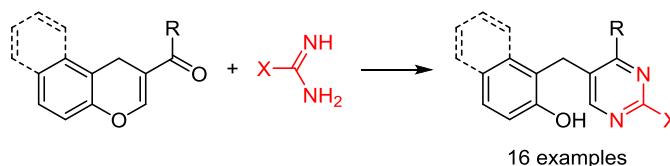


Рециклизация карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов под действием амидинов и гуанидина: новый метод синтеза *орто*-гидроксибензилпиримидинов

Юлия В. Попова¹, Дарина В. Сахненко¹, Ирина В. Арбузова¹, Виталий А. Осянин^{1*}, Дмитрий В. Осипов¹, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyenin@mail.ru

Поступило 27.07.2016
Принято 18.08.2016



При взаимодействии карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов с амидинами и гуанидином получен ряд 2-[(пиримидин-5-ил)метил]фенолов и 1-[(пиримидин-5-ил)метил]-2-нафтолов в результате каскадного превращения, инициируемого реакцией Михаэля. Установлено, что в данном превращении хромены выступают в качестве синтетических эквивалентов гидроксибензилированных α -формилкетонов или α -формилальдегидов.

Ключевые слова: амидины, 1*H*-бензо[*f*]хромены, гуанидин, пиримидины, 4*H*-хромены, аза-реакция Михаэля, каскадные реакции.

Прямое *C*-гидроксибензилирование гетероциклических соединений, особенно π -электронодефицитных, обычно провести не удается. В связи с этим разработка косвенных методов введения *орто*-гидроксибензильной

группы представляет значительный интерес, поскольку данный структурный фрагмент содержится в большом числе природных¹ и фармакологически активных соединений (рис. 1).²

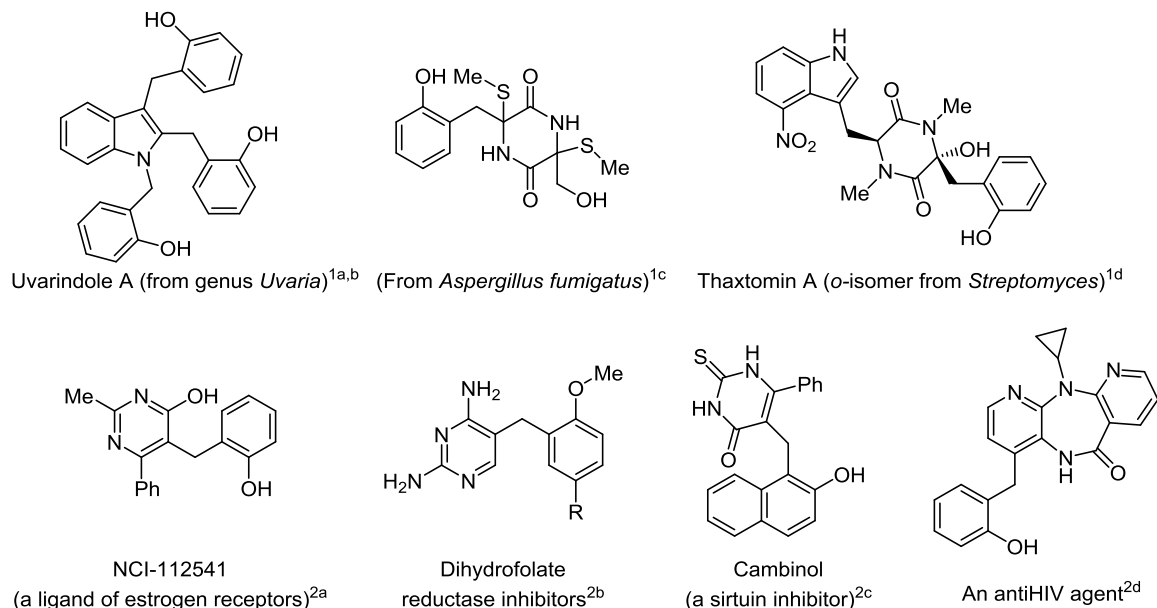
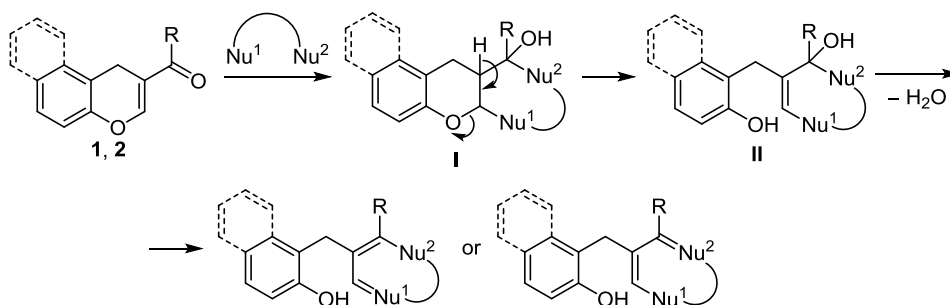


