции была получена смесь двух продуктов конденсации – целевого вещества **3.9** и соединения **3.10** (рис. 3.4) с примерным мольным соотношением 3 : 1.

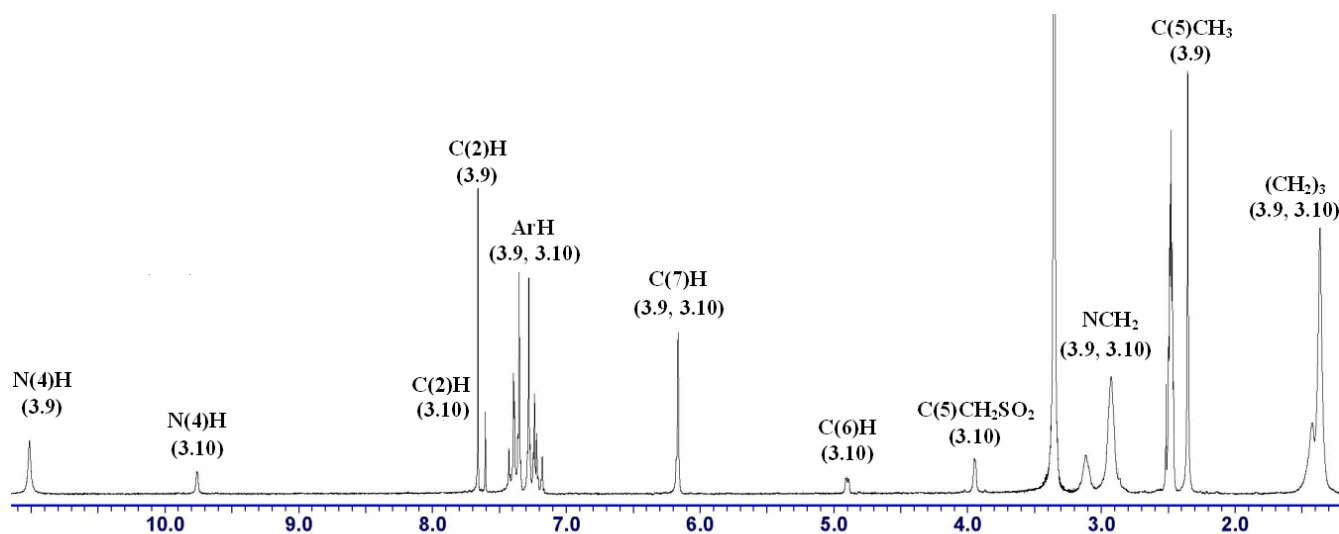
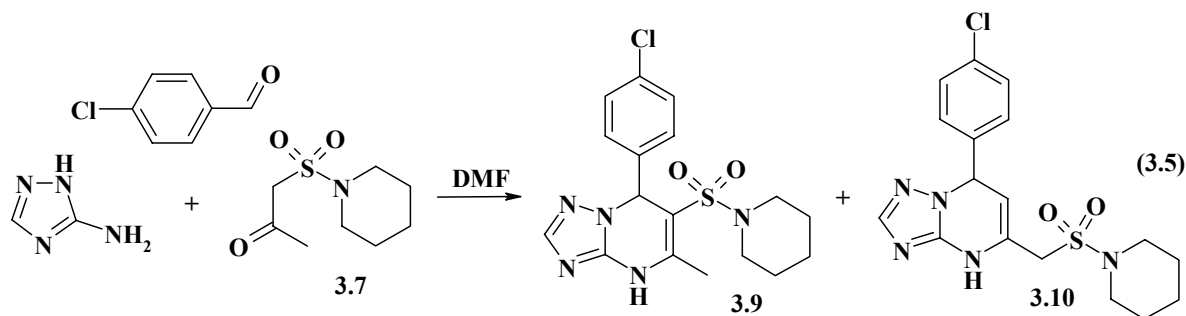
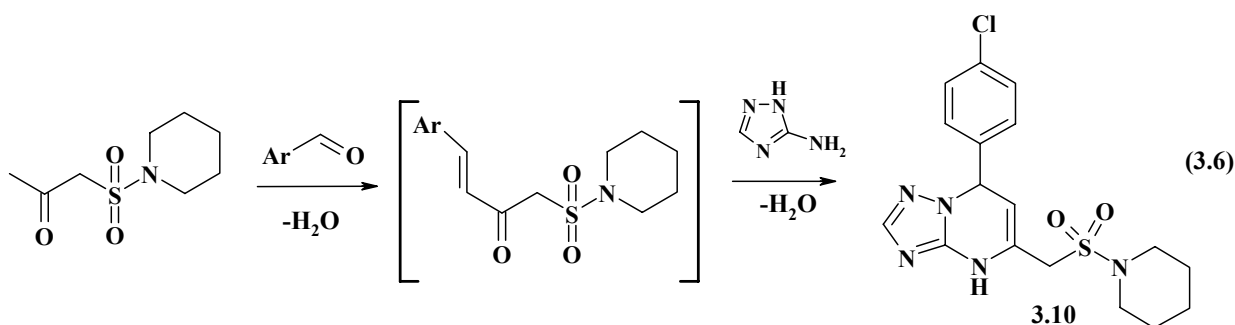


Рисунок 3.4 – Спектр ^1H ЯМР смеси продуктов конденсации **3.9** и **3.10**

Структуру соединения **3.10** мы предположили, основываясь на данных о механизмах подобных трехкомпонентных конденсаций, а также основываясь на данных спектров ^1H ЯМР и масс (в масс-спектре этого соединения присутствует сигнал с m/z 162, что соответствует осколку $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NSO}_2\text{CH}_2^+$, схема 3.5):



Образование продукта **3.10** в качестве примеси, по-видимому, связано с повышенной активностью метильной группы β -кетосульфида, а также стерической заслоненностью CH_2 -группы, что делает возможным протекание побочной альдольно-кетоновой конденсации при участии CH_3CO -группы β -кетосульфида (схема 3.6).



Факт подобной двойственной реакционной способности карбонильных соединений был приведен в литературном обзоре (см. [85]).

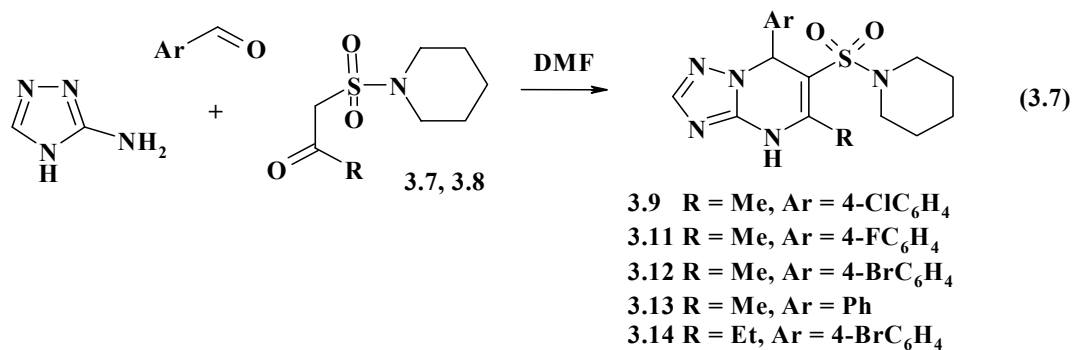
Было найдено, что индивидуальное соединение **3.9** может быть выделено из смеси соединений **3.9** и **3.10** перекристаллизацией из ДМФА или MeCN.

В то же время, увеличение объема растворителя в реакции 3-амино-1,2,4-триазола, 4-хлорбензальдегида и 1-(1-пиперидинилсульфонил)пропан-2-она до 3 мл (в расчете на 0.41 г (4.88 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола) привело к

снижению выхода соединения **3.9** из-за его относительно высокой растворимости в ДМФА.

Оптимальным оказалось кипячение исходных веществ (мольное соотношение 3-амино-1,2,4-триазола : альдегида : β -кетосульфида соответствовало 1 : 1 : 1) в 2 мл ДМФА (в расчете на 0.41 г (4.88 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола) в течение 3-х часов с последующим фильтрованием выпавшего из реакционной смеси осадка. В последнем случае целевые продукты реакции **3.9**, **3.11–3.14** оказались практически не загрязнены изомерными соединениями типа **3.10** и другими примесями.

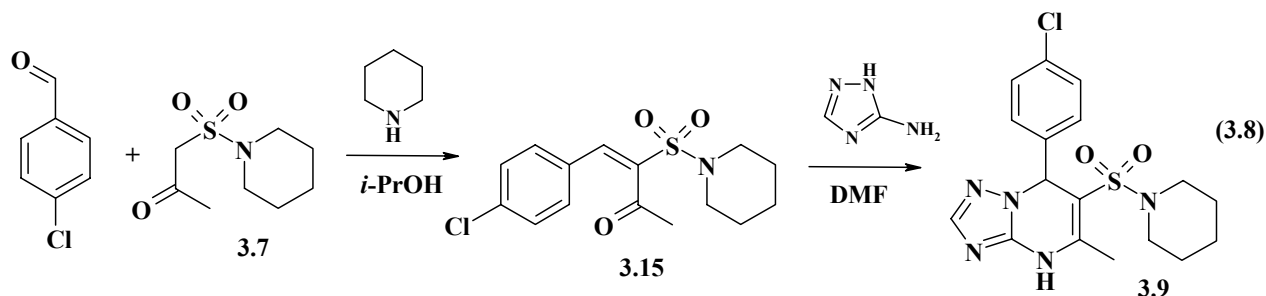
Оптимизация условий проведения реакции позволила разработать общую методику и получить ряд 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **3.9**, **3.11–3.14** путем трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазола, ароматических альдегидов и β -кетосульфамидов **3.7** или **3.8** в ДМФА с выходами 18–42 % (схема 3.7):



Невысокие выходы продуктов **3.9**, **3.11–3.14** связаны как с относительно высокой растворимостью соединений **3.9**, **3.11–3.14** в ДМФА (они выделяются в виде осадков из реакционной смеси), так и протеканием побочных реакций. Тем не менее, такая трехкомпонентная конденсация может быть рекомендована для получения целевых продуктов, поскольку иные методы синтеза подобных соединений весьма трудоемки; к тому же, исходные реагенты для приведенного процесса достаточно доступны.

Следует отметить, что в качестве альтернативного способа получения

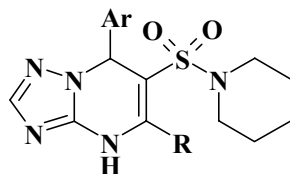
целевых соединений **3.9**, **3.11–3.14** мы рассматривали двухстадийный подход, предполагающий конденсацию ароматического альдегида и β -кетосульфида на первой стадии с последующим взаимодействием полученного арилиденпроизводного β -кетосульфида типа **3.15** с 3-амино-1,2,4-триазолом (схема 3.8).



Однако, в ходе синтеза полупродукта **3.15** мы столкнулись с рядом трудностей, связанных, в первую очередь, с его высокой температурой кипения, что исключает возможность выделения целевого соединения с помощью вакуумной перегонки. Кроме того, данный подход довольно трудоемкий, поскольку необходимо проводить синтез и очистку как каждого из соединений типа **3.15**, так и целевых соединений типа **3.9**.

Также отметим, что все попытки введения мочевины либо тиомочевины в конденсацию с альдегидами и β -кетосульфидами **3.7** и **3.8** в ДМФА по оптимизированной методике были безрезультатны и вели к выделению исходных веществ в чистом виде. Кроме того, нам не удалось выделить целевые 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины в случае использования в трехкомпонентной конденсации N-арилсульфида **3.2**.

Строение полученных веществ **3.9**, **3.11–3.14** подтверждено данными масс-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементным анализом; соответствующие физико-химические константы представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3 – Данные ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектропии и элементного анализа соединений 3.9, 3.11–3.14

- 3.9 R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄
 3.11 R = Me, Ar = 4-FC₆H₄
 3.12 R = Me, Ar = 4-BrC₆H₄
 3.13 R = Me, Ar = Ph
 3.14 R = Et, Ar = 4-BrC₆H₄

№	Выход, %	Т. пл., °С	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ (КССВ, <i>J</i> , Гц)	^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), <i>m/z</i> (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν , см ⁻¹	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
3.9	40	259–261	1.32–1.43 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.36 (3H, с, CH ₃), 2.87–3.01 (4H, м, NCH ₂), 6.17 (1H, с, C(7)H), 7.27 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, ArH), 7.38 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, ArH), 7.67 (1H, с, C(2)H), 11.01 (1H, уш. с, N(4)H)	150.64, 147.20, 145.88, 140.26, 132.95, 129.13, 128.58, 102.77, 59.70, 45.37, 24.94, 23.19, 17.73	393 (1) [M(³⁵ Cl)] ⁺ , 309 (2), 245 (52), 217 (33), 205 (75), 135 (37), 84 (100)	1492, 1560, 1580, 1590, 1652, 2846, 2939, 3244	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S	17.90	17.78
3.11	18	256–8	1.30–1.43 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.36 (3H, с, CH ₃), 2.84–2.99 (4H, м, NCH ₂), 6.17 (1H, с, C(7)H), 7.07–7.19 (2H, м, ArH), 7.23–7.34 (2H, м, ArH), 7.66 (1H, с, C(2)H), 10.97 (1H, уш. с, N(4)H)	161.93 (д, F–C, <i>J</i> _{CF} = 195), 150.58, 147.18, 145.70, 137.61, 129.32 (д, C _{Ar} , <i>J</i> = 7), 115.47 (д, C _{Ar} , <i>J</i> = 17), 103.08, 59.56, 45.32, 24.93, 23.17, 17.70	378 (28) [M+1] ⁺ , 313 (15), 293 (15), 228 (83), 201 (77), 135 (31), 84 (100)	1511, 1560, 1586, 1650, 2853, 2940, 3071	C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S	18.71	18.56

Продолжение таблицы 3.3

№	Выход, %	Т. пл., °С	¹ H ЯМР (200 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ (КССВ, <i>J</i> , Гц)	¹³ C ЯМР (125 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), <i>m/z</i> (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
3.12	42	275–7	1.30–1.45 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.36 (3H, с, CH ₃), 2.75–3.1 (4H, м, NCH ₂), 6.16 (1H, с, C(7)H), 7.21 (2H, д, <i>J</i> = 8.2, ArH), 7.51 (2H, д, <i>J</i> = 8.2, ArH), 7.67 (1H, с, C(2)H), 10.96 (1H, уш. с, N(4)H)	150.63, 147.17, 145.83, 140.65, 131.50, 129.42, 121.55, 102.74, 59.75, 45.37, 24.93, 23.17, 17.70	290 (28), 261 (18), 135 (24), 84 (100), 55 (27)	1488, 1560, 1578, 1588, 1651, 2789, 2847, 2939, 3436	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S	16.07	15.98
3.13	23	264–6	1.22–1.42 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.37 (3H, с, CH ₃), 2.80–2.96 (4H, м, NCH ₂), 6.14 (1H, с, C(7)H), 7.12–7.41 (5H, м, Ph), 7.64 (1H, с, C(2)H), 10.96 (1H, уш. с, N(4)H)	150.50, 147.25, 145.63, 141.23, 128.60, 128.38, 127.17, 103.27, 60.30, 45.25, 24.89, 23.17, 17.71	360 (45) [M+1] ⁺ , 295 (15), 282 (16), 211 (95), 183 (67), 135 (38), 84 (100)	1454, 1555, 1582, 1640, 2850, 2932, 3081	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	19.62	19.48
3.14	30	244–6	1.22 (3H, т, <i>J</i> = 7.4, CH ₂ CH ₃), 1.30–1.48 (6H, м, (CH ₂) ₃), 2.65 (2H, кв, <i>J</i> = 7.4, CH ₂ CH ₃), 2.83–3.01 (4H, м, NCH ₂), 6.15 (1H, с, C(7)H), 7.19 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, ArH), 7.52 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, ArH), 7.66 (1H, с, C(2)H), 11.00 (1H, уш. с, N(4)H)	151.11, 150.67, 147.33, 140.65, 131.58, 129.32, 121.59, 102.22, 59.59, 45.28, 24.89, 24.17, 23.15, 13.53	452 (5) [M(⁷⁹ Br)+1] ⁺ , 305 (41), 277 (23), 223 (14), 149 (45), 84 (100), 56 (26)	1483, 1546, 1571, 1636, 2852, 2939, 3060, 3125	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S	15.55	15.48

В спектрах ^1H ЯМР соединений **3.9**, **3.11–3.14** присутствуют уширенный синглет N(4)H-протона в интервале 10.96–11.01 м. д., синглеты C(2)H- (7.64–7.67 м. д.) и C(7)H-протонов (6.14–6.17 м. д.), а также сигналы протонов ароматического ядра; в сильном поле для соединений **3.9**, **3.11–3.13** наблюдаются сигналы протонов CH_3 -группы положения 5 гетероцикла (2.36–2.37 м. д.) или CH_3CH_2 -группы для соединения **3.14**, а также двух групп сигналов протонов пиперидинового остатка в интервалах 1.22–1.48 м. д. и 2.75–3.10 м. д. В качестве примера приведен спектр ^1H ЯМР соединения **3.9** (рис. 3.5).

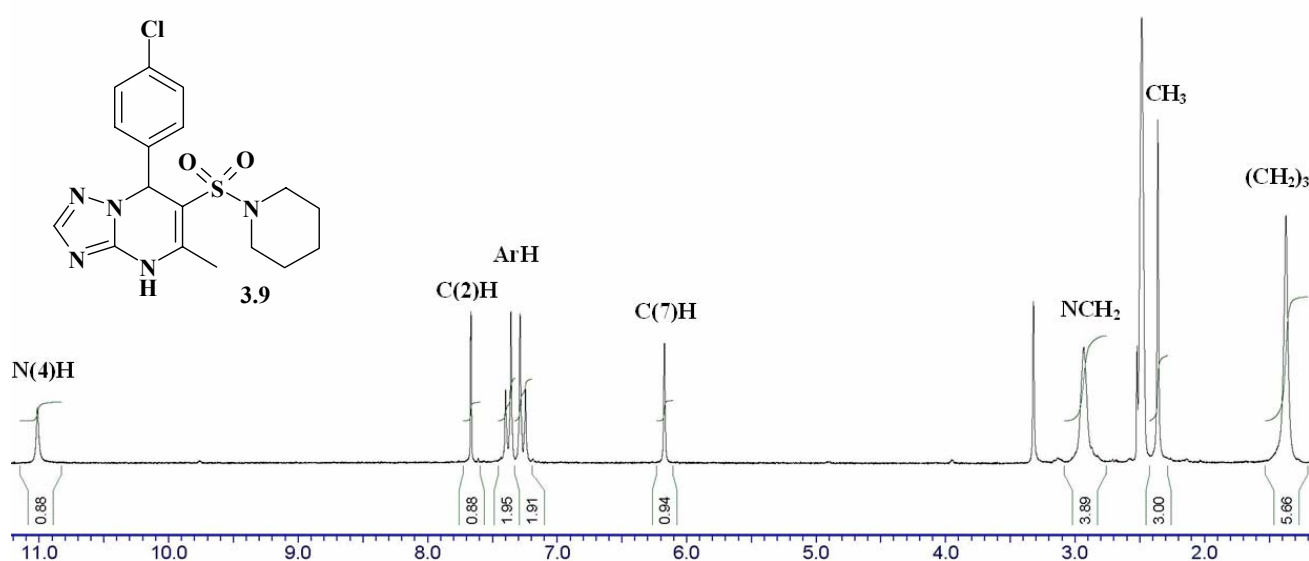


Рисунок 3.5 – Спектр ^1H ЯМР соединения **3.9**

В спектрах ^{13}C ЯМР соединений **3.9**, **3.11–3.14** наблюдаются 3 сигнала, соответствующие атомам углерода пиперидинового фрагмента, в интервалах 23.15–23.19 м. д., 24.89–24.94 м. д. и 45.25–45.37 м. д., а также сигналы C(7)-атома углерода (59.56–60.30 м. д.) и атома углерода CH_3 -группы (17.70–17.73 м. д.) (для соединения **3.14** – сигналы атомов углерода C_2H_5 -группы положения 5 гетероцикла); в слабых полях присутствуют сигналы атомов углерода ароматических заместителей, триазольного цикла, а также C(5)- и C(6)-атомов углерода. В качестве примера на рисунке 3.6 приведен спектр ^{13}C ЯМР соединения **3.9**.

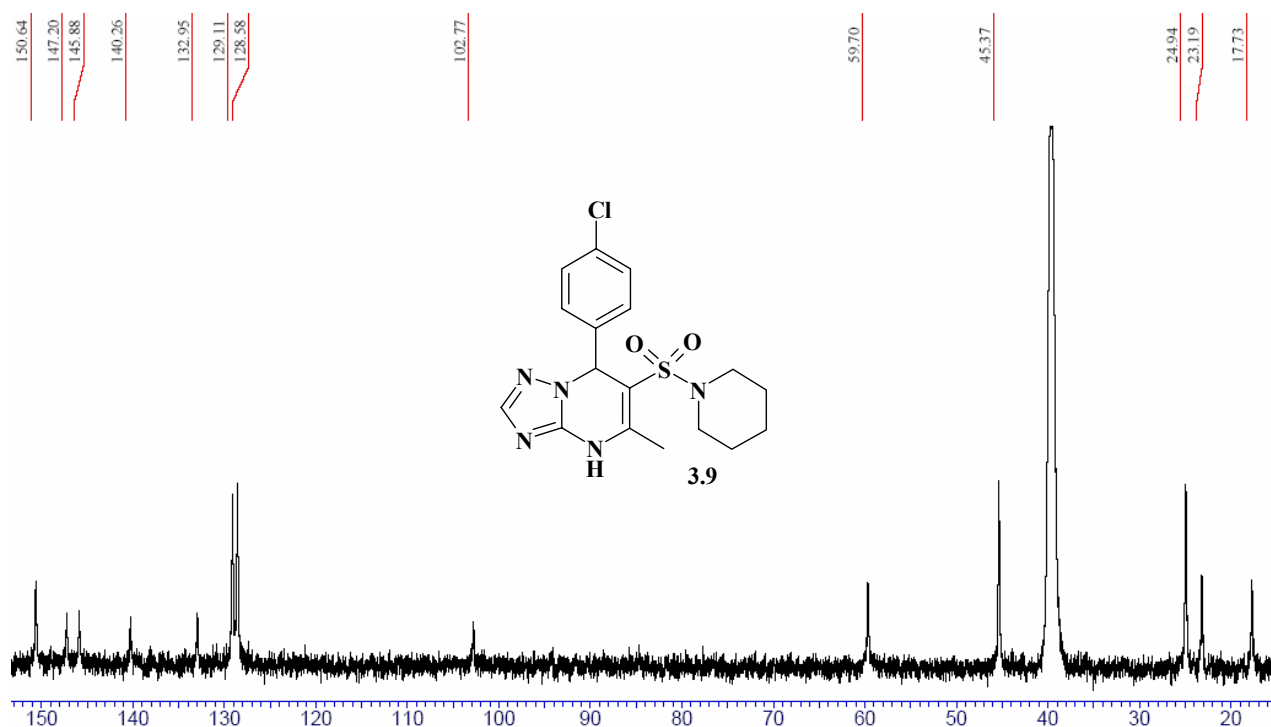


Рисунок 3.6 – Спектр ¹³C ЯМР соединения 3.9

Общей чертой масс-спектров полученных продуктов 3.9, 3.11–3.14 является наличие высокоинтенсивного пика с m/z 84, что соответствует пиперидиновому остатку. В качестве примера на рисунке 3.7 приведен масс-спектр соединения 3.9, в котором присутствует низкоинтенсивный пик молекулярного иона и пики более высокой интенсивности, соответствующие осколкам, полученным в процессе фрагментации молекулярного иона.

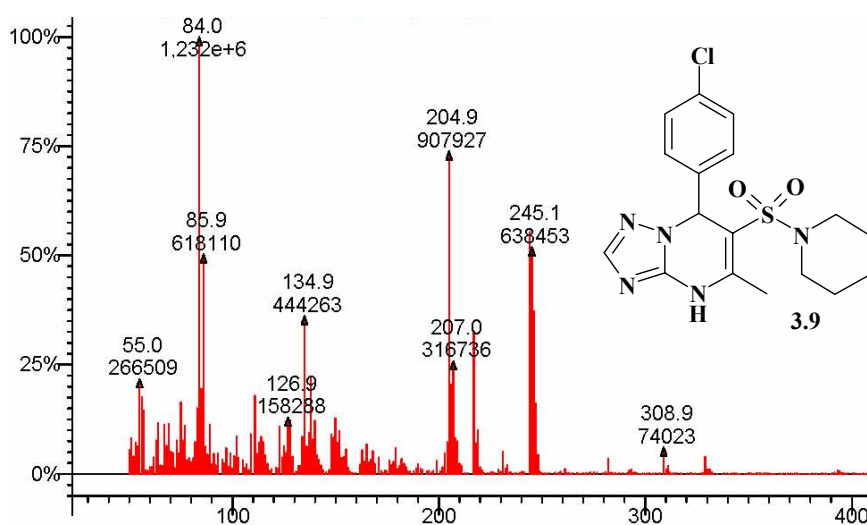
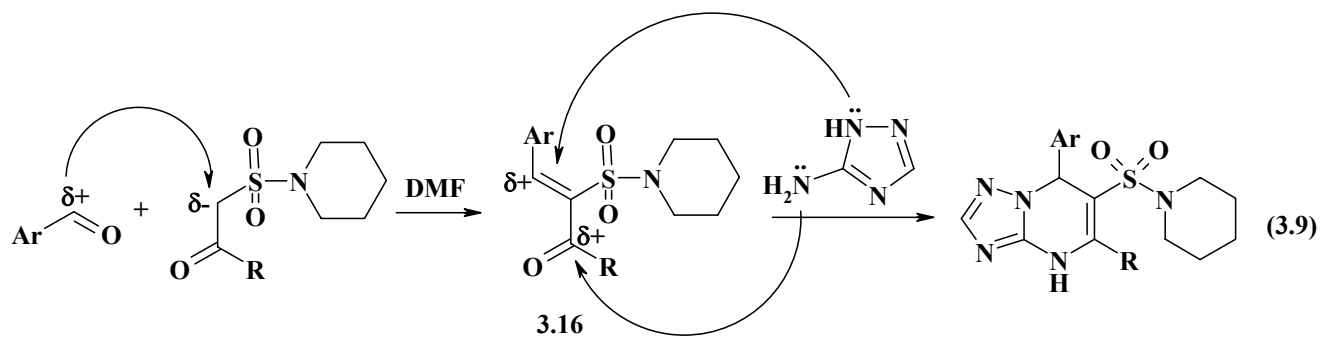


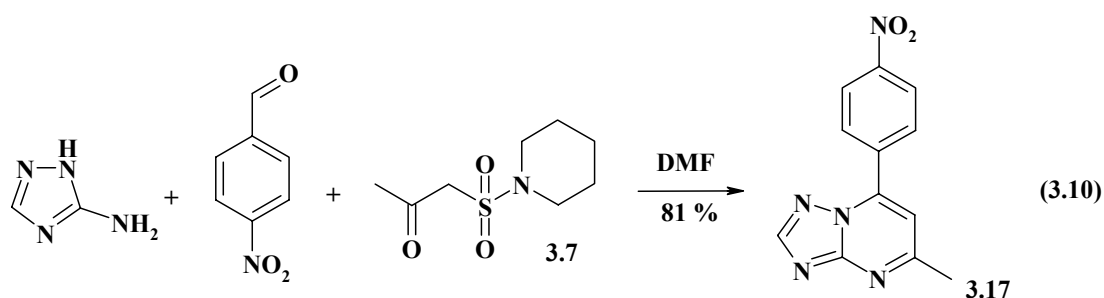
Рисунок 3.7 – Масс-спектр соединения 3.9

На наш взгляд, механизм образования соединений **3.9**, **3.11–3.14** подобен процессу формирования 4-арил(алкил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов в ДМФА [41, 46]. На первой стадии в качестве интермедиата в результате взаимодействия β -кетосульфида и ароматического альдегида по реакции Кнёвенагеля образуются арилиденпроизводные типа **3.16**, которые далее *in situ* вступают в реакцию с 3-амино-1,2,4-триазолом. Енон алкилирует эндоциклический атом азота 3-амино-1,2,4-триазола, вторым нуклеофильным центром которого выступает экзоциклический атом азота, который и вступает в реакцию с карбонильной группой (схема 3.9):



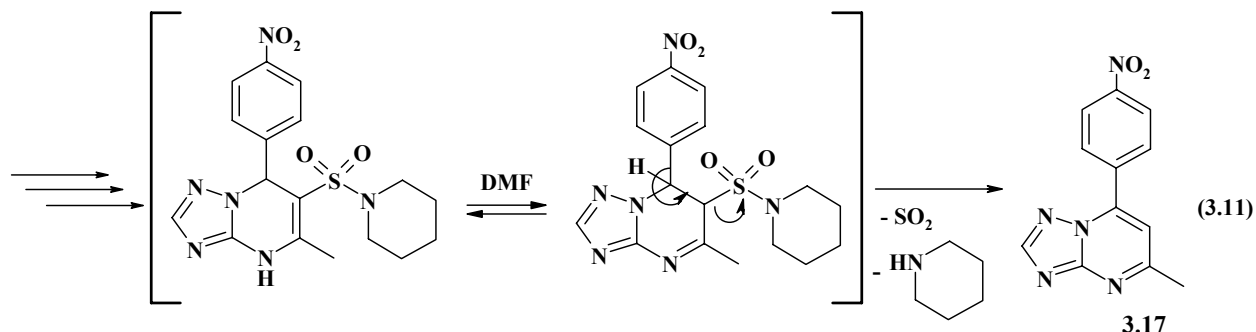
Как и в случае производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, ДМФА выступает как эффективным растворителем, так и катализатором реакции Кнёвенагеля и последующего взаимодействия аминоазола и непредельного соединения.

Любопытно, что взаимодействие соединения **3.7**, 4-нитробензальдегида и 3-амино-1,2,4-триазола в ДМФА привело к образованию лишь ароматического производного **3.17** с выходом 81 % (схема 3.10).



Подобная гетероароматизация, в целом, характерна для

4-нитропроизводных дигидроазолоазинов и в данном случае, вероятно, связана с элиминированием молекул пиперидина и SO_2 (SO_2NR_2 -группа выступает в роли хорошего нуклеофуга) [141, 142] (схема 3.11):



В спектре ^1H ЯМР продукта **3.17** (рис. 3.8) присутствуют синглеты C(2)H- и C(6)H-протонов при 8.64 м. д. и 7.66 м. д., соответственно, сигнал протонов ароматического заместителя в интервале 8.35–8.51 м. д., а также синглет протонов CH_3 -группы при 2.68 м. д.

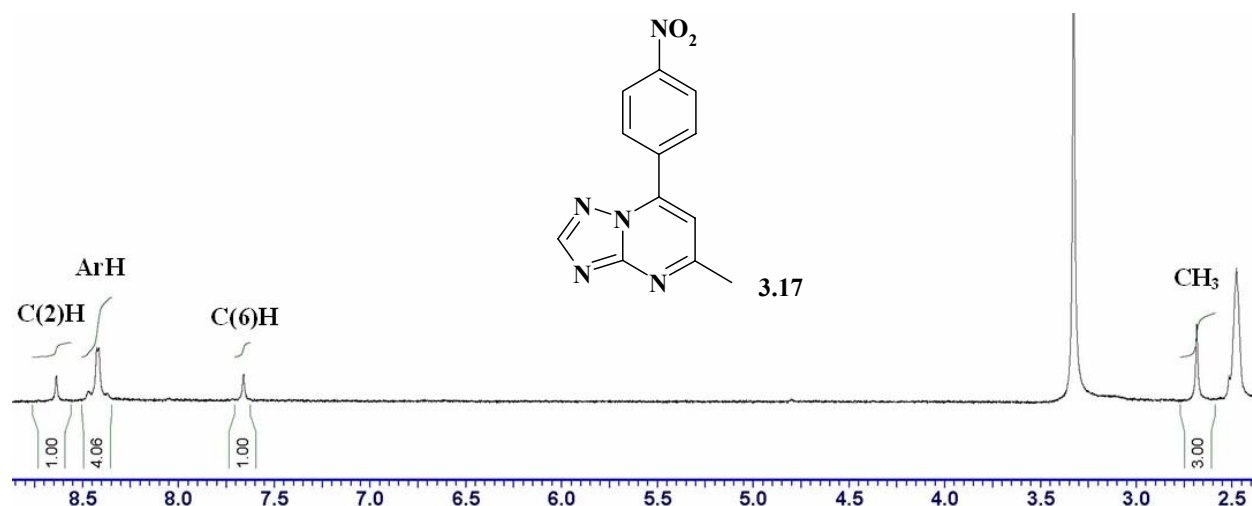


Рисунок 3.8 – Спектр ^1H ЯМР соединения **3.17**

Характерной чертой масс-спектра продукта **3.17** является наличие высокоинтенсивного пика молекулярного иона с m/z 255 и низкоинтенсивных сигналов ионов, полученных в процессе его фрагментации (рис. 3.9).

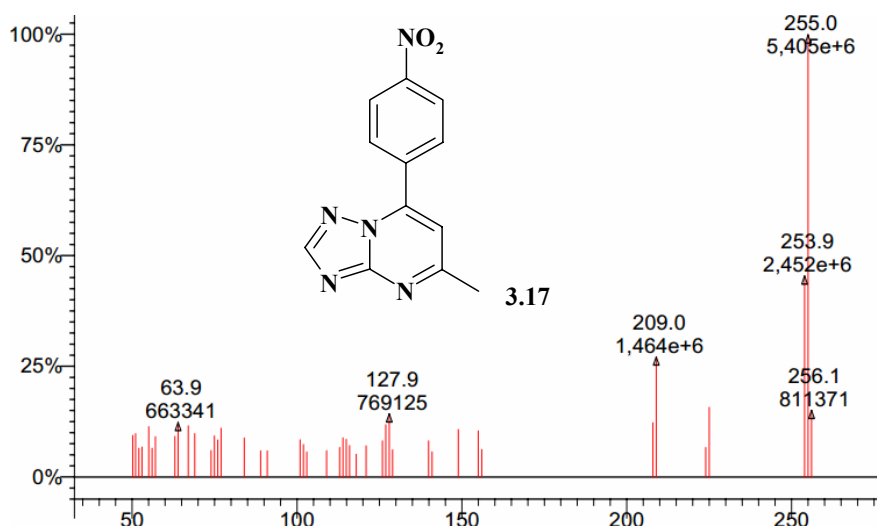
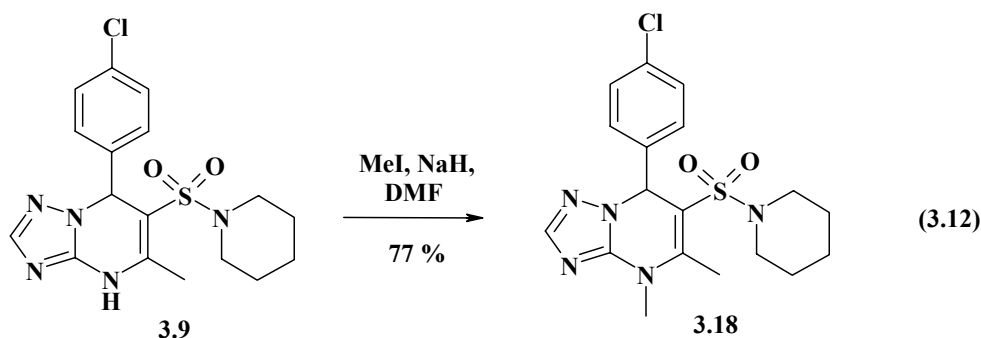


Рисунок 3.9 – Масс-спектр соединения **3.17**

На примере алкилирования соединения **3.9** была показана возможность получения 4-алкилпроизводных 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов. Так, метилирование вещества **3.9** в системе NaH–DMF привело к селективному получению 4-метилзамещенного **3.18** с выходом 77 % (схема 3.12), что схоже с алкилированием родственных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она [28].



В спектре ^1H ЯМР продукта **3.18** (рис. 3.10), по сравнению со спектром ^1H ЯМР исходного соединения **3.9** (см. рис. 3.5), отсутствует сигнал N(4)H-протона при 11.01 м. д., зато есть синглет протонов CH_3 -группы при 3.49 м. д.

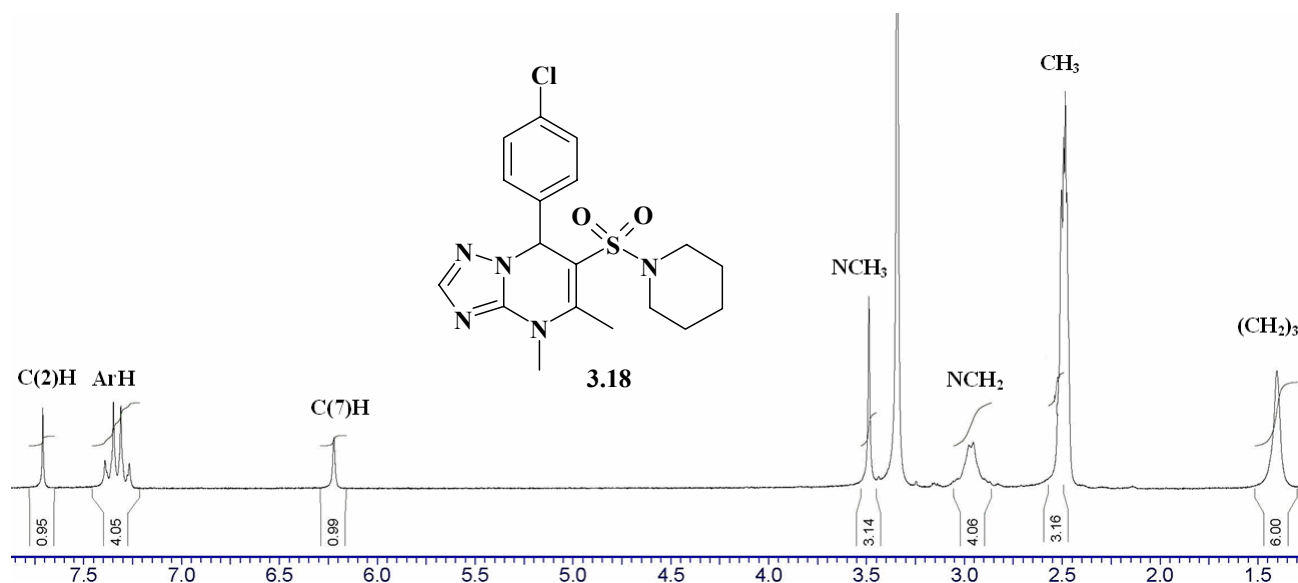


Рисунок 3.10 – Спектр ^1H ЯМР соединения **3.18**

К слову, то, что химический сдвиг протона C(2)H в соединениях **3.9** и **3.18**, соответственно, составляет 7.67 м. д. и 7.71 м. д., позволяет приписать продукту реакции именно структуру **3.18**, а не структуру изомера **3.18a** (рис. 3.11), для которого сигнал C(2)H-протона должен быть существенно смещен в слабое поле (см. [143], а также п. 4.2).

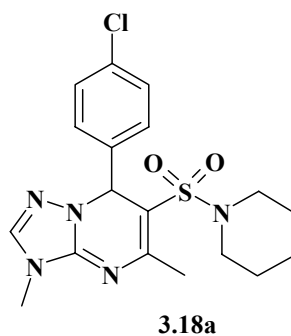


Рисунок 3.11 – Альтернативная структура побочного продукта алкилирования соединения **3.9**

Характерная особенность масс-спектра продукта **3.18** – наличие средне-интенсивного пика молекулярного иона ($m/z = 408 [\text{M}(^{35}\text{Cl}) + 1]^+$) и пиков, полученных в процессе фрагментации. Так, например, наиболее интенсивный пик с m/z 244 соответствует иону фрагментации молекулярного иона без

пиперидинилсульфонильного остатка и CH_3 -группы (рис. 3.12).

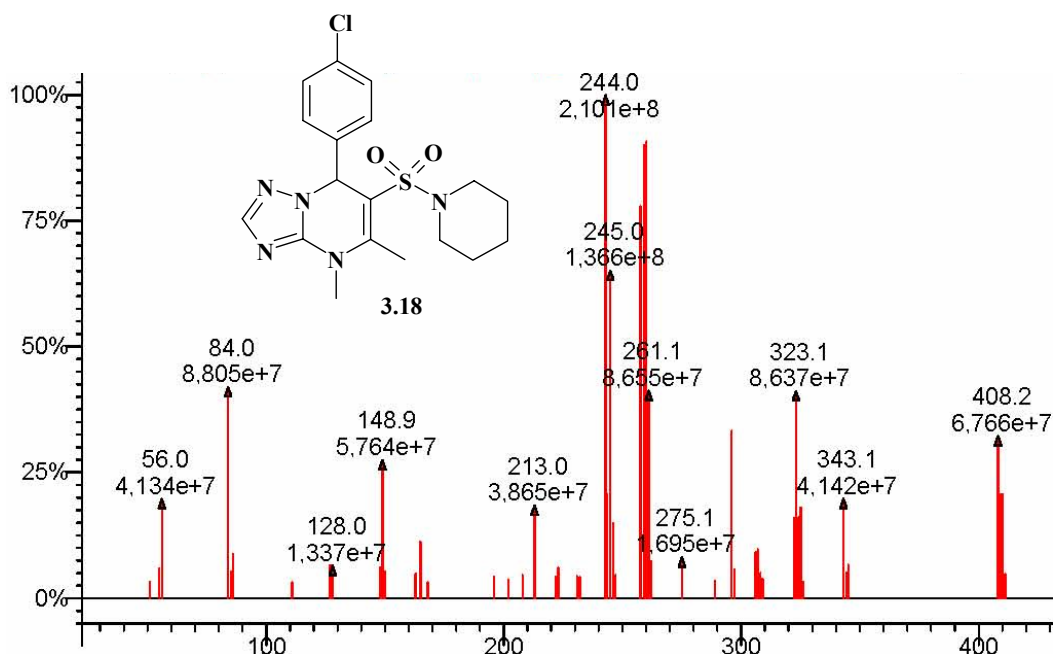


Рисунок 3.12 – Масс-спектр соединения **3.18**

В ИК-спектре продукта **3.18** «исчезает», по сравнению с ИК-спектром соединения **3.9** (см. табл. 3.3), полоса валентных колебаний NH -связи при 3244 cm^{-1} , что еще раз подтверждает успешный синтез 4-алкилзамещенного 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина.