Рисунок 1. Природные и фармакологически активные *C*-(*орто*-гидрокси)бензилированные гетероциклы.

Схема 1



Введение электроакцепторной группы в положение 3 *4H*-хроменов **1** или в положение 2 *1H*-бензо[*f*]-хроменов **2** изменяет реакционную способность пиранового цикла в отношении нуклеофилов. Синтетический потенциал подобного класса соединений определяется, с одной стороны, тем, что они являются пуш-пульными олефинами, а с другой – акцепторами Михаэля, содержащими хорошую уходящую группу у β -углеродного атома, роль которой играет фенолят-ион. Мы предположили, что ацилхромены **1**, **2**, содержащие два неэквивалентных электрофильных центра (атом C-2 хроменовой системы и карбонильный атом углерода), могут взаимодействовать с различными нуклеофилами с образованием продуктов 1,4-присоединения, которые при наличии второго нуклеофильного центра в исходном реагенте способны в результате *экзо-триг*-циклизации давать конденсированные хромы **I**. В случае, если подобного типа аддукты окажутся неустойчивыми, они могут далее подвергаться рециклизации с раскрытием дигидропиранового цикла и образованием *о*-гидроксibenзильных производных **II** (схема 1).³

Мы показали, что при взаимодействии карбонилзамещенных *4H*-хроменов **1** и *1H*-бензохроменов **2** с такими 1,3-*N,N*-бинуклеофилами, как амидины, образуются 2-гидроксibenзил- и 2-гидрокси-1-нафтилпиримидины **3a–k** с выходами 48–90% (схема 2). Реакцию проводили в кипящем ацетонитриле, амидины использовали в виде хлоргидратов, из которых свободные основания выделяли под действием 1,8-диазабихло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).

Также в реакцию с ацилхроменами **1**, **2** были введены гуанидин (в виде карбонатов) и амидинотиомочевина (схема 3). Реакцию с гуанидином проводили в кипящем пиридине в отсутствие какого-либо дополнительного основания, при этом с выходами 46–86% были выделены соответствующие 2-аминопиримидины **3l–o**. В случае амидинотиомочевины циклизация протекает по гуанидиновому фрагменту с получением соответствующего пиримидина **3p** с выходом 39%. Подобная региоселективность при реакции амидинотиомочевины с акцепторами Михаэля в синтезе пиримидинов также была описана на нескольких примерах.⁴