Отметим также, что температура плавления $\text{N}(4)$ -алкилпроизводного **3.18** ($167\text{--}169^\circ\text{C}$) гораздо ниже температуры плавления исходного $\text{N}(4)\text{H}$ -производного **3.9** ($259\text{--}261^\circ\text{C}$), что, очевидно, обусловлено отсутствием межмолекулярных водородных связей для алкилпроизводного.

Таким образом, нами были разработаны условия получения 7-арил-5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов исходя из 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов, ранее не используемых в реакции Биджинелли в качестве карбонильных компонентов, а также ряда ароматических альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола. Были оптимизированы методы выделения и очистки целевых продуктов.

РАЗДЕЛ 4

СИНТЕЗ И N-АЛКИЛИРОВАНИЕ ЭТИЛ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН-5-КАРБОКСИЛАТОВ, ДИЭТИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН-5,6-ДИКАРБОКСИЛАТОВ, А ТАКЖЕ ИХ 4,7-ДИГИДРО-АЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ

Производные 3,4-дигидропириимидин-2(1H)-она и 4,7-дигидроазоло[1,5-а]-пириимидина, содержащие активированные C(4)H- или C(7)H-положение, соответственно, а также C=C-связь гетероцикла, являются перспективными объектами для изучения их СН-функционализации, СН-кислотности, а также реакций с участием активированной C=C-связи. Тем не менее, до настоящего времени не была разработана достаточно простая и препаративная методика синтеза указанных веществ.

Отметим, что основная масса полученных до настоящего времени производных 3,4-дигидропириимидин-2(1H)-она, как правило, содержала как незамещенные NH-группы в положениях 3 и/или 1, а также CH₃-группу в положении 6 (см. обзор литературы). Такие соединения не подходят для изучения металлирования C(4)H-положения, а также плохо подходят для изучения реакций типа Дильса-Альдера с участием C=C-связи гетероцикла из-за того, что растворимость N-незамещенных производных 3,4-дигидропириимидин-2(1H)-она в неполярных растворителях мала. То же можно сказать и об известных 6-EWG-дигидроазоло[1,5-а]пириимидинах – большинство известных объектов содержат N(4)H-атом, а также метильную или метиленовую группу в положении 5:



EWG = электроноакцепторная группа
X = H, N

Поэтому основная задача данного раздела работы заключалась в изучении особенностей получения, алкилирования, а также спектральных свойств этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов, диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов, а также их азолоаннелированных аналогов. Указанные соединения не содержат как NH-, так и аллильных СН-связей, кроме СН-положения гетероциклического кольца.

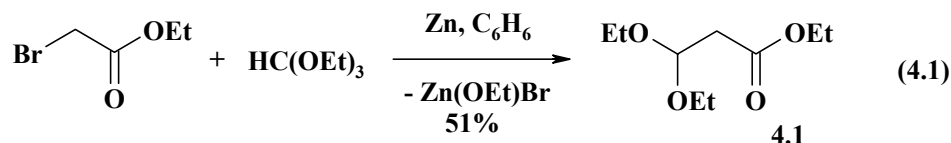
4.1 Синтез и N-алкилирование этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилатов и диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов

Из литературных источников известно, что при получении 6-незамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов по реакции Биджиенелли в качестве эквивалентов дикарбонильного компонента применяют диалкилацетали β-альдоэфиров (амидов) [28, 144] или их синтетические эквиваленты – эфиры (амиды) пропиоловой кислоты [145]. Отметим, что использование последних сопряжено с протеканием побочных процессов, обусловленных наличием активированной тройной связи [145]. Именно поэтому мы решили избежать применения пропиолатов и в качестве β-дикарбонильной составляющей трехкомпонентой конденсации использовали этил 3,3-диэтоксипропаноат.

Интересно, что, хотя этил 3,3-диэтоксипропаноат **4.1** является коммерчески доступным реагентом, ссылок на его синтез известно достаточно мало [146, 147]. Известные из литературных данных методы достаточно неудобны, трудоемки или позволяют получать соединение **4.1** с низким выходом. Использование этилпропиолата [147], кроме указанных синтетических недостатков, предполагает, как минимум, наличие самого этого реагента или исходной пропиоловой кислоты, которые являются достаточно дорогостоящими соединениями.

Мы разработали методику получения этил 3,3-диэтоксипропаноата, опираясь на общие рекомендации по проведению реакции Реформатского [148],

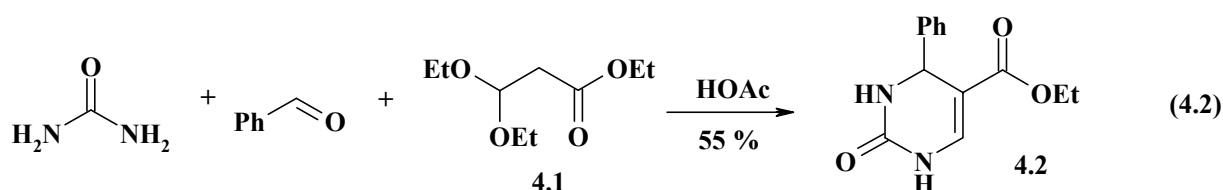
и нашли, что оптимальным вариантом синтеза соединения **4.1** является проведение реакции Реформатского в бензоле (схема 4.1).



Весьма существенно то, что в этом случае можно обойтись без обработки реакционной массы кислотой, которая обычно применяется для удаления соединений цинка [148]. Подобная обработка в случае соединения **4.1** ведет к полной потере продукта реакции. Напротив, проведение реакции без кислотной обработки приводит к получению соединения **4.1** с выходом 51 % индивидуального вещества. Вторым продуктом реакции является этоксибромид цинка Zn(OEt)Br , который плохо растворим в алканах, поэтому после разбавления реакционной массы гексаном он выпадает в осадок и может быть легко отделён от соединения **4.1**, которое хорошо растворяется в гексане и после удаления Zn(OEt)Br очищается перегонкой в вакууме.

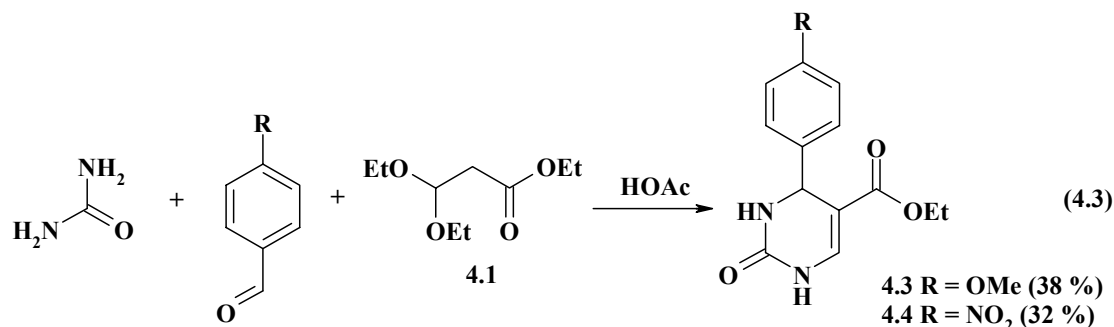
По данным газовой хроматографии, целевой продукт реакции **4.1** (схема 4.1) состоит на 90 % из **4.1** и на 10 % – из этил 3-этоксиакрилата, который является синтетическим эквивалентом соединения **4.1** и может успешно использоваться в последующих превращениях.

Синтез целевого этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилата **4.2** проводили аналогично ранее описанной методике для получения 6-незамещенных 4-алкил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов [149]. Так, в результате трехкомпонентной конденсации мочевины, бензальдегида и этил 3,3-диэтоксипропаноата **4.1** в уксусной кислоте с последующей обработкой реакционной смеси был получен продукт **4.2** с выходом 55 % (схема 4.2).



Соединение **4.2**, согласно данным спектров ^1H ЯМР и масс, индивидуально и не требует дополнительной очистки.

Аналогично синтезу соединения **4.2** были получены продукты **4.3** и **4.4** с использованием 4-метокси- и 4-нитробензальдегидов, соответственно (схема 4.3).



Физико-химические характеристики, температуры плавления и выходы полученных продуктов **4.2–4.4** приведены в табл. 4.1.

В спектре ^1H ЯМР соединения **4.2** (рис. 4.1) в области слабых полей присутствуют сигналы N(1)H- и N(3)H-протонов при 9.2 м. д. и 7.7 м. д., соответственно, а также сигналы протонов ароматического ядра и C(6)H-протона; в области алифатических протонов наблюдаются сигнал C(4)H-протона при 5.13 м. д. и сигналы протонов этоксикарбонильного заместителя положения 5 дигидроцикла.

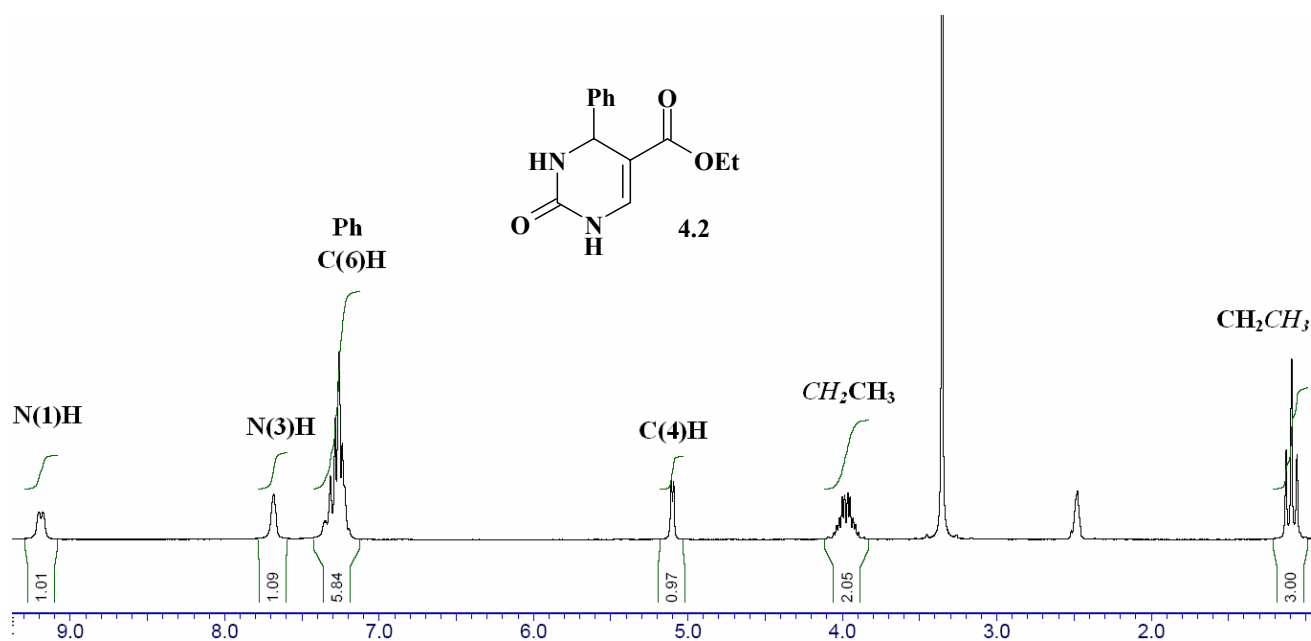
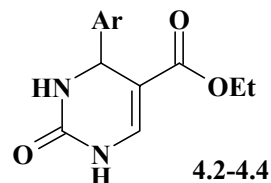


Рисунок 4.1 – Спектр ^1H ЯМР продукта **4.2**

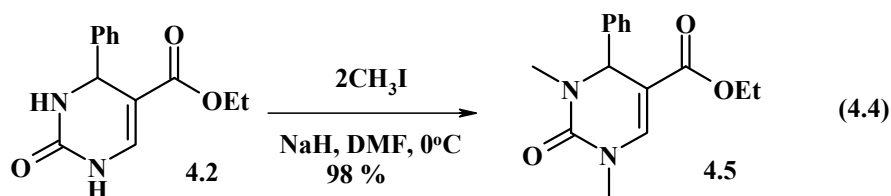
Таблица 4.1 – Данные ^1H ЯМР-, ИК-, масс-спектрологии и элементного анализа соединений 4.2–4.4

№	Ar	Выход, %	Т. пл., °С	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6), δ (КССВ, J , Гц)	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (отн. интенсивность, %)	ИК-спектр, ν , см^{-1}	Брутто-формула	N, %	
								Найдено	Вычислено
4.2	Ph	55	183–5	9.20 (1H, д, N(1)H, $J = 2.0$), 7.70 (1H, уш. с, N(3)H), 7.32–7.39 (2H, м, ArH), 7.22–7.31 (4H, м, ArH + C(6)H), 5.13 (1H, д, C(4)H, $J = 0.8$), 4.02 (2H, д, CH_2 , $J = 7.2$), 1.13 (3H, т, CH_3 , $J = 7.2$)	246 (M^+ , 10), 217 (40), 201 (30), 173 (65), 169 (100)	–	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	11.44	11.38
4.3	4-MeOC $_6\text{H}_4$	38	159–161	9.16 (1H, д, $J = 6.4$, N(1)H), 7.63 (1H, уш. с, N(3)H), 7.24 (1H, д, $J = 6$, C(6)H), 7.15 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 6.87 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 5.05 (1H, д, $J = 2.8$, C(4)H), 3.87–4.06 (2H, м, CH_2CH_3), 3.70 (3H, м, OCH $_3$), 1.1 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3)	–	1616, 1652, 1698, 2915, 3100, 3210, 3308	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	9.98	10.14
4.4	4-NO $_2\text{C}_6\text{H}_4$	32	155–7	9.34 (1H, д, $J = 6$, N(1)H), 8.2 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 7.82 (1H, уш. с, N(3)H), 7.51 (2H, д, $J = 8.6$, ArH), 7.29 (1H, д, $J = 6$, C(6)H), 5.25 (1H, д, $J = 2.8$, C(4)H), 3.84–4.09 (2H, м, CH_2CH_3), 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3)	–	1349, 1521, 1651, 1683, 2928, 3108, 3300	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$	14.22	14.43

Еще одной из задач нашего исследования стала разработка однореакторного процесса 1,3-диметилирования 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она.

Известно, что синтез 1,3-диалкилпроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов чаще всего проводится, исходя из 1-моноалкилированных продуктов путем их алкилирования по положению 3 в системе ДМФА–NaH [143]. Этот путь неудобен, поскольку, если речь не идет о доступных 1-метилзамещенных производных на основе N-метилмочевины, он обязательно будет включать стадию 1-алкилирования исходного 1,3-незамещенного 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она [145]. Таким образом, если исходит из последнего способа, то для получения 1,3-диалкилпроизводных потребуется 2 стадии алкилирования.

В нашем случае целевое 1,3-диметилпроизводное 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она **4.5** было получено метилированием соединения **4.2** в ДМФА в присутствии NaH и избытка метилиодида. Сначала исходное соединение **4.2** подвергали действию NaH, а после образования соли, окрашенной в интенсивный желтый цвет, действовали аклилирующим агентом. Далее процедуру добавления NaH и избытка метилиодида повторяли для исчерпывающего алкилирования. Метилирование заканчивается полным обесцвечиванием реакционной смеси, при этом в осадок выпадает йодид натрия (схема 4.4).



Как видно из схемы 4.4, выход соединения **4.5** практически количественный. Его индивидуальность подтверждается спектральными

данными (спектрами ^1H ЯМР и масс), поэтому дальнейшая очистка соединения **4.5** не проводилась.

При переходе от 1,3-незамещенного продукта **4.2** к 1,3-диалкил-производному **4.5** в спектре ^1H ЯМР исчезают сигналы N(1)H- и N(3)H-протонов, вместо этого появляются синглеты NCH₃-групп (рис. 4.2).

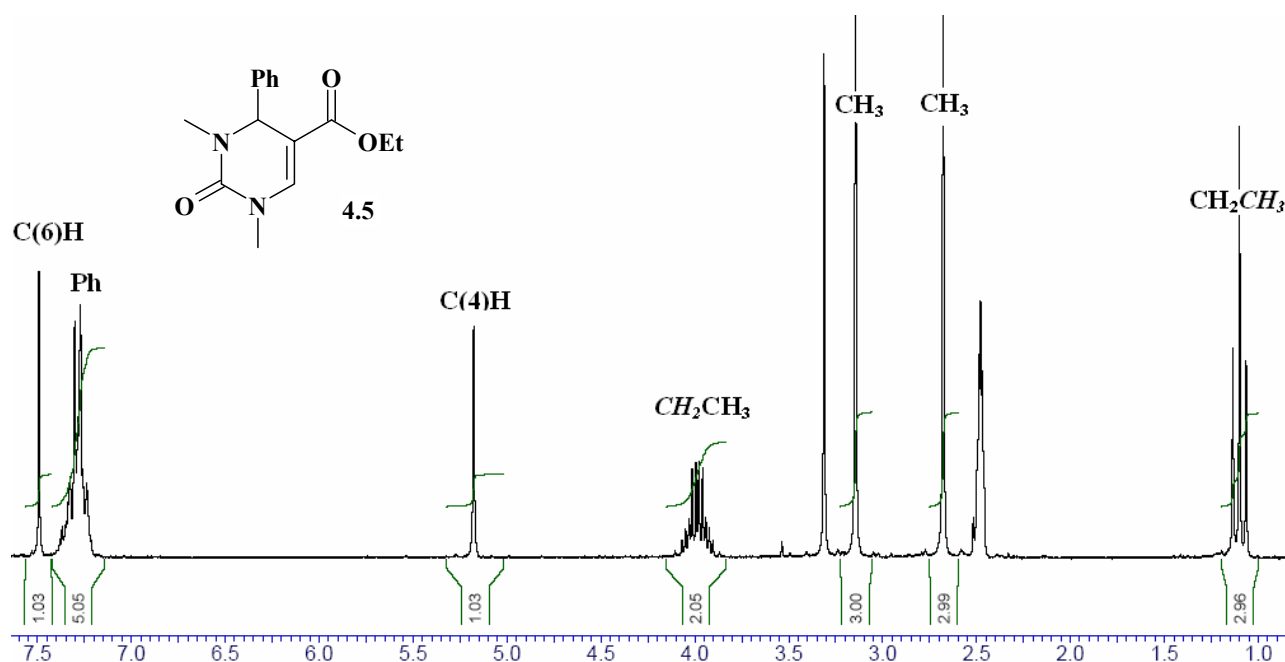


Рисунок 4.2 – Спектр ^1H ЯМР продукта **4.5**

Как нами уже упоминалось ранее, отсутствие водородных связей обуславливает существенное понижение температур плавления для исследуемых соединений. Так, для соединения **4.2** она составляет 183–5°C, тогда как продукт его N,N-диметилирования **4.5** – жидкий при комнатной температуре.

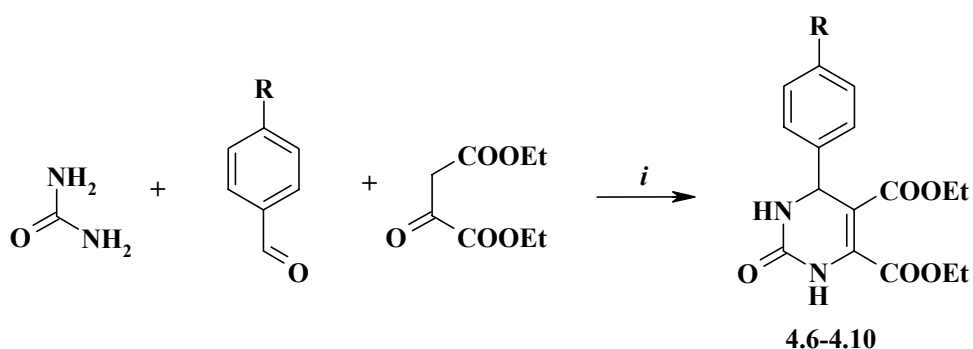
Кроме этого, в настоящей работе мы провели синтез и идентификацию ряда диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов, а также изучили особенности их алкилирования.

Для синтеза указанных соединений мы использовали реакцию Биджинелли, в которую вводили ароматические альдегиды с различной электронной природой заместителей в *para*-положении, мочевины и предварительно полученный щавелевоуксусный эфир (ЩУЭ).

При этом, подбирая условия конденсации, мы варьировали тип реакционной системы (HCl/EtOH, HOAc, ДМФА, HOAc/сухой HCl при охлаждении, ДМФА/TMSCl, конц. HCl, время реакции, различные катализаторы и варианты обработки реакционной смеси.