Схема 2

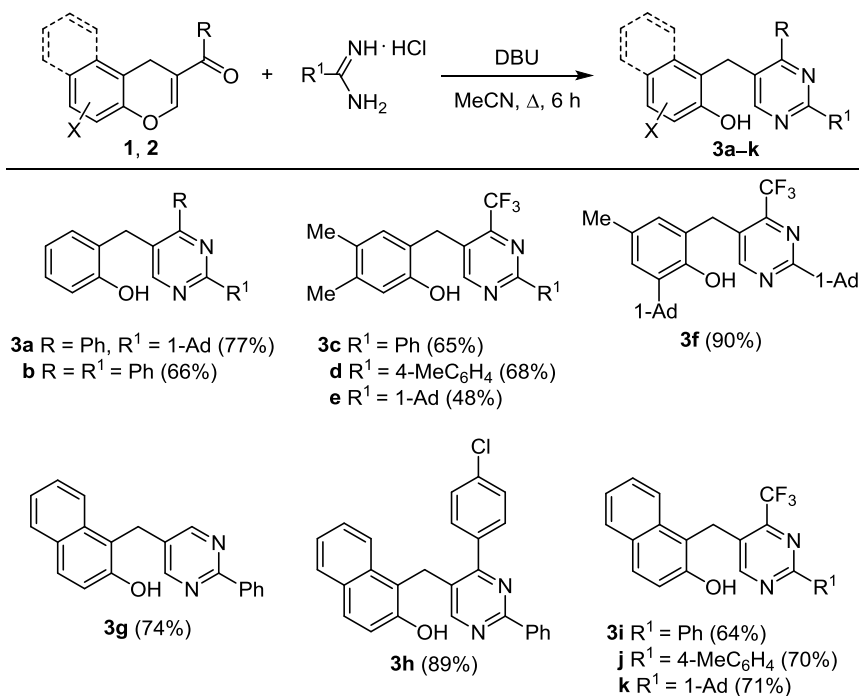


Схема 3

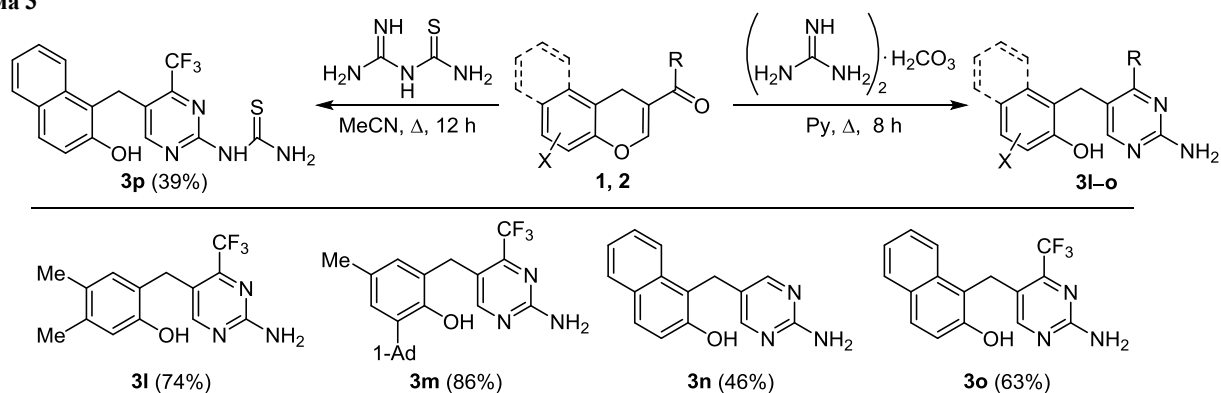
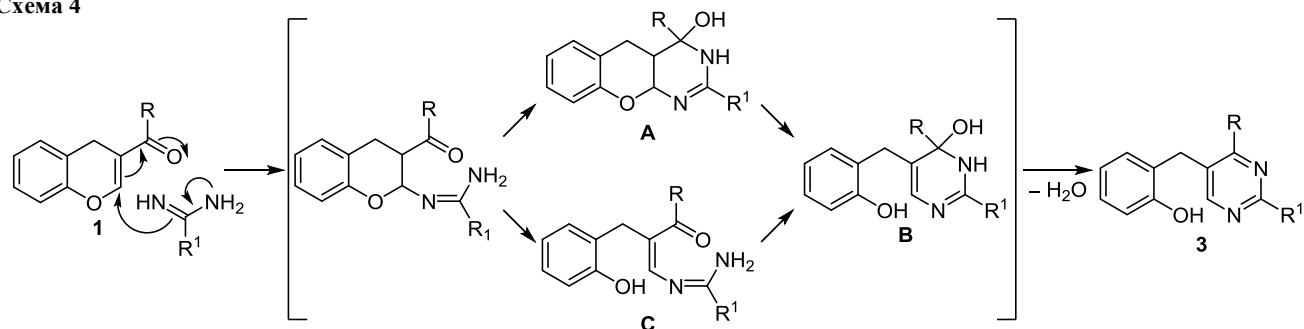


Схема 4



Следует отметить, что в случае трифторацетилхроменов **1**, **2** ($R = CF_3$) реакция протекает быстрее, что отражает большую поляризацию двойной связи в пирановом цикле. Предполагаемый механизм данной каскадной реакции включает аза-реакцию Михаэля, последующее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по карбонильной группе и дегидратацию (схема 4). Выделить промежуточные дигидропиримидины **A** или **B** даже при $R = CF_3$ в условиях реакции не удается, хотя известно, что трифторметильная группа затрудняет дегидратацию подобного типа дигидропиримидинов.⁴ Возможно также, что сначала происходит раскрытие дигидропиранового цикла (ретро-реакция Михаэля), а затем гетероциклизация интермедиата **C**.

В ИК спектрах соединений **3a–k** присутствует интенсивная полоса поглощения группы OH, ассоциированной водородными связями, в области 3500–3100 cm^{-1} . Колебаниями аминогруппы в ИК спектрах 2-аминопиримидинов **3l–o** соответствуют две интенсивные полосы поглощения при 3321–3341 и 3449–3491 cm^{-1} . Протоны метиленовой, гидроксильной групп и пиримидинового цикла в положении 6 в спектрах ЯМР 1H соединений **3a–p** проявляются в виде синглетных сигналов в области 3.72–4.52, 8.05–10.05 и 7.45–8.80 м. д. соответственно (в растворе ДМСО- d_6). Протоны аминогруппы (соединения **3l–o**) наблюдаются при 6.29–7.08 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C атом С-6 пиримидинового фрагмента резонирует в области 157.5–163.6 м. д., атом углерода метиленового фрагмента – при 22.7–30.5 м. д. В случае 4-трифторметилпиримидинов атом углерода группы CF_3 и соседний с ней атом

углерода проявляются в виде квартетов в области 121.6–122.3 м. д. ($^1J_{CF} = 275–276$ Гц) и 151.2–152.6 м. д. ($^2J_{CF} = 32–34$ Гц) соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C пиримидина **3p** тиокарбонильный атом углерода резонирует при 181.2 м. д., что находится в области типичных значений для тиомочевин. В спектрах DEPT число протонов, непосредственно связанных с атомами ^{13}C , согласуется с приведенными структурами.

Таким образом, нами показано, что карбонилзамещенные 4*H*-хромены и 1*H*-бензо[*f*]хромены в реакциях с амидами и гуанидином выступают в роли скрытых 1,3-дикарбонильных соединений и образуют *o*-гидроксибензилпиримидины.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX 400 в ДМСО- d_6 (соединения **3a–j**) или $CDCl_3$ (соединение **3k**), внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете и парах иода. Исходные соединения **1** и **2** получены по методикам, аналогичным описанным ранее для подобных гетероциклов.⁵

Синтез 5-(2-гидроксибензил)пиримидинов 3a–f и 5-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиримидинов 3g–k (общая методика). К смеси 1 ммоль хромона **1** или **2** и

1 ммоль соответствующего гидрохлорида амидина в 5 мл MeCN добавляют 0.17 мл (1.1 ммоль) DBU и полученный раствор кипятят в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают при перемешивании в 20 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией из EtOH (соединения **3a–g, i–k**) или из смеси ДМФА–MeOH, 5:1 (соединение **3h**).

2-(Адамантан-1-ил)-5-(2-гидроксibenзил)-4-фенилпиримидин (3a). Выход 77%, бесцветные кристаллы, т. пл. 189–190 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–2500 (ОН), 2905, 2851 (СН Ad), 1593, 1574, 1528, 1493, 1454, 1431, 1366, 1265, 1231, 1173, 1092, 914, 845, 760, 702. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.66–1.73 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.99 (9H, уш. с, 3СН Ad, 3СН₂ Ad); 3.91 (2H, с, СH₂); 6.63 (1H, т, *J* = 7.4, Н Ar); 6.69 (1H, д, *J* = 7.4, Н Ar); 6.75 (1H, д, *J* = 8.0, Н Ar); 7.00 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 7.4, Н Ar); 7.43–7.47 (3H, м, Н Ph); 7.56–7.59 (2H, м, Н Ph); 8.41 (1H, с, Н-6); 9.40 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 28.6 (3СН Ad); 30.3 (СH₂); 36.9 (3СН₂ Ad); 40.9 (С Ad); 41.5 (3СН₂ Ad); 115.6 (СН); 119.5 (СН); 126.1 (С); 128.0 (С); 128.2 (СН); 128.8 (2СН); 129.4 (2СН); 129.5 (СН); 130.4 (СН); 138.9 (С); 155.5 (СОН); 159.1 (6-СН); 164.3 (С-4); 173.5 (С-2). Найдено, %: С 81.84; Н 7.09; N 7.15. С₂₇H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 81.78; Н 7.12; N 7.06.