В ходе эксперимента были найдены необходимые условия для получения каждого целевых продуктов **4.6–4.10** (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – **Оптимальные условия синтеза, выходы и температуры плавления соединений 4.6–4.10**



№	R	<i>i</i>	Выход, %	Т. пл., °С
4.6	H	EtOH/HCl, Δ	27	176–7
		HOAc, Δ	48	
4.7	Br	EtOH/HCl, Δ	56	масло
4.8	OMe	EtOH/HCl, Δ	57	масло
4.9	NO ₂	EtOH/HCl, Δ	38	160
4.10	NMe ₂	ДМФА/TMSCl (ультразвук, комн. темп., 1 час, 70°С, 36 часов)	14	166–8

Оказалось, что для проведения синтеза соединений с нейтральными заместителями в ароматическом кольце (соединения **4.6–4.10**) наиболее удачным является нагревание исходных компонентов в EtOH в присутствии каталитических количеств конц. HCl (выход соединения **4.6** при нагревании в HOAc больше, однако более трудоемко выделение), в то время как наилучший результат для нитропроизводного **4.9** наблюдается при кипячении исходных компонентов в HOAc (аналогично [28]). Диметиламинопроизводное **4.10** нам

удалось выделить с низким выходом при перемешивании реагентов в системе ДМФА/TMSCl (табл. 4.1). Эта система может быть использована для получения производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, синтез которых иными способами затруднён [30, 31]. Из-за значительного количества примесей мы выделяли соединение **4.10** с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов смеси EtOAc–CH₂Cl₂.

Кроме того, нам удалось зафиксировать с помощью спектров ¹H ЯМР, что образование соединения **4.10** с низким выходом также происходит при перемешивании исходных реагентов в HOAc, насыщенной сухим HCl при охлаждении. Последнее хорошо согласуется с данными о синтезе 5-ацетил-4-(4-диметиламиинно)-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, где в качестве дикарбонильного соединения используется ацетилацетон, а само соединение было получено в среде конц. HCl [28]. Попытки же синтезировать соединение **4.10** в среде конц. HCl (аналогично [28]) или в ДМФА (аналогично [29]) были безуспешными.

Также мы проверили возможность синтеза соединения **4.6** как в минимальном количестве ДМФА при кипячении, так и в системе ДМФА/TMSCl. Так, в ДМФА при нагревании нам не удалось зафиксировать образование продукта реакции, тогда как в ДМФА/TMSCl целевое соединение **4.6** было загрязнено значительным количеством примесей.

Любопытно, что из пяти полученных соединений **4.6–4.10** два вещества (4-бромпроизводное **4.7** и 4-метоксипроизводные **4.8**) являются при комнатной температуре вязкими маслами, которые не кристаллизуются в течение нескольких месяцев, несмотря на то, что обладают большой молекулярной массой, а молекулы этих соединений содержат по две NH-группы

Строение полученных веществ **4.6–4.10** подтверждено данными масс-, ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии, элементным анализом; соответствующие физико-химические константы представлены в табл. 4.3.

В спектрах ¹H ЯМР соединений **4.6–4.10** проявляются уширенные синглеты протонов N(1)H (9.74–10.04 м. д.) и N(3)H (7.74–8.04 м. д.), сигналы ароматических атомов водорода (6.67–8.25 м. д.), дублет C(4)H-протона (5.01–

5.32 м. д.), квартеты CH_2 -групп (3.97–4.20 м. д.) и триплеты CH_3 -групп (1.05–1.25 м. д.) этоксикарбонильных заместителей положений 5 и 6. В качестве примера на рисунке 4.3 приведен спектр ^1H ЯМР продукта **4.8**.

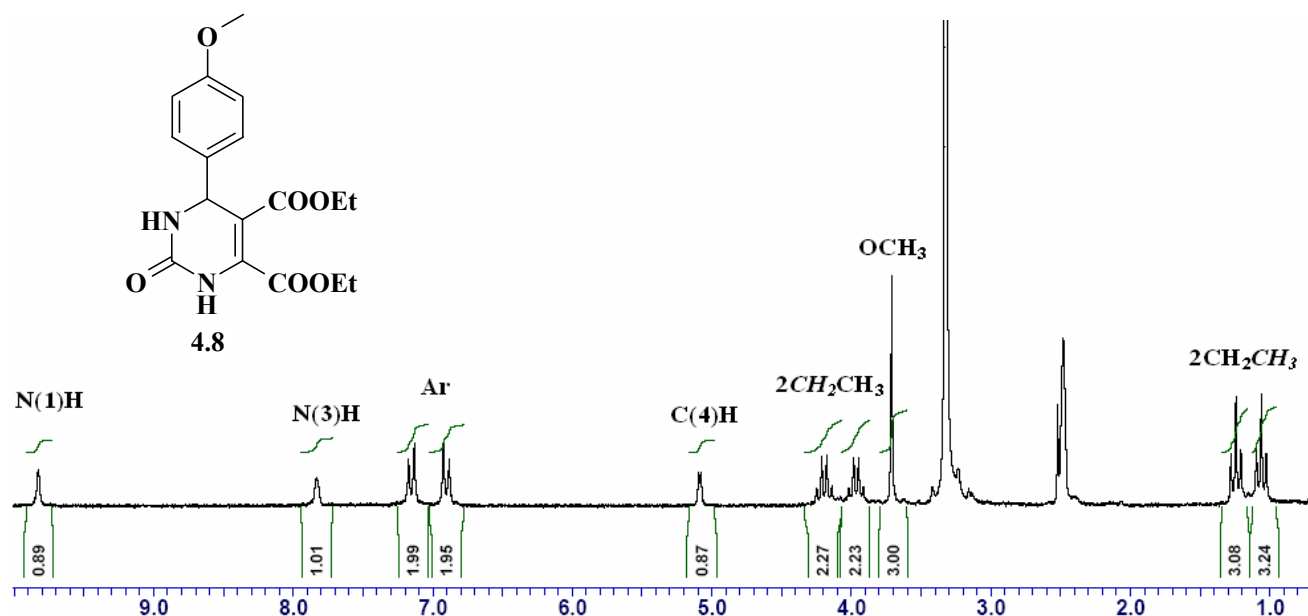
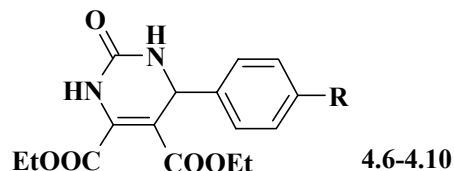


Рисунок 4.3 – Спектр ^1H ЯМР продукта **4.8**

В ИК-спектрах соединений **4.6–4.10** наблюдаются характеристические колебания $\text{C}=\text{O}$ -связей в области $1694\text{--}1747\text{ см}^{-1}$, а также полосы валентных колебаний NH -связей ($3244\text{--}3388\text{ см}^{-1}$) и $\text{C}=\text{C}$ -связей ($1606\text{--}1660\text{ см}^{-1}$).

Масс-спектры полученных соединений **4.7–4.9** содержат относительно малоинтенсивный пик молекулярного иона, а наиболее интенсивными являются сигналы ионов $(\text{M}-\text{COOEt})^+$. На рисунке 4.4 в качестве примера приведен масс-спектр продукта **4.8**.

Таблица 4.3 – Данные ^1H ЯМР-, ИК-, масс-спектрографии и элементного анализа соединений 4.6–4.10

№	R	^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6), δ (КССВ, J , Гц)	ИК-спектр, ν , cm^{-1}	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (отн. интенсивность, %)	Бутто-формула	N, %	
						Найдено	Вычислено
4.6	H	1.05 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.97 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.15 (1H, д, $J = 3.0$, C(4)H); 7.23–7.42 (5H, м, Ph); 7.91 (1H, уш. д, $J = 3.0$, N(3)H); 9.89 (1H, уш. с, N(1)H)	1660, 1714, 1747, 2985, 3263	–	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	8.67	8.80
4.7	Br	1.06 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.97 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.14 (1H, д, $J = 3.0$, C(4)H); 7.19 (2H, д, $J = 8.4$, ArH); 7.57 (2H, д, $J = 8.4$, ArH) 7.93 (1H, уш. с, N(3)H); 9.94 (1H, уш. с, N(1)H)	1658, 1699, 1745, 2926, 3245	397 (M^+ , 5), 323 ($(\text{M}-\text{COOEt})^+$, 100), 251 (35), 167 (35)	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5$	7.01	7.05
4.8	OMe	1.06 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3) 3.97 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 5.08 (1H, д, $J = 3.0$, C(4)H); 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 7.16 (2H, д, $J = 8.6$, ArH) 7.83 (1H, уш. с, N(3)H); 9.83 (1H, уш. с, N(1)H)	1606, 1739, 2924, 3287	348 (M^+ , 25), 302 (50), 275 ($(\text{M}-\text{COOEt})^+$, 100), 201 (75), 135 (85)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$	7.93	8.04
4.9	NO_2	1.06 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.97 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.32 (1H, д, $J = 3.2$, C(4)H); 7.51 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 8.04 (1H, уш. д, $J = 3.2$, N(3)H); 8.25 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 10.04 (1H, уш. с, N(1)H)	1350, 1531, 1661, 1694, 1739, 2924, 3388	363 (M^+ , 20), 318 ($(\text{M}-\text{OEt})^+$, 90), 288 ($(\text{M}-\text{COOEt}-2\text{H})^+$, 100), 241 (85), 216 (95), 167 (90)	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$	11.48	11.57
4.10	NMe_2	1.07 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.84 (6H, с, NMe_2) 3.97 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.19 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.01 (1H, д, $J = 3.2$, C(4)H); 6.67 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 7.04 (2H, д, $J = 8.6$, ArH) 7.74 (1H, уш. с, N(3)H); 9.74 (1H, уш. с, N(1)H)	1659, 1704, 1747, 2924, 3244	–	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$	11.52	11.63

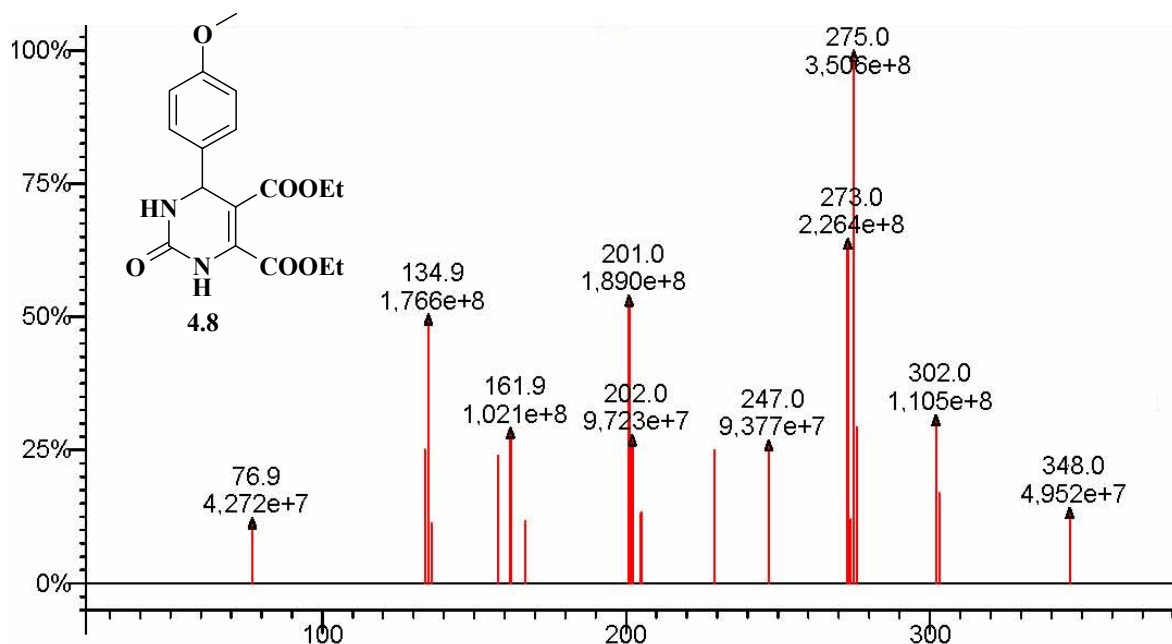
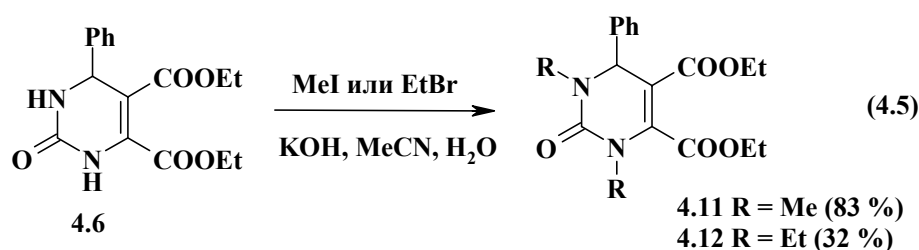


Рисунок 4.4 – Масс-спектр продукта **4.8**

Поскольку появление акцепторного 6-этоксикарбонильного заместителя (по сравнению с 6-незамещёнными или 6-метильными аналогами) могло отразиться на химических свойствах полученных веществ, мы исследовали алкилирование соединения **4.6** метилиодидом и этилбромидом (6 экв.) в среде KOH/H₂O–MeCN (схема 4.5).



Отметим, что обычно проведение алкилирования в этой среде приводит исключительно к получению 1-алкилпроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов [28, 29, 124], однако в нашем случае уже после 1 часа кипячения реакция прошла значительно глубже, в результате чего мы получили смесь продуктов.

В спектре ¹H ЯМР смеси продуктов алкилирования соединения **4.6** как метилиодидом, так и этилбромидом присутствуют дублет C(4)H-протона в

интервале 5.01–5.32 м. д. и синглеты в области 5.20–6.00 м. д., что может соответствовать как прохождению 1(N)- или 3(N)-моноалкилирования, так и 1(N),3(N)-диалкилирования, а также наличию в смеси исходного соединения.

Методом колоночной хроматографии из смесей продуктов алкилирования нам удалось выделить 1(N),3(N)-диалкилпроизводные **4.11** и **4.12**.

Мы предположили, что алкилирование в среде KOH/H₂O–MeCN будет проходить селективно, если только оно будет исчерпывающим, для чего следовало подобрать условия проведения взаимодействия. Условия проведения процесса мы исследовали на примере получения 1,3-диметилпроизводного **4.11**.

Наиболее удобным варинатом проведения такого процесса оказалось добавление MeI к смеси исходного соединения **4.6**, ацетонитрила и насыщенного раствора KOH порциями (5 × 6 экв.) через равные промежутки времени (1 час), а также увеличение общего времени кипячения с 1 до 5 часов, в результате чего с выходом 83 % нам удалось выделить индивидуальный продукт реакции **4.11** (схема 4.5).

В отличие от спектра ¹H ЯМР соединения **4.6**, спектр ¹H ЯМР соединения **4.11** (рис. 4.5) не содержит сигналов N(1)H- и N(3)H-протонов, вместо этого появляются сигналы двух NCH₃-групп при 2.75 м. д. и 3.03 м. д.

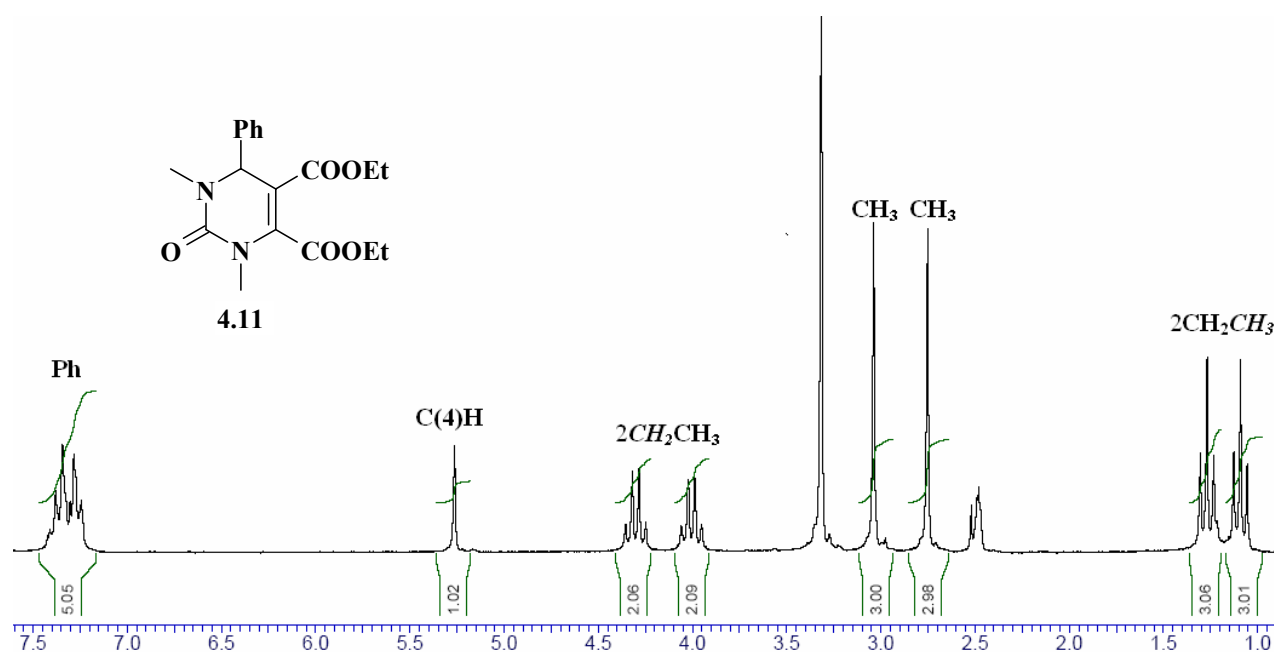


Рисунок 4.5 – Спектр ¹H ЯМР продукта **4.11**

В масс-спектрах соединений **4.11** и **4.12**, помимо ионов фрагментации, присутствуют малоинтенсивные сигналы молекулярных ионов. В качестве примера на рисунке 4.6 приведен масс-спектр продукта **4.11**.

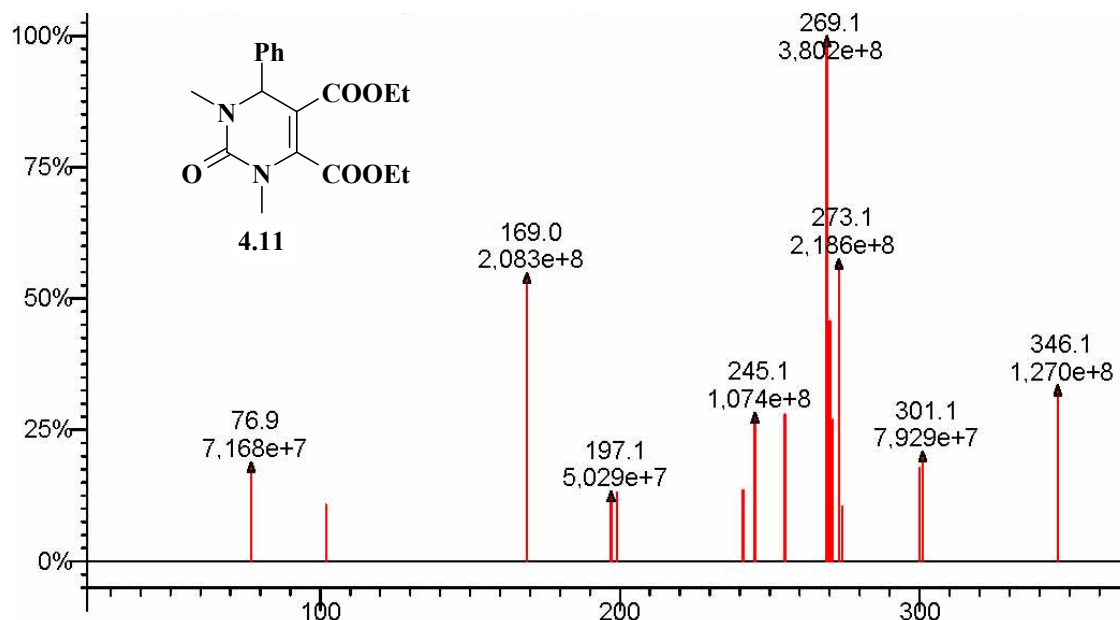


Рисунок 4.6 – Масс-спектр продукта **4.11**

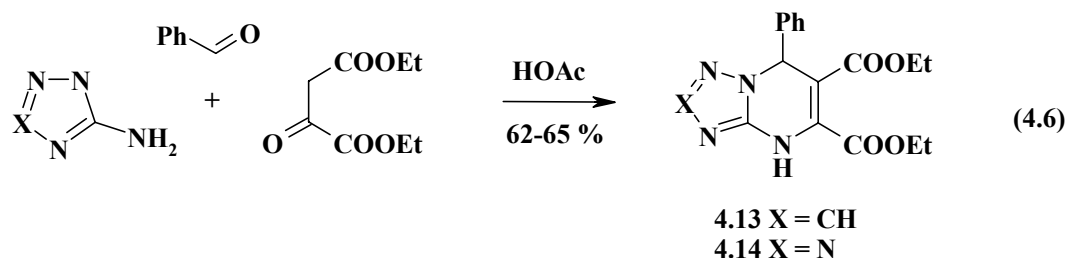
Отсутствие водородных связей также обуславливает относительно низкую (95–8°C) температуру плавления соединения **4.11**, тогда как исходное вещество **4.6** плавится при 176–7°C.

Таким образом, мы показали возможность проведения одnoreакторного 1,3-диалкилирования производного 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, оптимизировали получение этил 3,3-диэтоксипропаноата – ценного полупродукта в синтезе различных производных пиримидина. Было найдено, что эффективным способом получения диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов является трёхкомпонентная реакция мочевины, ароматических альдегидов и щавелевоуксусного эфира в различных средах, а алкилирование этих соединений в системе KOH/H₂O–MeCN может быть эффективно использовано для синтеза 1(N),3(N)-диалкилзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатов.

4.2 Синтез и N-алкилирование диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-a]-пиримидин-5,6-дикарбоксилатов

Как уже упоминалось, полученные нами этил 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилаты и диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилаты (см. п 4.1), а также продукты их N-алкилирования являются перспективными объектами для C(4)-функционализации 3,4-дигидропиримидинового кольца, а также содержат активированную C=C-связь. Продолжая поиски аналогичных структур, более, чем указанные соединения, подходящих для введения заместителей в СН-положение гетероцикла (в данном случае – бензильное), мы обратили внимание на производные 4,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидинов, безусловным преимуществом которых является высокая стабильность азольного цикла по отношению к действию нуклеофильных реагентов по сравнению с остатком карбамида в составе 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, а также бóльшие акцепторные свойства азольных производных, что также должно играть положительную роль в дальнейшем.

Исходные диэтил 4,7-дигидротриазоло- и диэтил 4,7-дигидротетразоло[1,5-a]пиримидин-5,6-дикарбоксилаты **4.13** и **4.14**, соответственно, были получены путем трехкомпонентной конденсации аминоазолов, бензальдегида и щавелевоуксусного эфира (ЩУЭ) в HOAc (схема 4.6).



Отметим, что такой подход хорошо зарекомендовал себя для синтеза производных 5-COR-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов [27, 29] и, наравне с видоизмененным вариантом Этвола (Atwal) реакции Биджинелли [30, 46, 47], широко применяется на практике для синтеза производных 4,7-дигидроазоло-

[1,5-а]пиримидинов, содержащих акцепторную группу в положении 6.

В спектрах ^1H ЯМР полученных соединений **4.13** и **4.14** присутствуют сигналы N(4)H-протонов в слабых полях, сигналы ароматических протонов, синглет C(7)H-протона, а также сигналы двух этокси групп. Кроме того, для триазольного производного **4.13** при 7.70 м.д. (отдельно от мультиплета ароматических протонов) наблюдается синглет C(2)H-протона. Стоит отметить, что сигнал одной из CH_2 -групп (3.82–4.07 м. д. для соединения **4.13**), подобно сигналу CH_2 -группы в составе 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4-этил-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина [143], является мультиплетом, что свидетельствует о ее диастереотопности. Диастереотопность второй CH_2 -группы не проявляется, очевидно, из-за наличия гибких связей между этими группами и дигидроциклом, содержащим хиральный центр, а также бóльшим расстоянием между CH_2 -группой и хиральным центром. На рисунке 4.7 приведен спектр ^1H ЯМР продукта **4.13**.

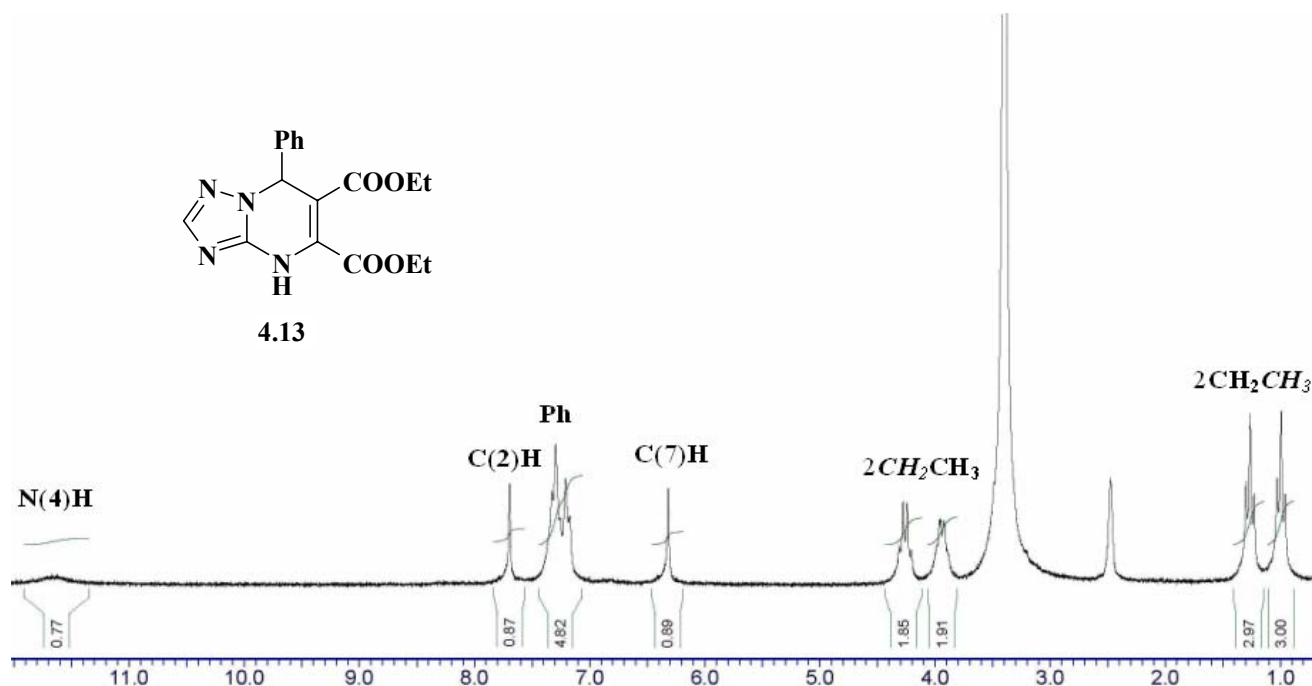


Рисунок 4.7 – Спектр ^1H ЯМР продукта **4.13**

ИК-спектры соединений **4.13** и **4.14** содержат широкие полосы, соответствующие валентным колебаниям NH-связей в районе $2800\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, а

также полосы валентных колебаний C=O-связей в районе 1712–1738 см⁻¹. В качестве примера на рисунке 4.8 приведен ИК-спектр продукта **4.13**.

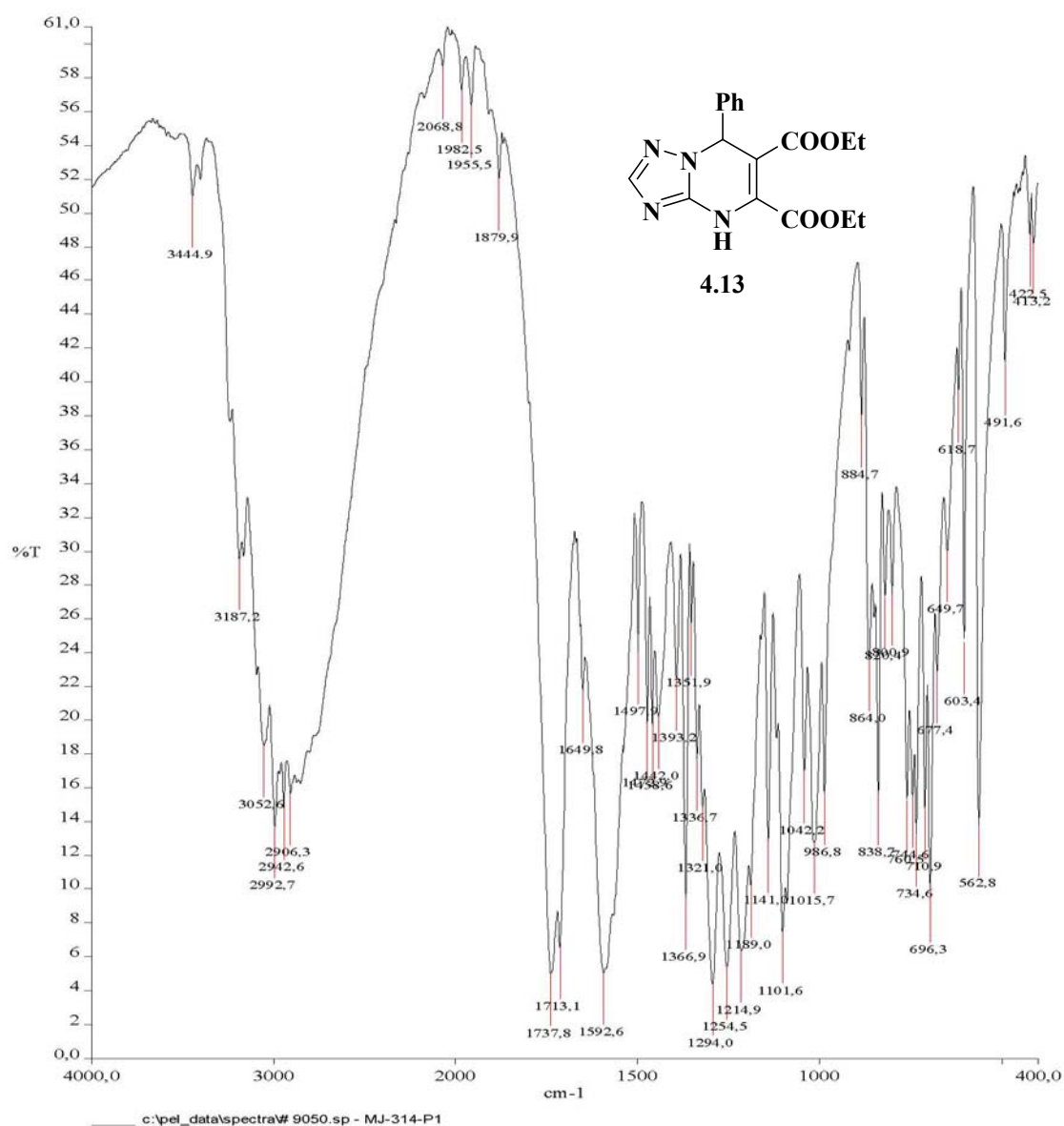
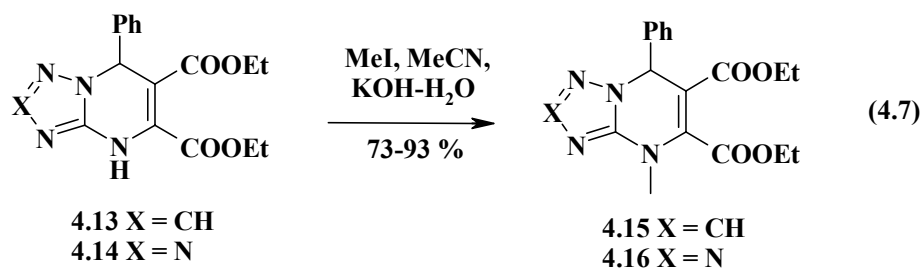


Рисунок 4.8 – ИК-спектр продукта **4.13**

Также мы исследовали алкилирование полученных соединений **4.13** и **4.14** в системах ДМФА/NaN и MeCN/KOH–H₂O, уже примененных нами ранее. Наиболее подходящим стал второй вариант, что позволило выделить N-алкилпроизводные 4,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидинов **4.15** и **4.16** с хорошими выходами (схема 4.7).



Любопытно, что, в отличие от уже упоминавшегося алкилирования 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина [143], процесс в данном случае идет селективно (в пользу чего свидетельствуют спектры ^1H ЯМР полученных продуктов). В отличие от ^1H ЯМР-спектров исходных соединений **4.13** и **4.14**, в спектрах ^1H ЯМР продуктов **4.15** и **4.16** отсутствуют сигналы N(4)H-протонов в слабом поле, вместо этого появляются сигналы групп N(4)CH₃. На рисунке 4.9 приведен спектр ^1H ЯМР вещества **4.15**.

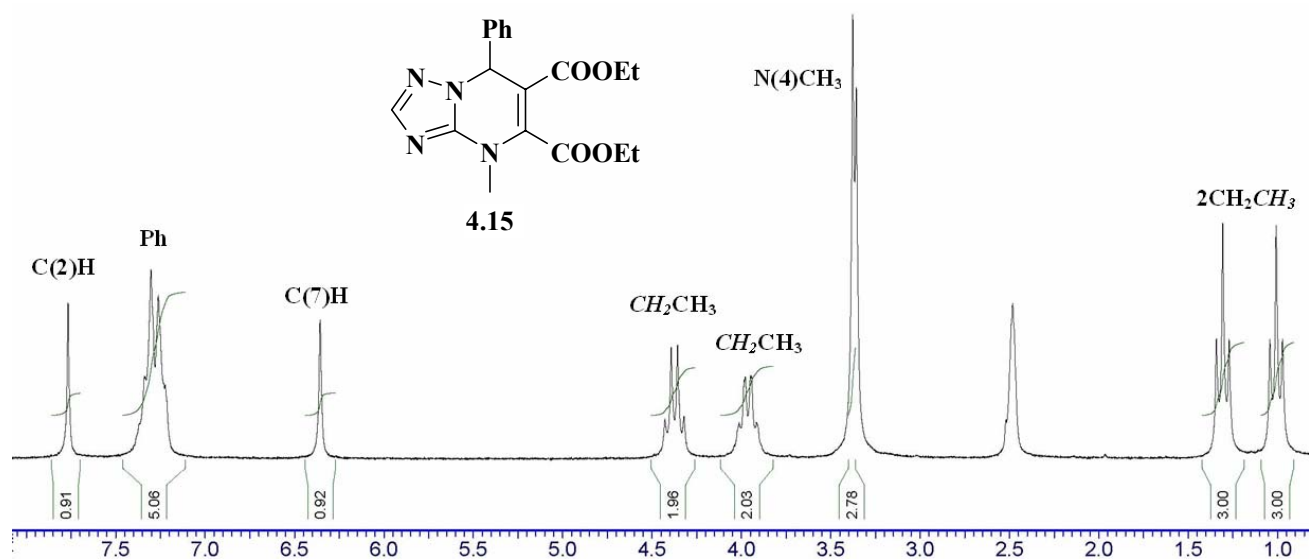


Рисунок 4.9 – Спектр ^1H ЯМР продукта **4.15**

По нашему мнению, единственными продуктами реакции являются именно N(4)-метилпроизводные (а не возможные N(3)-изомеры). В качестве доказательства мы приводим такие соображения относительно ранее полученных соединений **4.17–4.19** [143]. Химический сдвиг сигнала C(2)H-протона для соединения **4.17** составляет 7.63 м. д., для N(4)-этил-

производного **4.18** – 7.67 м. д., а для его N(3)-этилпроизводного **4.19** – 8.31 м. д. (рис. 4.10) [143].

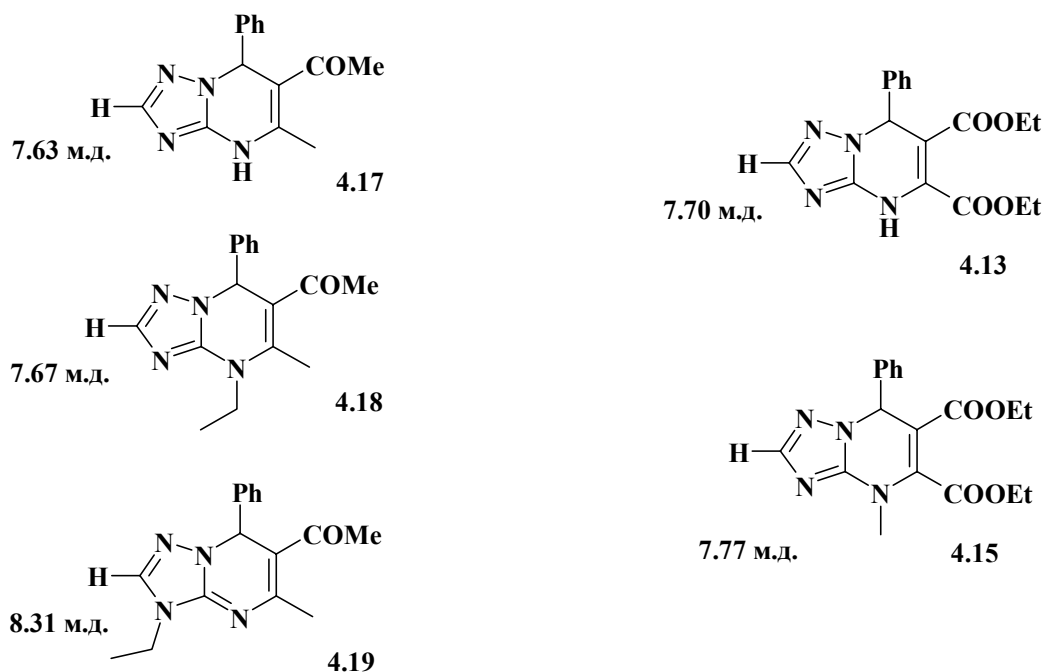


Рисунок 4.10 – Химические сдвиги сигналов C(2)H-протонов для разных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов и продуктов их алкилирования

Как видно из рис. 4.10, разница значений химических сдвигов протонов C(2)H для соединений **4.13** и **4.15** составляет всего 0.07 м. д. Это дает основания утверждать, что алкилированный продукт имеет структуру именно соединения **4.15**. Очевидно, что электронная структура соединения **4.19** принципиально отличается от структуры соединения **4.18**, что и находит отражение в разнице значений химического сдвига сигналов C(2)H-атомов этих соединений.

В отличие от ИК-спектров исходных соединений **4.13** и **4.14** (рис. 4.8) в ИК-спектрах N-метилзамещенных продуктов **4.15** и **4.16** отсутствуют широкие полосы, соответствующие валентным колебаниям NH-связей в области 3300 см^{-1} . В качестве примера на рисунке 4.11 приведен ИК-спектр продукта **4.15**.

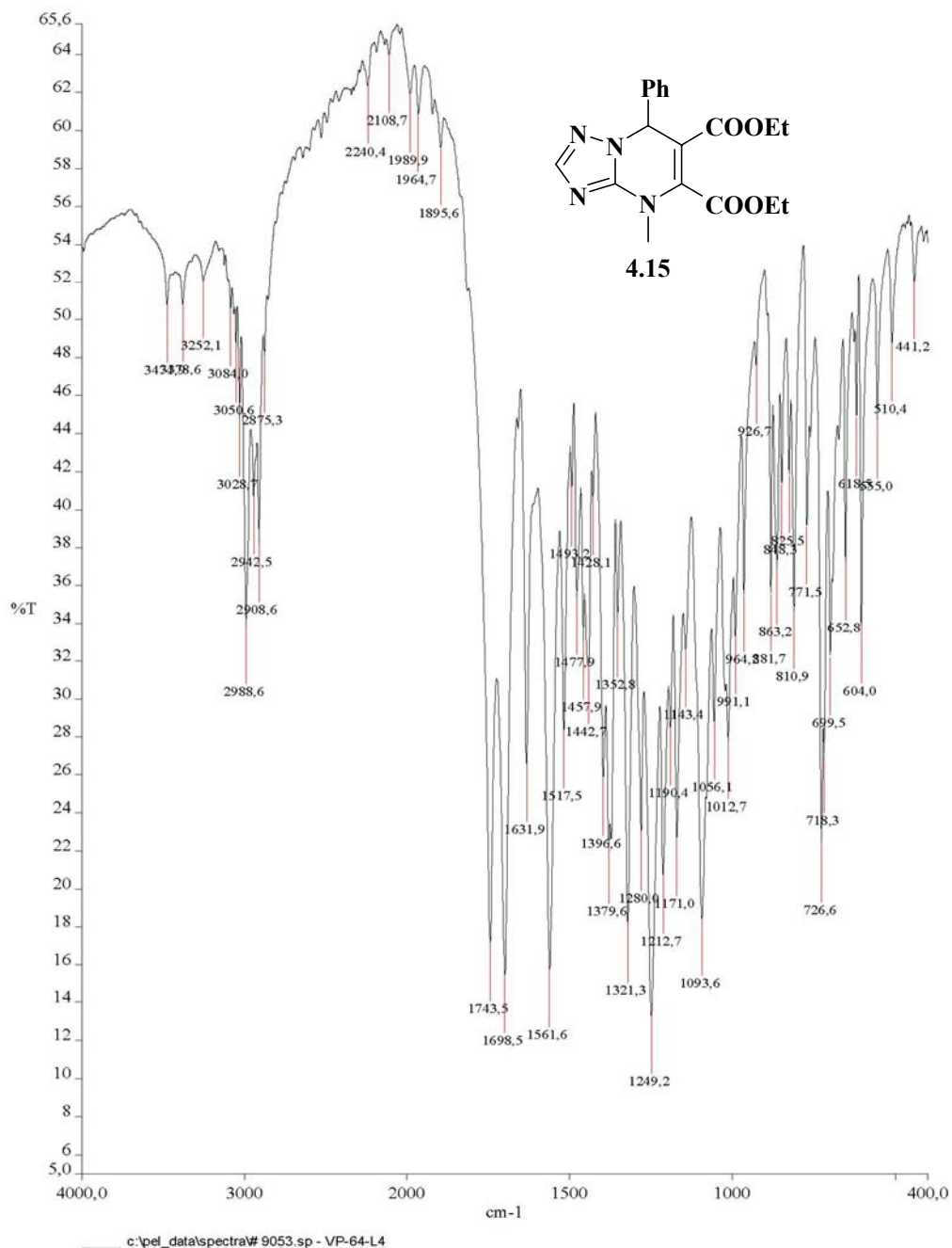


Рисунок 4.11 – ИК-спектр продукта **4.15**

Отметим, что, как уже отмечалось ранее, в пользу исчезновения (или уменьшения вклада) межмолекулярных водородных связей при переходе от N(4)-незамещенных **4.13** и **4.14** к N-метилзамещенным продуктам **4.15** и **4.16** свидетельствует снижение температур плавления полученных соединений последних: 202–4°C (**4.13**) – 103–5°C (**4.15**); 174–6°C (**4.14**) – 113–5°C (**4.15**).