5-(2-Гидроксibenзил)-2,4-дифенилпиримидин (3b). Выход 66%, бесцветные кристаллы, т. пл. 165–166 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–2500 (ОН), 1589, 1570, 1531, 1493, 1454, 1427, 1381, 1350, 1273, 1231, 1173, 1092, 910, 876, 752, 694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.99 (2H, с, СH₂); 6.65 (1H, т, *J* = 7.3, Н Ar); 6.75–6.78 (2H, м, Н Ar); 7.02 (1H, т, *J* = 7.6, Н Ar); 7.45–7.55 (6H, м, Н Ar); 7.65–7.66 (2H, м, Н Ar); 8.38–8.40 (2H, м, Н Ar); 8.59 (1H, с, Н-6); 9.45 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.5 (СH₂); 115.6 (СН); 119.6 (СН); 126.0 (С); 128.1 (2СН); 128.3 (СН); 128.9 (2СН); 129.2 (2СН); 129.4 (2СН); 129.6 (С); 129.8 (СН); 130.4 (СН); 131.1 (СН); 137.7 (С); 138.5 (С); 155.5 (СОН); 159.9 (6-СН); 161.6 (С); 165.3 (С). Найдено, %: С 81.57; Н 5.37; N 8.19. С₂₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

5-(2-Гидрокси-4,5-диметилбензил)-4-(трифторметил)-2-фенилпиримидин (3c). Выход 65%, бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–3000 (ОН), 1620, 1582, 1512, 1459, 1435, 1396, 1330, 1318, 1281, 1214, 1192, 1134, 1096, 1069, 880, 764, 702, 690, 679. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.02 (3H, с, СH₃); 2.08 (3H, с, СH₃); 4.01 (2H, с, СH₂); 6.61 (1H, с) и 6.69 (1H, с, Н-3,6 Ar); 7.51–7.55 (3H, м, Н Ph); 8.32–8.36 (2H, м, Н Ph); 8.80 (1H, с, Н-6); 9.26 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 18.9 (СH₃); 19.8 (СH₃); 28.6 (СH₂); 117.0 (СН); 121.4 (С); 121.9 (к, ¹J_{CF} = 275.6, CF₃); 126.9 (С); 128.3 (2СН Ph); 129.5 (2СН Ph); 130.3 (С); 131.6 (СН); 132.0 (СН); 136.2 (С); 136.3 (С); 151.9 (к, ²J_{CF} = 34.3, CCF₃); 153.3 (СОН); 161.8 (С-2); 163.0 (6-СН). Найдено, %: С 66.93; Н 4.82; N 7.77. С₂₀H₁₇F₃N₂O. Вычислено, %: С 67.03; Н 4.78; N 7.82.

5-(2-Гидрокси-4,5-диметилбензил)-2-(*n*-толил)-4-(трифторметил)пиримидин (3d). Выход 68%, бесцветные

кристаллы, т. пл. 179–181 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–3100 (ОН), 2924, 2859 (СH₂ и СH₃), 1612, 1589, 1577, 1516, 1439, 1416, 1396, 1315, 1281, 1219, 1192, 1130, 1092, 1069, 880, 802. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.01 (3H, с, СH₃); 2.08 (3H, с, СH₃); 2.35 (3H, с, СH₃); 3.99 (2H, с, СH₂); 6.61 (1H, с) и 6.68 (1H, с, Н-3,6 Ar); 7.32 (2H, д, *J* = 8.2, Н-3,5 толил); 8.23 (2H, д, *J* = 8.2, Н-2,6 толил); 8.76 (1H, с, Н-6); 9.25 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 18.9 (СH₃); 19.8 (СH₃); 21.6 (СH₃); 28.5 (СH₂); 117.0 (СН); 121.4 (С); 121.9 (к, ¹J_{CF} = 274.6, CF₃); 126.9 (С); 128.2 (2СН); 129.9 (С); 130.1 (2СН); 131.6 (СН); 133.5 (С); 136.2 (С); 142.0 (С); 151.9 (к, ²J_{CF} = 34.3, CCF₃); 153.3 (СОН); 161.9 (С-2); 162.8 (6-СН). Найдено, %: С 67.80; Н 5.06; N 7.45. С₂₁H₁₉F₃N₂O. Вычислено, %: С 67.73; Н 5.14; N 7.52.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(2-гидрокси-4,5-диметилбензил)-4-(трифторметил)пиримидин (3e). Выход 48%, бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–3100 (ОН), 2909, 2855 (СН Ad), 1620, 1585, 1547, 1516, 1439, 1396, 1316, 1281, 1208, 1196, 1177, 1138, 1092, 1073, 1061, 898, 845, 702, 675. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.69 (6H, уш. с, 3СН₂ Ad); 1.94–2.08 (15H, м, 2СH₃, 3СН₂ Ad, 3СН Ad); 3.93 (2H, с, СH₂); 6.59 (1H, с) и 6.66 (1H, с, Н-3,6 Ar); 8.64 (1H, с, Н-6); 9.24 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.9 (СH₃); 19.8 (СH₃); 21.6 (СH₃); 28.5 (СH₂); 117.0 (СН); 121.4 (С); 121.9 (к, ¹J_{CF} = 274.6, CF₃); 126.9 (С); 128.2 (2СН); 129.9 (С); 130.1 (2СН); 131.6 (СН); 133.5 (С); 136.2 (С); 142.0 (С); 151.9 (к, ²J_{CF} = 34.3, CCF₃); 153.3 (СОН); 162.0 (6-СН); 173.9 (С-2). Найдено, %: С 69.25; Н 6.49; N 6.67. С₂₄H₂₇F₃N₂O. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.53; N 6.73.