5 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H ЯМР измерены на приборах Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах $\text{DMSO-}d_6$ и CDCl_3 (внутренний стандарт – SiMe_4).

Спектры ^{13}C ЯМР измерены в $\text{DMSO-}d_6$ на приборах Bruker Avance DRX 500 (125 МГц) и Bruker Avance DRX 400 (100 МГц) (внутренний стандарт – SiMe_4).

ТСХ-контроль выполнялся на пластинах Silufol UV-254 и Merck ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254, в качестве элюентов использовались смеси гексан–этилацетат в различных соотношениях. Проявитель – УФ-облучение.

Масс-спектры измерены на приборе Varian 1200L методом прямого ввода пробы в ионный источник (ЭУ, 70 эВ).

Температуры плавления определены на столике Кофлера.

ИК-спектры регистрировались на приборе Specord 75 IR и Perkin Elmer Spectrum One FT-IR в таблетках KBr (для твердых образцов) и между кристаллами CdSe (для жидкостей).

Элементный анализ на азот проводили газометрическим методом с использованием аппаратуры по Дюма–Преглю–Коршун, а также на элементном CHNS-анализаторе Euro EA-3000.

Рентгеноструктурное исследование соединения **2.4** проведено на четырехкружном дифрактометре «Siemens P3/PC» ($\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Кристаллы соединения **2.4** получены в CHCl_3 .

Сухие растворители получали по стандартным методикам (напр., [150]). Следы воды удаляли сушкой молекулярными ситами (4 Å). Синтезы с использованием бутиллития проводили в атмосфере аргона в прокаленной при 250°C и охлажденной в токе аргона посуде.

5.1 Описание эксперимента к разделу 2

5.1.1 К пункту 2.1

О-Метилоксим ацетофенона (2.1). К раствору оксима ацетофенона (20 г, 0.148 моль) в ацетонитриле (150 мл) добавляют насыщенный водный раствор КОН (13.8 г, 0.18 моль) и MeI (23.1 г, 0.163 моль). Полученную смесь перемешивают 1.5 часа при комнатной температуре, затем упаривают под пониженным давлением до 1/6 исходного объема. Остаток промывают 3 раза по 50 мл EtOAc. Органические слои объединяют, сушат Na₂SO₄. Осушитель фильтруют, промывают EtOAc. Растворитель отгоняют под вакуумом. Получают продукт **2.1** (15 г, 68 %) в виде бесцветной жидкости.

Гидрохлорид метоксиамина (2.2). Из смеси О-метилоксима ацетофенона **2.1** (15 г) и 100 мл HCl конц. при 140°C (температура масляной бани) и атмосферном давлении отгоняют с водяным паром ацетофенон. Остаток после перегонки упаривают досуха под пониженным давлением. Получают белый осадок продукта **2.2** (8.41 г, 100 %).

N-Метоксимочевина (2.3). К охлажденному до 0°C раствору гидрохлорида О-метоксиамина **2.2** (1.15 г, 13.8 ммоль) в воде (5 мл) добавляют отфильтрованный охлажденный раствор свежеполученного KNCO (1.50 г, 18.5 ммоль) в воде (8 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут и упаривают досуха под вакуумом. Остаток после упаривания экстрагируют 5 раз по 100 мл горячим CHCl₃. Экстракт сушат Na₂SO₄, осушитель фильтруют, промывают CHCl₃. Растворитель отгоняют под вакуумом, получают бесцветный осадок продукта **2.3** (1.15 г, 93 %). Т. пл. 82–84°C (84°C [151]).

Этил 6-метил-1-метокси-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилат (2.4). К раствору N-метоксимочевины (0.3 г, 3.34 ммоль), бензальдегида (0.35 г, 3.34 ммоль) и ацетоуксусного эфира (0.44 г, 3.34 ммоль) в ДМФА (8.35 мл) и атмосфере аргона добавляют TMSCl (2.17 г, 20 ммоль).

Реакционную смесь помещают в УЗ-баню на 1 час для полноты растворения исходных веществ, после чего оставляют на 48 часов. Смесь выливают в воду (80 мл) и экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc. Экстракт промывают 2-мя порциями по 30 мл воды, сушат Na_2SO_4 . Осушитель фильтруют, растворитель отгоняют под пониженным давлением. Остаток (1.06 г) после упаривания разделяют с помощью колоночной хроматографии, элюенты – EtOAc–гексан (1 : 2, 500 мл), EtOAc (100 мл), контроль фракций по ТСХ, элюент EtOAc–гексан (1 : 1). После упаривания соответствующих фракций получают соединения **2.8** (0.14 г, 31 %), смесь бензальдегида и ацетоуксусного эфира (0.17 г), ацетоуксусный эфир (0.14 г, 32 %), смесь соединения **2.7** и ацетоуксусного эфира (0.11 г), и бесцветный осадок целевого продукта **2.4** (0.20 г, 20 %).

Соединения 2.4, 2.9–2.18, общая методика (табл. 2.2, 2.3). К раствору N-метоксимочевинны (0.32 г, 3.54 ммоль), соответствующего ароматического альдегида (1.42 ммоль) и 1,3-дикарбонильного соединения (1.18 ммоль) в ДМФА (10 мл) в атмосфере аргона добавляют TMSCl (0.77 г, 7.08 ммоль). Реакционную смесь помещают в УЗ-баню на 1 час для полноты растворения исходных веществ, после чего оставляют на 48 часов. Смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл. Экстракт промывают 2-мя порциями по 30 мл воды, сушат Na_2SO_4 . Осушитель фильтруют, растворитель отгоняют под пониженным давлением. Остаток после упаривания промывают EtOAc и получают индивидуальные продукты **2.4, 2.9–2.18**.

5.1.2 К пункту 2.2

4-(4-Хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидрохиназолин-2,5(1*H*,6*H*)-дион (2.21, табл. 2.7). К раствору мочевины (0.5 г, 8.34 ммоль), 4-хлорбензальдегида (1.28 г, 9.17 ммоль) и циклогексан-1,3-диона (0.93 г, 8.34 ммоль) в 10 мл ДМФА в атмосфере аргона добавляют TMSCl (5.43 г, 50 ммоль). Проводят УЗ-обработку реакционной смеси в течение 1-го часа для полноты растворения реагентов,

после чего ее оставляют на 48 часов. Смесь выливают в 150 мл воды и экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc, экстракт сушат Na₂SO₄. Сушитель фильтруют, промывают EtOAc. Растворитель отгоняют под пониженным давлением, получают 1 г смеси соединений **2.21** и **2.22**. Остаток после упаривания кристаллизуют из бензола, в результате чего получают 0.42 г (18 %) продукта **2.21**.

9-(4-Хлорфенил)-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1H-ксантен-1,8(2H)-дион (2.22) и 9-(4-хлорфенил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион (2.23), смесь. Раствор мочевины (0.6 г, 10 ммоль), 4-хлорбензальдегида (1.54 г, 11 ммоль) и циклогексан-1,3-диона (1.12 г, 10 ммоль) в 4 мл ДМФА кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов. Смесь охлаждают, добавляют 7 мл EtOH и дополнительно кипятят в течение 10 минут. Выпавший осадок фильтруют, промывая 3 раза по 3 мл EtOH. Получают 1 г смеси продуктов **2.22** и **2.23**.

Дополнительная обработка. Фильтрат выливают в 75 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями EtOAc по 30 мл. Полученный экстракт промывают несколько раз водой для удаления ДМФА, сушат Na₂SO₄. Сушитель фильтруют, экстракт упаривают под пониженным давлением. Получают 1.6 г смеси продуктов **2.21**, **2.22** и **2.23** с исходными веществами.

1-Метокси-4-(4-хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидрохиназолин-2,5(1H,6H)-дион (2.24, табл. 2.7). К раствору N-метоксимочевины (0.3 г, 3.34 ммоль), 4-хлорбензальдегида (0.47 г, 3.34 ммоль) и циклогексан-1,3-диона (0.37 г, 3.34 ммоль) в 10 мл ДМФА и атмосфере аргона добавляют TMSCl (2.15 г, 20 ммоль). Реакционную смесь помещают в УЗ-баню на 1 час, после чего оставляют на 48 часов. Смесь выливают в 100 мл воды и экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc, экстракт сушат Na₂SO₄. Сушитель фильтруют, промывают EtOAc. Растворитель отгоняют под пониженным давлением, получают карамелеобразную массу (0.68 г), содержащую примеси исходных веществ. Остаток после упаривания экстракта кристаллизуют из смеси EtOAc–гексан (1 : 1). Получают 0.33 г (32 %) бесцветных кристаллов продукта **2.24**.

1-Метил-4-(4-хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидрохиназолин-2,5(1*H*,6*H*)-дион (2.25, табл. 2.7). К раствору N-метилмочевины (2 г, 27 ммоль), 4-хлорбензальдегида (4.18 г, 29.7 ммоль) и циклогексан-1,3-диона (3 г, 27 ммоль) в 50 мл ДМФА и в атмосфере аргона добавляют TMSCl (17.62 г, 0.16 моль). Проводят УЗ-обработку реакционной смеси в течение 1-го часа для полноты растворения реагентов, после чего ее оставляют на 48 часов. Смесь выливают в 250 мл воды и экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc . Экстракт оставляют на ночь, выпавший осадок отфильтровывают, промывая EtOAc . Получают 1.68 г индивидуального продукта **2.25**. Фильтрат сушат Na_2SO_4 , упаривают под пониженным давлением. Остаток (7 г) после упаривания кристаллизуют из MeOH , получая дополнительно 3.5 г индивидуального соединения **2.25**. Общая масса продукта **2.25** составляет 5.18 г (66 %).

5.2 Описание эксперимента к разделу 3

5.2.1 К пункту 3.1

β -Сульфамидоспирты 3.3, 3.5 и 3.6, общая методика (табл. 3.1).

К охлажденному до -15°C раствору сульфида **3.1** или **3.4** (10 г, 61 ммоль) в 40 мл безводного ТГФ добавляют 2.5М раствор *n*-BuLi в гексане (24.5 мл, 61 ммоль) в течение 30 минут. Выпадает бесцветная литиевая соль. Смесь перемешивают 30 минут, после чего при -20°C в течение 15 минут добавляют раствор соответствующего альдегида (67 ммоль) в 20 мл ТГФ. Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, после чего добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл). Растворитель удаляют под пониженным давлением, к смеси добавляют 150 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc , экстракт сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют. После упаривания экстракта под вакуумом получают продукт реакции.

Отметим, что в случае β -сульфамидоспирта **3.3** получают его смесь с

исходным веществом **3.1**, выделение основного вещества из которой проводят с использованием колоночной хроматографии, элюенты – CH_2Cl_2 –гексан (1 : 1, 500 мл), CH_2Cl_2 (200 мл), контроль фракций по ТСХ, элюент – EtOAc –гексан (1 : 1).

β -Кетосульфамиды 3.2, 3.7 и 3.8, общая методика (табл. 3.2). К охлажденному до 0°C раствору β -сульфамидоспирта **3.3, 3.5** или **3.6** (32 ммоль) в ацетоне (15 мл) прикапывают раствор CrO_3 (2.53 г, 25 ммоль) в смеси H_2SO_4 (2.2 мл, 41 ммоль) и воды (7.8 мл). Полученную смесь темно-коричневого цвета перемешивают 40 мин. при комнатной температуре, после чего охлаждают до 0°C и добавляют *i*-PrOH (5 мл). Полученную смесь перемешивают 5 мин., добавляют 150 мл воды и экстрагируют 3-мя порциями по 40 мл CHCl_3 . Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют, фильтрат упаривают, получают осадок продукта реакции.

5.2.2 К пункту 3.2

5-Алкил-7-арил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 3.9, 3.11–3.14 (табл. 3.3). Раствор 3-амино-1,2,4-триазола (0.41 г, 4.88 ммоль), ароматического альдегида (4.88 ммоль), соответствующего β -кетосульфида **3.7** или **3.8** (4.88 ммоль) в 2 мл ДМФА кипятят в течение 3-х часов с обратным холодильником. Смесь охлаждают, выпавший осадок фильтруют, промывая 3-мя порциями по 2 мл метанола. Получают индивидуальный продукт.

Дополнительная обработка. Фильтрат выливают в 50 мл воды и экстрагируют 3-мя порциями по 20 мл EtOAc . Экстракт промывают 2 раза водой по 20 мл, сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют, растворитель упаривают. Получают смесь целевого продукта с примесью второго продукта конденсации, которую перекристаллизовывают из ДМФА или ацетонитрила и выделяют дополнительную порцию целевого вещества.

5-Метил-7-(4-нитрофенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (3.16).

Раствор 3-амино-1,2,4-триазола (0.2 г, 2.38 ммоль), 4-нитробензальдегида (0.36 г, 2.38 ммоль), β -кетосульфида **3.7** (0.5 г, 2.38 ммоль) в 1 мл ДМФА кипятят в течение 3-х часов с обратным холодильником. Смесь охлаждают, добавляют 3 мл метанола, выпавший осадок фильтруют, промывая 3-мя порциями по 2 мл метанола. Получают 0.5 г (81 %) продукта **3.16** с т. пл. 205–207°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (3H, с, CH_3), 7.66 (1H, с, C(6)H), 8.35–8.51 (4H, м, ArH), 8.64 (1H, с, C(2)H). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 165.47, 155.51, 155.45, 148.90, 144.05, 135.74, 131.08, 123.71, 111.49, 24.78. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1526, 1597, 2853, 2923, 3040, 3392. MS, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 (100) $[\text{M}]^+$, 225 (16), 209 (27), 127 (12), 64 (12). Вычислено N, 27.44. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено: N, 27.61.

4,5-Диметил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-7-(4-хлорфенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (3.17). К раствору соединения **3.9** (0.50 г, 1.27 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляют 50 мг NaN (60 % в масле, 1.25 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. К полученной смеси добавляют раствор MeI (0.2 г, 1.41 ммоль) в 2 мл ДМФА и дополнительно перемешивают в течение часа. Смесь выливают в 150 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc, сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют, растворитель упаривают и получают вязкое масло, которое перекристаллизовывают из 3 мл EtOH. Получают бесцветные кристаллы соединения **3.17** (0.40 г, 77 %) с т. пл. 167–169°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 1.29–1.53 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$), 2.50 (3H, с, C(5) CH_3), 2.65–3.03 (4H, м, NCH_2), 3.49 (3H, с, N(4) CH_3), 6.22 (1H, с, C(7)H), 7.29 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 7.37 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 7.71 (1H, с, C(2)H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 150.38, 149.27, 148.13, 140.01, 133.03, 129.12, 128.55, 104.43, 59.31, 45.42, 33.02, 24.93, 23.18, 15.95. MS, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (32) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+1]^+$, 343 (19), 323 (41), 296 (33), 261 (90), 243 (100), 213 (18), 149 (27), 84 (42). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1547, 1626, 2852, 2924, 3436. Найдено, %: N, 17.31. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N, 17.17.

5.3 Описание эксперимента к разделу 4

5.3.1 К пункту 4.1

Этил 3,3-диэтоксипропаноат (4.1). Цинковый порошок (28 г, 0.43 моль) активируют, для чего перемешивают его на магнитной мешалке в течение 1 мин. с 5%-ной HCl, промывают водой до нейтральной реакции, а затем метанолом (3 порции по 20 мл), после чего сушат при 100°C в вакууме в течение 30 мин. После этого колбу наполняют аргоном и весь синтез проводят в атмосфере этого газа. К охлажденному до комнатной температуры цинку при перемешивании одновременно добавляют примерно пятую часть раствора, содержащую бромуксусный эфир (60 г, 0.36 моль), ортомуравьиный эфир (35.6 г, 0.24 моль) и бензол (60 мл). Смесь окрашивается в желтоватый цвет, мутнеет, нагревается и закипает. Остальное количество раствора прикапывают с такой скоростью, чтобы бензол спокойно кипел. Обычно это занимает 10-20 мин. Смесь кипятят на водяной бане 1 ч, охлаждают, добавляют 600 мл гексана, после чего на стенках колбы выпадает маслянистый жидкий осадок. Желтоватый раствор декантируют с этого осадка, упаривают растворитель, а остаток фракционируют под вакуумом (35 мм рт. ст.), используя дефлегматор длиной 7 см. Собирают фракцию, кипящую при 100–116°C. Получают 23.2 г продукта **4.1** (51 %). Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д., (J, Гц): 4.81 (1H, т, J = 6.0, CH), 4.05 (2H, к, J = 7.2, COCH₂), 3.35–3.65 (4H, м, J = 7.2, CH₂OCH₂), 2.56 (2H, д, J = 6.0 Гц, CH₂), 1.15 (3H, т, J = 7.2, COOCH₂CH₃), 1.06 (6H, т, J = 7.2, CH₂OCH₂CH₃). MS, m/z (I_{отн.}, %): 190 (M⁺, 5), 161 (50), 145 (100), 117 (90), 103 (50).

Этил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилаты (4.2–4.4, табл. 4.1). Раствор этил 3,3-диэтоксипропаноата (5.02 г, 26.4 ммоль), мочевины (1.44 г, 24 ммоль) и соответствующего ароматического альдегида (24 ммоль) в 20 мл НОAc кипятят в течение 8 ч. Растворитель отгоняют под пониженным давлением, остаток кипятят с 8–10 мл EtOH 10 минут. Смесь оставляют кристаллизоваться на 12–18 ч. Осадок фильтруют, промывают EtOH.

Этил 1,3-диметил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-5-карбоксилат (4.5). Синтез ведут в атмосфере аргона. К раствору соединения **4.2** (6.6 г, 27 ммоль) в 75 мл ДМФА при 0°C добавляют NaN (60%-ная суспензия в минеральном масле, 1.2 г, 30 ммоль). Наблюдается окрашивание смеси в желтый цвет, выделяется водород. Смесь перемешивают 1 час, после чего к ней по каплям добавляют MeI (4.6 г, 32 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 час. После этого процедуру прибавления реагентов повторяют, внося последовательно NaN (1.4 г, 35 ммоль) и MeI (6.9 г, 49 ммоль). После добавления последней порции MeI смесь становится бесцветной; ее перемешивают 1 ч., выливают в воду, нейтрализуют 10%-ной соляной кислотой до pH 6 и экстрагируют EtOAc (3 порции по 100 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄, фильтруют, растворитель удаляют под пониженным давлением. Получают 7.2 г (98 %) соединения **4.5**. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д., (J, Гц): 7.52 (1H, с, C(6)H), 7.25–7.4 (5H, м, Ph), 5.21 (1H, с, C(4)H), 3.95–4.08 (2H, м, CH₂), 3.18 (3H, с, NCH₃), 2.71 (3H, с, NCH₃), 1.36 (3H, т, CH₂CH₃, J = 7.2). MS, m/z (I_{отн}, %): 274 (M⁺, 10), 246 (10), 197 (100).

Диэтил 4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.6, табл. 4.3).

Метод А. Смесь мочевины (4.1 г, 68 ммоль), бензальдегида (7.2 г, 68 ммоль) и ЩУЭ (12.6 г, 67 ммоль) в 50 мл HOAc кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, образующееся масло кристаллизуют из смеси EtOH–H₂O (1 : 1). Осадок фильтруют, промывают смесью EtOH–H₂O, 1 : 1. Получают 10.4 г (48 %) продукта реакции.

Метод Б. Смесь мочевины (0.32 г, 5.3 ммоль), бензальдегида (0.60 г, 5.7 ммоль), ЩУЭ (1.00 г, 5.3 ммоль) и 3 капли конц. HCl в 5 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, образующееся масло кристаллизуют из смеси EtOH–H₂O (1 : 1). Осадок фильтруют, промывают смесью EtOH–H₂O (1 : 1). Получают 0.46 г (27 %) продукта реакции. Аналитические и спектральные данные

продукта **4.6**, полученного по методу Б полностью идентичны таковым для образца, полученного по методу А.

Диэтил 4-(4-бромфенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.7) и диэтил 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.8, табл. 4.3). Раствор мочевины (0.23 г, 3.7 ммоль), соответствующего альдегида 0.70 г (3.7 ммоль), ЩУЭ (0.69 г, 3.7 ммоль) и 3 капли конц. HCl в 4 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь выливают в воду (100 мл), при этом выпадает маслообразный осадок. Воду декантируют, осадок несколько раз промывают гексаном, растворяют в 20 мл EtOAc. Раствор сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают осушитель, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают продукты **4.7** и **4.8** в виде бесцветного масла.

Диэтил 4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.9, табл. 4.3). Смесь мочевины (0.32 г, 5.3 ммоль), 4-нитробензальдегида (0.80 г, 5.3 ммоль), ЩУЭ (1.00 г, 5.3 ммоль) в 5 мл уксусной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, нейтрализуют насыщенным водным раствором КОН до pH 6. Экстрагируют 3-мя порциями по 15 мл EtOAc. Объединённый органический экстракт промывают водой, сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают осушитель, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Полученное масло перемешивают сначала с гексаном (15 мл), потом с Et₂O (20 мл) до получения порошкообразного вещества. Продукт фильтруют, промывают Et₂O. Получают 0.72 г (38 %) продукта **4.9**.

Диэтил 4-(4-диметиламинофенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.10, табл. 4.3). В атмосфере аргона готовят смесь мочевины (0.23 г, 3.8 ммоль), 4-(диметиламино)бензальдегида (0.30 г, 2.0 ммоль) и ЩУЭ (0.38 г, 2.0 ммоль) в 5 мл ДМФА. Шприцем добавляют Me₃SiCl (2.60 г, 24.0 ммоль) и в течение 1 ч подвергают воздействию ультразвука. Закрытую колбу с реакционной смесью помещают в масляную баню и нагревают при 70 °C в течение 36 ч. Смесь охлаждают, выливают в 20 мл воды и воздействуют

ультразвуком в течение 1 ч, после чего нейтрализуют 10 % раствором КОН. Осадок фильтровывают, промывают водой, высушивают и хроматографируют на колонке с 20 г силикагеля, элюент EtOAc–CH₂Cl₂ (1 : 5, 400 мл), контроль по ТСХ, элюент EtOAc–CH₂Cl₂ (1 : 1). Получают 0.10 г (14 %) продукта **4.10**.

Диэтил 1,3-диметил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.11).

Метод А. Смесь соединения **4.6** (1.0 г, 3.1 ммоль), MeI (1.2 мл, 19.3 ммоль) и насыщенного водного раствора КОН (1.4 мл) в 20 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, добавляют MeI (1.2 мл, 19.0 ммоль), кипятят в течение 1 ч, процедуру добавления MeI повторяют ещё 3 раза. Смесь выливают в 400 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями по 25 мл EtOAc, сушат над Na₂SO₄, осушитель фильтруют, растворитель упаривают. Получают 0.89 г (83 %) бесцветных кристаллов продукта **4.11** с т. пл. 95–98 °С (EtOAc–гексан). Спектр ¹H ЯМР, 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, NCH₃), 3.03 (3H, с, NCH₃), 4.00 (2H, к, J = 7.0, CH₂), 4.30 (2H, к, J = 7.0, CH₂), 5.26 (1H, с, C(6)H), 7.22–7.45 (5H, м, Ph). MS, m/z (I_{отн.}, %): 346 [M]⁺ (35), 301 [M–OEt]⁺ (20), 269 [M–Ph]⁺ (100), 169 (55). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1635 (C=C), 1674 (C=C), 1705 (C=O), 1737 (C=O), 2980 (CH). Найдено, %: N 8.01. C₁₈H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: N 8.09.

Метод Б. Смесь соединения **4.6** (0.70 г, 2.2 ммоль), MeI (2.00 г, 42.0 ммоль) и насыщенного водного раствора КОН (1.0 мл) в 10 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь выливают в 150 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями по 25 мл EtOAc, сушат над Na₂SO₄, фильтруют осушитель, растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с 50 г силикагеля, элюенты EtOAc–гексан (1 : 2, 150 мл; 2 : 1, 100 мл), EtOAc (100 мл), контроль по ТСХ, элюент EtOAc–гексан (2 : 1). Получают 0.19 г (25 %) продукта **4.11**. Аналитические и спектральные данные продукта идентичны таковым вещества, полученного по методу А.

Диэтил 4-фенил-1,3-диэтил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он-4,5-дикарбоксилат (4.12). Получают аналогично соединению **4.11** по методу Б. Получают

0.26 г (32 %) продукта **4.12** в виде бесцветного масла. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.90 (1H, к, $J = 7.0$), 3.20–3.58 (2H, м) и 3.76 (1H, к, $J = 7.0$, 2NCH_2); 4.00 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.29 (1H, с, 6-CH); 7.23–7.45 (5H, м, H Ph). MS, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[\text{M}]^+$ (10), 329 $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ (5), 297 $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ (100). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1668 (C=C), 1713 (C=O), 1747 (C=O), 2981 (CH). Найдено, %: N 7.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: N 7.48.

5.3.2 К пункту 4.2

Диэтил 7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилат (4.13). Раствор 3-амино-1,2,4-триазола (1.47 г, 0.0175 моль), бензальдегида (1.86 г, 0.0175 моль) и ЩУЭ (3 г, 0.0159 моль) в 14 мл НОАс кипятят в течение 4 ч. Смесь охлаждают, растворитель упаривают досуха. Получают масло, которое кристаллизуют из EtOH (10 мл). Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре 3-мя порциями по 10 мл EtOH. Получают 3.41 г (62 %) продукта **4.13** с т. пл. 202–4°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 11.67 (1H, уш с, N(4)H), 7.69 (1H, с, C(2)H), 7.01–7.50 (5H, м, Ph), 6.32 (1H, с, C(7)H), 4.26 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 3.82–4.07 (2H, м, CH_2CH_3), 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 0.99 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1557, 1595, 1712, 1739, 2784, 2903, 2989, 3200, 3459 (уш). Найдено, %: N 16.31. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: N 16.37.

Диэтил 7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилат (4.14). Раствор 5-амино-1*H*-тетразола (2.98 г, 0.035 моль), бензальдегида (3.7 г, 0.035 моль) и ЩУЭ (6 г, 0.032 моль) в 30 мл НОАс кипятят с обратным холодильником 4 ч. Смесь охлаждают и выливают в 200 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями по 50 мл EtOAc. Экстракт промывают 2 раза по 30 мл воды, сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют, фильтрат упаривают под вакуумом. Получают масло, которое кристаллизуют из EtOH (20 мл). Выпавший осадок фильтруют, промывают 3-мя порциями по 5 мл смеси EtOH– H_2O (3 : 1).

Получают 7.23 г (65 %) продукта **4.14** с т. пл. 174–6°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 12.18 (1H, уш с, N(4)H), 7.22–7.49 (5H, м, Ph), 6.73 (1H, с, C(7)H), 4.30 (2H, кв, $J=7.0$, CH_2CH_3), 3.85–4.07 (2H, м, CH_2CH_3), 1.29 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3), 0.99 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3); ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1593, 1713, 1738, 2906 (уш), 2993, 3053, 3187, 3445. Найдено, %: N 20.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: N 20.40.

Диэтил 7-фенил-4-метил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилаты 4.15 и 4.16. Смесь соответствующего N(4)H-производного **4.13** или **4.14** (8.74 ммоль), MeI (3.3 мл, 52 ммоль) и насыщенного раствора KOH (3 мл) в 30 мл MeCN кипятят в течение 1 часа. По ходу реакции осадок исходного соединения растворяется, выпадает осадок KI. Смесь охлаждают и выливают в 200 мл 15%-ного водного раствора NaCl, экстрагируют 3-мя порциями по 40 мл EtOAc, экстракт сушат Na_2SO_4 , осушитель фильтруют, промывают EtOAc. После отгонки растворителя получают масло, которое кристаллизуют из минимального количества EtOAc. Получают бесцветные кристаллические осадки продуктов реакции.

Диэтил 7-фенил-4-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилат (4.15). Выход 73 %, т. пл. 103–5°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 7.77 (1H, с, C(2)H), 7.15–7.44 (5H, м, Ph), 6.36 (1H, с, C(7)H), 4.37 (2H, кв, $J=7.0$, CH_2CH_3), 3.85–4.07 (2H, м, CH_2CH_3), 3.38 (3H, с, CH_3) 1.31 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3), 1.01 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3); ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1562, 1632, 1699, 1744, 2909, 2989, 3252, 3379, 3475. Найдено, %: N 15.50. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: N 15.72.

Диэтил 7-фенил-4-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилат (4.16). Выход 93%, т. пл. 113–5°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 7.28–7.43 (5H, м, Ph), 6.73 (1H, с, C(7)H), 4.39 (2H, кв, $J=7.0$, CH_2CH_3), 3.88–4.06 (2H, м, CH_2CH_3), 3.43 (3H, с, CH_3) 1.32 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3), 0.99 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3); ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1558, 1635, 1710, 1745, 2939, 2985, 3397, 3462. Найдено, %: N 19.30. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: N 19.60.

ВЫВОДЫ

В работе описан синтез и раскрыт синтетический потенциал новых функционализированных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов. Разработаны общие подходы к синтезу N(1)-метокси-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов, 6-сульфамидо-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, а также производных, содержащих активированные СН-положение и двойную связь цикла: этил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатов, диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов и диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов.

1. Реакция N-метоксимочевины, ароматических альдегидов и β-дикарбонильных соединений в системе TMSCl–ДМФА приводит к образованию N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидро-пиримидин-2(1*H*)-онов. Хиральность N(1)-атома продуктов реакции, связанная с альфа-эффектом атома кислорода MeO-группы, проявляется при температурах ниже –39°C.

2. Удобным способом синтеза 6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов является реакция 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов, ароматических альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола в ДМФА. Образование при этом побочных 5-(амидосульфонилметил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов объясняется высокой активностью метильной группы сульфамидокетона, а также стерической нагруженностью метиленовой группы. 1-(1-Пиперидинилсульфонил)ацетоны могут быть получены действием алифатических альдегидов на продукт литирования N-метилсульфонилпиперидина с последующим окислением полученных β-сульфамидоспиртов.

3. Производные диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов могут быть получены при взаимодействии мочевины, ароматических альдегидов и щавелевоуксусного эфира, а производные диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов – при реакции аминоазолов, ароматических альдегидов и щавелевоуксусного эфира.

4. Этил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилаты и диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилаты алкилируются по положениям 1 и 3, а диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилаты – по положению 4 гетероциклического кольца.

5. Молекулы полученных *N*-алкилпроизводных этил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатов, диэтил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов и диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов не содержат NH-атомов и метильных групп, а СН-положение и С=С-связь гетероциклического кольца активированы этоксикарбонильными группами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Biginelli P. Ueber aldehyduramide des Acetassigathers / P. Biginelli // *Ber.* – 1891. – Vol. 24. – P. 1317-1319.
2. Biginelli P. Ueber aldehyduramide des Acetassigathers / P. Biginelli // *Gazz. Chim. Ital.* – 1893. – Vol. 23, N 1. – P. 360.
3. Kappe C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C. O. Kappe // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, N 32. – P. 6937-6963.
4. Kappe C. O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog / C. O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 879-888.
5. Sandhu J. S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective / J. S. Sandhu, S. S. Sandhu // *Arkivoc.* – 2012. – N 1. – P. 66-133.
6. Pellissier H. Stereocontrolled domino reactions / H. Pellissier // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113. – P. 442.
7. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones(-thiones) synthesis / M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko // *Mol. Diversity.* – 2009. – Vol. 13. – P. 5-25.
8. Nandi G. C. Biginelli and Hantzsch-type reactions leading to highly functionalized dihydropyrimidinone, thiocoumarin, and pyridopyrimidinone frameworks via ring annulation with β -oxodithioesters / G. C. Nandi, S. Samai, M. S. Singh // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 7785-7795.
9. Singh K. Biginelli condensation: synthesis and structure diversification of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives / K. Singh // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 105. – P. 223-308.
10. Facts, presumptions, and myths on the solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction. What is catalysis for? / H. G. O. Alvim, T. B. Lima, A. L. de Oliveira [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 3383-3397.

11. Kappe C. O. 4-Aryldihydropyrimidines via the Biginelli Condensation: Aza-Analogs of Nifedipine-Type Calcium Channel Modulators / C. O. Kappe // *Molecules*. – 1998. – Vol. 3. – P. 1-9.
12. Kappe C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C. O. Kappe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1043-1052.
13. The L-type calcium channel blockers, Hantzsch 1,4-dihydropyridines, are not peroxy radical-trapping, chain-breaking antioxidants / P. Mulder, G. Litwinienko, S. Lin [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 79-85.
14. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective / D. Schade, M. Lanier, E. Willems [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55. – P. 9946-9957.
15. Gilpin R. K. Pharmaceuticals and related drugs / R. K. Gilpin, C. S. Gilpin // *Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 81. – P. 4679-4694.
16. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective / S. K. Bagal, A. D. Brown, P. J. Cox [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56, N 3. – P. 593-624.
17. Acyclic analogues of 3'-azido-3'-deoxythymidine as potential antiviral agents. Nucleoside synthesis by Michael addition / P. Scheiner, A. Geer, A. M. Bucknor [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – P. 73-76.
18. Harnden M. R. Synthesis of 1-(hydroxyalkoxy)pyrimidines, a novel series of acyclic nucleoside analogues / M. R. Harnden, L. J. Jennings, A. Parkin // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* – 1990. – P. 2175-2183.
19. Harnden M. R. Synthesis of 9-(3-hydroxypropoxy)guanine, a novel antiviral acyclonucleoside / M. R. Harnden, A. Parkin, P. G. Wyatt // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29, N 6. – P. 701-704.
20. Synthesis and antiviral activity of 9-alkoxypurines. 1. 9-(3-hydroxypropoxy)- and 9-[3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)propoxy]purines / M. R. Harnden, P. G. Wyatt, M. R. Boyd, D. Sutton // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33. – P. 187-196.
21. Pyridopyrimidinone inhibitors of HIV-1 RNase H / E. J. Velthuisen, B. A.

Johns, P. Gerondelis [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 83. – P. 609-616.

22. Adam W. DNA cleavage induced by alkoxy radicals generated in the photolysis of N-alkoxy pyridinethiones / W. Adam, G. N. Grimm, C. R. Saha-Moller // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24, N 2. – P. 234-238.

23. Arnone M. Rational design of substituted N-alkoxy pyridine-2(1H)-thiones with increased stability against daylight / M. Arnone, B. Engels // J. Phys. Chem. A. – 2007. – Vol. 111. – P. 3161-3165.

24. Beckwith A. L. J. Generation of alkoxy radicals from N-alkoxy pyridinethiones / A. L. J. Beckwith, B. P. Hay // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110. – P. 4415-4416.

25. Arnone M. Computer-aided design of promising photochemical alkoxy radical precursors / M. Arnone, B. Engels // J. Phys. Chem. A. – 2006. – Vol. 110. – P. 12330-12337.

26. Efficiency of alkoxy radical product formation from 5-substituted 3-alkoxy-4-methylthiazole-2(3H)-thiones / J. Hartung, C. Schur, I. Kempter, Th. Gottwald // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 1365-1374.

27. Folkers K. Researches on pyrimidines. CXXXIII. Some reactions and derivatives of 2-Keto-4-phenyl-5-carbethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine / K. Folkers, T. B. Johnson // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – Vol. 55, N 9. – P. 2886-2893.

28. Колосов М. А. Производные 4-арил-5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2-онов: получение, алкилирование и ацилирование / М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Журн. орг. фарм. хим. – 2005. – № 3. – С. 17-22.

29. 5-Cinnamoyl- and 5-(ethoxycarbonyl)-6-styryl derivatives of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M. A. Kolosov, V. D. Orlov, V. V. Vashchenko [et al.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2007. – Vol. 72, N 9. – P. 1219-1228.

30. N-Substituted ureas and thioureas in Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane: convenient synthesis of N1-alkyl-, N1-aryl-, and N1,N3-dialkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thi)one / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk [et al.] // Synthesis. – 2007. – N 3. – P. 0417-0427.

31. Завьялов С. И. ClSiMe_3 -ДМФА – новая система для реакции Биджинелли / С. И. Завьялов, Л. Б. Куликова // Хим.-фарм. журн. – 1992. – Т. 26. – С. 116-117.
32. Stadler A. Automated library generation using sequential microwave-assisted chemistry. Application toward the Biginelli multicomponent condensation / A. Stadler, C. O. Kappe // J. Comb. Chem. – 2001. – Vol. 3. – P. 624-630.
33. Dondoni A. Design and synthesis of new classes of heterocyclic C-glycoconjugates and carbon-linked sugar and heterocyclic amino acids by asymmetric multicomponent reactions (AMCRs) / A. Dondoni, A. Massi // Acc. Chem. Res. – 2006. – Vol. 39. – P. 451-463.
34. Garima H. Biginelli reaction starting directly from alcohols / H. Garima, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – P. 6436-6438.
35. Синтез и свойства производных 1,4-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты / Е. Л. Ханина, Д. Х. Муцениеце, В. П. Кадыш, Г. Я. Дубур // Хим. гетероцикл. соед. – 1986. – № 9. – С. 1223-1227.
36. Saini A. Biginelli Reaction / A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu // J. Ind. Chem. Soc. – 2007. – P. 959-970.
37. Antiarrhythmic activity of 4,6-di(het)aryl-5-nitro-3,4-dihydropyrimidin-(1H)-2-ones and its effects on arterial pressure in rats / A. O. Bryzgalov, M. P. Dolgikh, I. V. Sorokina [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 1418-1420.
38. Kappe C. O. The Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C. O. Kappe, A. Stadler // Org. Reactions. – 2004. – Vol. 63.
39. Etidronic acid: a new and efficient catalyst for the synthesis of novel 5-nitro-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M. M. Savant, A. M. Pansuriya, C. V. Bhuva [et al.] // Catal. Lett. – 2009. – Vol. 132. – P. 281-284.
40. Sweet F. On the synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction / F. Sweet, J. D. Fissekis // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95. – P. 8741-8749.

41. Kappe C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliiminium Ion Intermediate / C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62. – P. 7201-7204.

42. The three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation / R. O. M. De Souza, E. T. Penha, H. M. S. Milagre [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 9799-9804.

43. DFT study on mechanism of the classical Biginelli reaction / J. G. Ma, J. M. Zhang, H. H. Jiang [et al.] // *Chin. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 19. – P. 375-378.

44. Zigeuner G. Ueber Heterocyclen, 14. Mitt.: 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-acyl-6-methyltetrahydropyrimidine / G. Zigeuner, W. Nischk, B. Jurasovits // *Monatsh. Chem.* – 1966. – Vol. 97, N 6. – P. 1611-1619.

45. First application of hexaaquaaluminium(III) tetrafluoroborate as a mild, recyclable, non-hygroscopic acid catalyst in organic synthesis: a simple and efficient protocol for the multigram scale synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones by Biginelli reaction / M. Litvic, I. Vecenaj, Z. M. Ladisic [et al.] // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 3463-3471.

46. Substituted 1,4-dihydropyrimidines. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines / K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O'Reilly, J. Schwartz // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 5898-5907.

47. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidine-carboxylic acid esters / K. S. Atwal, B. C. O'Reilly, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley // *Heterocycles.* – 1987. – Vol. 26. – P. 1189-1192.

48. Марч Дж. Органическая химия / Дж. Марч. – М.: Мир, 1987. – С. 135-136.

49. Structures of N,N-dialkoxyamides: pyramidal anomeric amides with low Amidicity / S. A. Glover, J. M. White, A. A. Rosser, K. M. Digianantonio // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 9757-9763.

50. Glover S. A. Anomeric amides - structure, properties and reactivity / S. A. Glover // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54. – P. 7229-7271.

51. Rudchenko V. F. Synthesis, reactions, and properties of ONO systems /

V. F. Rudchenko // Chem. Rev. – 1993. – Vol. 93. – P. 725-739.

52. New approach to *N,N*-dialkoxy-*N'*-arylureas and *N,N*-dialkoxy-carbamates // V. G. Shtamburg, A. V. Tsygankov, M. V. Gerasimenko // Mendeleev Commun. – 2011. – Vol. 21. – P. 50-52.

53. Synthesis, structure and properties of *N*-alkoxy-*N*-(1-pyridinium)urea salts, *N*-alkoxy-*N*-acyloxyureas and *N,N*-dialkoxyureas / V. G. Shtamburg, O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk [et al.] // Mendeleev Commun. – 2007. – Vol. 17, N 3. – P. 178-180.

54. *N*-Chloro-*N*-alkoxyureas: synthesis, structure and properties / V. G. Shtamburg, O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk [et al.] // Mendeleev Commun. – 2006. – Vol. 16. – P. 323-325.

55. Рудченко В. Ф. Геминальные системы кислород-азот-галоген. Производные *N*-галогенгидроксиламинов / В. Ф. Рудченко, Р. Г. Костяновский // Успехи химии. – 1998. – Т. 64. – Вып.3. – С. 203-218.

56. Синтез, структура и реакционная способность *N*-ацилокси-*N*-алкокси-геминальных систем / А. В. Цыганков, Е. А. Клоц, С. В. Кравченко [и др.] // Вопросы химии и хим. технологии. – 2009. – № 2. – С. 21-36.

57. Nahm S. *N*-methoxy-*N*-methylamides as effective acylating agents / S. Nahm, S. M. Weinreb // Tetrahedron Lett. – 1981. – Vol. 22, N 39. – P. 3815-3818.

58. Mentzel M. *N*-Methoxy-*N*-methylamides (Weinreb amides) in modern organic synthesis / M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann // J. Prakt. Chem. – 1997. – Vol. 339. – P. 517-524.

59. Lee J. I. An efficient synthesis of *N*-methoxy-*N*-methylamides from carboxylic acids using *N*-methoxy-*N*-methylcarbamoyle chloride / J. I. Lee., H. Park // Bull. Korean Chem. Soc. – 2002. – Vol. 23, N 3. – P. 521-524.

60. Tabolin A. A. Rearrangement of *N*-oxyenamides and related reactions / A. A. Tabolin, S. L. Ioffe // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, N 10. – P. 5426-5476.

61. Silwal S. Regioselective synthesis of enones via a Titanium-promoted coupling of unsymmetrical alkynes with Weinreb amides / S. Silwal, R. J. Rahaim // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79, N 17. – P. 8469-8476.

62. Pyramidal amide nitrogen in *N*-acyloxy-*N*-alkoxyureas and *N*-acyloxy-

N-alkoxycarbamates / O. V. Shishkin, R. I. Zubatyuk, V. G. Shtamburg [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 222-223.

63. Chiral ureas with two electronegative substituents at 1-N: an unusual case of coexisting pyramidal and almost planar 1-N Atoms in the Same Crystal / O. V. Shishkin, V. G. Shtamburg, R. I. Zubatyuk [et al.] // *Chirality.* – 2009. – Vol. 21. – P. 642-647.

64. Структура N-метоксимочевины и аномальный эффект в N–X–N-алкоксимочевинах / В. Г. Штамбург, А. В. Цыганков, О. В. Шишкин и др. // *Вопросы химии и хим. технологии.* – 2013. – № 5. – С. 11-16.

65. Synthesis of potential anticancer agents. 38. N-Nitrosoureas. 4. Further synthesis and evaluation of haloethyl derivatives / T. P. Johnston, G. S. McCaleb, P. C. Opliger [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1971. – Vol. 14, N 7. – P. 600-614.

66. Willwacher J. Investigating N-methoxy-N'-aryl ureas in oxidative C–H olefination reactions: an unexpected oxidation behaviour / J. Willwacher, S. Rakshit, F. Glorius // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 4736-4740.

67. Hay B. P. Synthesis of N-(alkyloxy)pyridine-2(1H)-thiones: alkylations of the ambident nucleophile pyridine-2(1H)-thione N-oxide and attempted isomerizations of 2-(alkylthio)pyridine N-oxide / B. P. Hay, A. L. J. Beckwith // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, N 18. – P. 4330-4334.

68. Solid state and solution structures of O-alkyl- and of O-acyl derivatives of 1-hydroxypyridine-2(1H)-thione / J. Hartung, M. Hiller, M. Schwarz [et al.] // *Liebigs Ann.* – 1996. – P. 2091-2097.

69. Dinan F. J. Rearrangements of alkoxy pyridine 1-oxides / F. J. Dinan, H. Tieckelmann // *J. Org. Chem.* – 1964. – Vol. 29. – P. 1650-1652.

70. Litster J. E. The thermal rearrangements of 2-alkenyloxy pyridine 1-oxides / J. E. Litster, H. Tieckelmann // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – Vol. 1. – P. 4361-4366.

71. Cytotoxicity and genotoxicity induced by the photochemical alkoxy radical source N-tert-butoxypyridine-2-thione in L5178Y mouse lymphoma cells under UVA irradiation / M. Möller, W. Adam, S. Marquardt [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 39. – P. 473-482.

72. N-Hydroxy-4-(4-chlorophenyl)thiazole-2(3H)-thione as a photochemical hydroxyl-radical source: photochemistry and oxidative damage of DNA (strand breaks) and 2'-deoxyguanosine (8-oxodG formation) / W. Adam, J. Hartung, H. Okamoto [et al.] // Photochem. Photobiol. – 2000. – Vol. 72, N 5. – P. 619-624.

73. A new generation of alkoxy radical precursors – preparation and properties of *N*-(alkoxy)-4-arylthiazole-2(3*H*)-thiones / J. Hartung, M. Schwarz, I. Svoboda [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – P. 1275-1290.

74. 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanine activity against viruses of the herpes group / H. J. Schaeffer, Lilia Beauchamp, P. de Miranda [et al.] // Nature. – 1978. – Vol. 272. – P. 583-585.

75. Harnden M. R. Synthesis of 1-(hydroxyalkoxy)-pyrimidines, a novel series of acyclic nucleoside analogues / M. R. Harnden, L. J. Jennings, A. Parkin // Tetrahedron Lett. – 1988. – Vol. 29, N 32. – P. 4013-4016.

76. Synthesis of 1-alkoxy-5-alkyluracils / D. K. Kim, G. Kim, J. Lim, K. H. Kim // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – Vol. 32. – P. 1625-1629.

77. Henry R. J. The mode of action of sulfonamides / R. J. Henry // Bacteriol. Rev. – 1943. – Vol. 7, N 4. – P. 175-262.

78. Syntheses and properties of some *N*-substituted sulfamides / A. Vandi, Th. Moeller, L. F. Audrieth // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 1136-1138.

79. Shutalev A. D. Synthesis of 5-arylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones / A. D. Shutalev // Chem. Heterocycl. Comp. – 1997. – Vol. 33, N 12. – P. 1469-1470.

80. Fesenko A. A. New approach to 5-arylsulfonylsubstituted 1,2-dihydropyrimidin-2-ones via base-induced chloroform elimination from 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones / A. A. Fesenko, A. D. Shutalev // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 7219-7226.

81. Timoshenko V. M. 2-Oxo-2-polyfluoroalkylethane-1-sulfones and – sulfamides in the Biginelli and 'retro-Biginelli' reactions / V. M. Timoshenko, Yu. M. Markitanov, Yu. G. Shermolovich // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – P. 6619-6622.

82. 2-Oxo-2-polyfluoroalkylethane-1-sulfones and -sulfamides in the three-component reactions leading to pyrimidine derivatives / V. M. Timoshenko, Yu. M. Markitanov, Yu. O. Salimov, Yu. G. Shermolovich // ARKIVOC. – 2014. – P. 86-107.

83. Abelman M. M. Cyclic ketones and substituted α -keto acids as alternative substrates for novel Biginelli-like scaffold syntheses / M. M. Abelman, S. C. Smith, D. R. James // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – P. 4559-4562.

84. Xing Ch. Unexpected formation of tetrasubstituted 2,3-dihydrofurans from the reactions of α -keto polyfluoroalkanesulfones with aldehydes / Ch. Xing, Sh. Zhu // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 6486-6488.

85. Multicomponent cyclocondensations of β -ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks / E. S. Gladkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko [et al.] // Heterocycl. – 2007. – Vol. 73. – P. 469-480.

86. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors / M. R. Shaaban, T. S. Saleh, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 3690-3695.

87. Han W. Y. Heterocyclic dihydropyrimidine compounds / W. Y. Han, J. Z. Hu // US Patent Application Publication № US 2007/0203158 A1. – 2007.

88. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ. / Т. Джилкрист. – М.: Мир, 1996. – 464 с.

89. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of 2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(4*H*)-one 1,1-dioxide K_{ATP} channel openers: discovery of (–)-(9*S*)-9-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(4*H*)-one 1,1-dioxide (A-278637), a potent K_{ATP} opener that selectively inhibits spontaneous bladder contractions / W. A. Carroll, R. J. Altenbach, H. Bai [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 3163-3179.

90. Dodd J. H. Synthesis of novel cyclic sulfone dihydropyridines facilitated by a selective ethyldiazoacetate ring expansion / J. H. Dodd, Ch. F. Schwender, Y Gray-Nunez // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27. – P. 1453-1456.

91. Benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-one 1,1-dioxide – a versatile reagent in the

synthesis of spiroheterocycles / B. Cekavicus, B. Vigante, E. Liepinsh [et al.] // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 9947-9952.

92. Synthesis and reactivity of N-alkyl-2-oxoalkanesulfonamides / J. A. Vega, R. Alajarin, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54. – P. 3589-3606.

93. Singh K. Metalation of Biginelli compounds. A general unprecedented route to C-6 functionalized 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones / K. Singh, S. Singh, A. Mahajan // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 6114-6117.

94. Singh K. Unprecedented single-pot protocol for the synthesis of N1, C6-linked bicyclic 3,4-dihydropyrimidinones via lithiation of Biginelli compounds / K. Singh, S. Singh // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 11718-11723.

95. Groth U. Synthesis of substituted dibenzo[a,d]azepines via a base-mediated ring expansion / U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – P. 199-202.

96. From cationic to anionic helicenes: new reactivity through umpolung / D. Conreux, N. Mehanna, C. Herse, J. Lacour // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 2716-2722.

97. Gein V. L. Synthesis of methyl esters of 5-aryl-6-aryl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acids / V. L. Gein, I. V. Krylova, E. P. Tsypliakova // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2009. – Vol. 45, N 7. – P. 829-832.

98. Acyl pyruvates as synthons in the Biginelli reaction / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. S. Bondarenko [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 4229-423.

99. Haider N. Concise syntheses of 5-substituted pyridazino[4,5-b]indolones and -diones / N. Haider, A. Wobus // *ARKIVOC*. – 2008. – P. 16-25.

100. A novel method for the mild and selective amidation of diesters and the amidation of monoesters / Zh. Guo, E. D. Dowdy, W.-S. Li [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1843-1845.

101. Diverse directions of heterocyclizations involving derivatives of 5-aminopyrazoles and N-arylmaleimides / R. V. Rudenko, S. A. Komykhov,

S. M. Desenko [et al.] // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 5. – P. 783-793.

102. Mode switching during the cycloaddition of 5-fluoro-1,3-dimethyluracil with naphthalene from 1,4- to 1,2-Addition / K. Ohkura, T. Sugaoi, T. Ishihara, K. Seki // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 64. – P. 57-60.

103. Nandhikonda P. Dual fluorescent N-Aryl-2,3-naphthalimides: applications in ratiometric DNA detection and white organic light-emitting devices / P. Nandhikonda, M. D. Heagy // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, N 21. – P. 4796-4799.

104. Dipyriddy amides: potent metabotropic glutamate subtype 5 (mGlu5) receptor antagonists / C. Bonnefous, J.-M. Vernier, J. H. Hutchinson [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1197-1200.

105. The synthesis of 6,9-bis[(aminoalkyl)amino] substituted benzo[g]quinoxaline-, benzo[g]quinazoline- and benzo[g]phtalazine-5,6-diones via regiospecific displacements / A. P. Krapcho, M. J. Maresch, A. L. Helgason [et al.] // *J. Het. Chem.* – 1993. – Vol. 30. – P. 1597-1606.

106. Методы получения химических реактивов и препаратов / [Ластовский Р. П., Божевольнов Е. А., Бромберг А. В., Брудзь В. Г., Дэномко В. М., Красавин И. А., Михайлов Г. И.]. – М.: Иреа, 1971. – 80 с.

107. The geometry of displacements at nonstereogenic atoms: the formal displacement of alkoxide from alkoxyamines by organolithium reagents / P. Beak, A. Basha, B. Kokko, D. Loo // *J. Am. Chem.Soc.* – 1986. – Vol. 108. – P. 6016-6023.

108. N-Nitroso-N,O-dialkylhydroxylamines: preparation, structure, and mechanism of the hydronium ion catalysed solvolytic nitrous oxide extrusion reaction / J. I.Bhat, W. Clegg, H. Maskill [et al.] // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 2000. – P. 1435-1446.

109. Feuer H. The reduction of oximes, oxime ethers, and oxime esters with diborane. A novel synthesis of amines / H. Feuer, D. M. Braunstein // *J. Org. Chem.*, 1969. – Vol. 34, N 6. – P. 1817-1821.

110. Gordon M. S. Carbon-13 NMR of para-substituted hydrazones, phenylhydrazones, oximes, and oxime methyl ethers: substituent effects on the iminyl carbon / M. S. Gordon, Sojka S. A. // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49. – P. 97-100.

111. N-Hydroxyamide-containing heterocycles. Part 2. Synthesis and Iron(III) complex-forming tendency of 1-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone and –pyrazinone / J. Ohkanda, T. Tokumitsu, K. Mitsuhashi, A. Katoh // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1993. – Vol. 66, N 3. – P. 841-847.
112. Синтезы органических препаратов Сборник 4 / Под редакт. Б. А. Казапского / М.: Изд-ство иностр. Лит-ры, 1953. – С. 578.
113. Tonkikh N. N. Multicomponent synthesis of 2,5-dioxo- and 4-aryl-5-oxo-2-thioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazolines / N. N. Tonkikh, A. Ya. Strakov, M.V. Petrova // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2004. – Vol. 40, N 1. – P. 43-46.
114. Khurana J. M. Ionic liquid: an efficient and recyclable medium for the synthesis of octahydroquinazolinone and biscoumarin derivatives / J. M. Khurana, S. Kumar // *Monatsh. Chem.* – 2010. – Vol. 141, N 5. – P. 561-564.
115. Karami S. Solvent-free synthesis of novel and known octahydroquinazolinones/thiones by the use of $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ as a highly efficient and reusable catalyst / S. Karami, B. Karami, S. Khodabakhshi // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 60, N 1. – P. 22-26.
116. Godajdar B. M. One-pot synthesis of octahydroquinazolinones derivatives catalyzed by $[C_4(mim)_2](FeCl_4)_2$ under solvent free conditions / B. M. Godajdar, S. Soleimani // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 61, N 4. – P. 447-452.
117. Kefayati H. 1-Methylimidazolium hydrogen sulfate/chlorotrimethylsilane: an effective catalytic system for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and hydroquinazoline-2,5-diones / H. Kefayati, F. Asghari, R. Khanjanian // *J. Mol. Liq.* – 2012. – Vol. 172. – P. 147-151.
118. Revisit to the Biginelli reaction: a novel and recyclable bioglycerol-based sulfonic acid functionalized carbon catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones / K. Konkala, N. M. Sabbavarapu, R. Katla [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53, N 15. – P. 1968-1973.
119. One pot synthesis of spiropyrimidinethiones/spiropyrimidinones, quinazolinethiones/quinazolinones, and pyrimidopyrimidines / P. Gupta, S. Gupta, A. Sachar [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47, N 2. – P. 324-333.

120. Synthesis of sydnone substituted Biginelli derivatives as hyaluronidase inhibitors / Gireesh T., Kamble R.R., Kattimani P.P. [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – Vol. 346. – P. 1-9.

121. Abdel-Rahman B.A. El-Gazzar S- and C-nucleosidoquinazoline as new nucleoside analogs with potential analgesic and anti-inflammatory activity / B. A. Abdel-Rahman El-Gazzar, N. H. Hend, S. A. Hebat-Allah // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 4249–4258.

122. KF/Al₂O₃ promoted aza-Michael addition of 4-aryl-7,7-dimethylocta-hydroquinazolinones to α , β -ethylenic compounds / X.-C. Wang, Zh.-J. Wang, Zh. Zhang, Zh.-J. Quan // J. Chem. Res. – 2011. – Vol. 35, N 8. – P. 460-464.

123. Li J. Diphenylammonium triflate: a novel and efficient catalyst for synthesis of spiroheterocyclic compounds / J. Li, J. Sun, W. Su // Lett. Org. Chem. – 2010. – Vol. 7, N 4. – P. 314-318.

124. A simple and efficient one-pot synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, D. A. Beloborodov, V. D. Orlov // J. Chem. Res. – 2013. – V. 37, N 1. – P. 115-118.

125. Zhu Yu. Chemoselective multicomponent condensation of 1,3-cyclohexanedione, urea or thiourea with aldehydes: one-pot synthesis of two families of fused heterobicyclic and spiro-fused seterobicyclic aliphatic rings / Yu. Zhu, Yu. Pan, S. Huang // Heterocycles. – 2005. – Vol. 65, N 1. – P. 133-142.

126. Condensation of 1,3-cyclohexanedione with aromatic aldehydes catalyzed by acidic ionic liquids / K. Hui, H. Yi, H. He, W. Ping // Heterocycl. Commun. – 2008. – Vol. 14, N 4. – P. 223-227.

127. Imidazol-1-yl-acetic acid as a novel green bifunctional organocatalyst for the synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes under solvent-free conditions / S. Nazari, M. Keshavarz, B. Karami [et al.] // Chin. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 25. – P. 317-320.

128. One-step, synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in fluoro alcohols / A. Heydari, S. Khaksar, M. Tajbakhsh, H. R. Bijanzadeh // J. Fluorine Chem. – 2009. – Vol. 130, N 7. – P. 609-614.

129. Vahdat S. M. An efficient one-pot synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridines by ionic liquid with multi-SO₃H groups under ambient temperature in water / S. M. Vahdat, M. Akbari // *Orient. J. Chem.* – 2011. – Vol. 27, N 4. – P. 1573-1580.

130. Бакибаев А. А. Мочевины в органическом синтезе. II. Синтез 1,4-дигидропиридинов и гидрированных акридин-1,8-дионов реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с арилиденбисмочевинами / А. А. Бакибаев, В. Д. Филимонов // *Журн. орг. хим.* – 1991. – Т. 27, вып. 4. – С. 859-863.

131. Lis R. Methanesulfonanilides and the Mannich reaction / R. Lis, A. J. Marisca // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52. – P. 4377-4379.

132. Corey E. J. Methylsulfinyl carbanion (CH₃-SO-CH₂⁻). Formation and application to organic synthesis / E. J. Corey, M. Chaykovsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87, N 6. – P. 1345-1353.

133. The chemistry of the triterpenes. Part XIII. The further characterisation of polyporenic acid A / R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones, G. F. Wood / *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 457-464.

134. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as 1,3-binucleophile / Yu. Sedash, N. Gorobets, V. Chebanov [et al.] // *RSC Adv.* – 2012. – Vol. 2, N 17. – P. 6719-6728.

135. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity / Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina [et al.] // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64. – P. 11041-11049.

136. Aminoheterocycles as synthons for combinatorial Biginelli reactions S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. Yu. Boron [et al.] // *Mol. Diversity.* – 2011. – Vol. 15. – P. 189-195.

137. Kumari K. An expeditious synthesis of tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]-quinazolin-8(4H)-ones and dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / K. Kumari, D. Raghuvanshi, K. Singh // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2013. – Vol. 44. – P. 460-466.

138. Chebanov V. A. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclization / V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko // *Top. Heterocycl.*

Chem. – 2010. – Vol. 23. – P. 41-84.

139. New dihydro-1,2,4-triazolo-[1,5-a]-pyrimidines based on arylidene derivatives of 5-acetylbarbituric and dehydroacetic acids / R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. M. Desenko // J. Heterocycl. Chem. – 2009. – Vol. 46. – P. 285-288.

140. Aminoazoles in the three component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova // Russ. Chem. Bull. – 2003. – Vol. 52, N 8. – P. 1768-1769.

141. Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / В. Д. Орлов, С. М. Десенко. – Х.: Фолио, 1998. – С.148.

142. Desenko S. M. Dihydroazolopyrimidines with a nodal nitrogen atom: synthesis, reactions, tautomerism (review) / S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compds. – 1994. – Vol. 31, N 2. – P. 125-136.

143. Этилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, Л. В. Чепелева, В. Д. Орлов // Вестник Харьковского национального университета. – 2013. – 22(45). – С. 39-44.

144. In vitro and in vivo evaluation of dihydropyrimidinone C-5 amides as potent and selective α_{1A} receptor antagonists for the treatment of Benign prostatic hyperplasia / J. C. Barrow, P. G. Nanteret, H. G. Selnick [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 2703-2718.

145. Лиепиньш Э. Э. Конформация 1,2,3,4-тетрагидропиримидинонов-2 / Э. Э. Лиепиньш, Е. Л. Ханина, Г. Я. Дубур // Химия гетероцикл. соед. – 1981. – № 4. – С. 524-525.

146. Bouhadir K. H. Syntheses of 4-[(1H,3H)-pyrimidine-2,4-dion-1-yl] and 4-[(1H,3H)-5-methylpyrimidine-2,4-dion-1-yl]-1,6-heptadienes / K. H. Bouhadir, J.-L. Zhou, P. B. Shevlin // Synthetic Commun. – 2005. – Vol. 35, N 7. – P. 1003-1010.

147. Bertz S. H. New preparations of ethyl 3,3-diethoxypropionate and ethoxycarbonylmalondialdehyde. Copper(I) catalyzed acetal formation from a

conjugated triple bond / S. H. Bertz, G. Dabbagh, P. Cotte // *J. Org. Chem.* – 1982. – Vol. 47, N 11. – P. 2216-2217.

148. Методы элементоорганической химии. Цинк, кадмий. Под общ. ред. А. Н. Несмеянова и К. А. Кочешкова // М.: «Наука». – 1964. – 235 с.

149. A simple and efficient one-pot synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, D. A. Beloborodov, V. D. Orlov // *J. Chem. Res.* – 2013. – V. 37, N 1. – P. 115-118.

150. Органикум: в 2 т. Пер. с нем. 4-е изд. / [Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер, К. Гевальд и др.] – М.: Мир, 2008. – Т. 2 – 488 с.

151. Synthesis of potential anticancer agents. N-Nitrosoureas. Further synthesis and evaluation of haloethyl derivatives / T. P. Johnston, G. S. McCaleb, P. S. Opliger [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1971. – Vol. 14, N 7. – P. 600-614.