2-(Адамантан-1-ил)-5-[3-(адамантан-1-ил)-2-гидрокси-5-метилбензил]-4-(трифторметил)пиримидин (3f). Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–3200 (ОН), 2906, 2851 (СН Ad), 1585, 1543, 1470, 1439, 1396, 1339, 1319, 1292, 1201, 1180, 1142, 1084, 1061, 980, 899, 860, 675. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.72 (12H, уш. с, 6СH₂ Ad); 1.95–2.08 (21H, м, СH₃, 6СH₂ Ad, 6СН Ad); 4.07 (2H, с, СH₂); 6.44 (1H, с) и 6.83 (1H, с, Н-3,6); 8.12 (1H, с) и 8.45 (1H, с, Н-6, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 21.1 (СH₃); 28.4 (3СН Ad); 29.0 (3СН Ad); 29.1 (СH₂); 36.6 (3СН₂ Ad); 36.9 (С Ad); 37.2 (3СН Ad); 40.7 (3СН₂ Ad); 40.8 (С Ad); 41.2 (3СН₂ Ad); 122.0 (к, ¹J_{CF} = 275.5, CF₃); 126.5 (СН); 126.6 (С); 128.3 (СН); 128.4 (С); 129.2 (С); 138.9 (С); 151.6 (к, ²J_{CF} = 33.4, CCF₃); 151.7 (СОН); 161.5 (6-СН); 174.1 (С-2). Найдено, %: С 73.86; Н 7.26; N 5.13. С₃₃H₃₉F₃N₂O. Вычислено, %: С 73.85; Н 7.32; N 5.22.

5-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-2-фенилпиримидин (3g). Выход 74%, бесцветные кристаллы, т. пл. 227–229 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–2600 (ОН), 1630, 1580, 1547, 1520, 1447, 1425, 1354, 1319, 1292, 1267, 1238, 1167, 1057, 984, 843, 802, 743, 723, 687. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.36 (2H, с, СH₂); 7.23–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.40–7.45 (4H, м, Н Ar); 7.71 (1H, д, *J* = 8.9, Н Ar); 7.77 (1H, д, *J* = 8.2, Н Ar); 7.97 (1H, д, *J* = 8.5, Н Ar); 8.25–8.29 (2H, м, Н Ar); 8.73 (2H, с, Н-4,6); 10.00

(1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.1 (CH₂); 116.8 (CH); 118.6 (C); 123.0 (CH); 123.1 (CH); 127.2 (CH); 127.9 (2CH Ph); 128.8 (C); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.2 (2CH Ph); 131.0 (CH); 133.3 (C); 133.4 (C); 137.6 (C); 153.3 (COH); 157.5 (4,6-CH); 161.7 (C-2). Найдено, %: С 80.82; Н 5.14; N 9.03. C₂₁H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 80.75; Н 5.16; N 8.97.

5-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-2-фенил-4-(4-хлорфенил)пиримидин (3h). Выход 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 271–273 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–2500 (OH), 1628, 1597, 1589, 1566, 1528, 1512, 1493, 1427, 1381, 1358, 1323, 1307, 1269, 1246, 1092, 991, 837, 810, 764, 741, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.42 (2H, с, CH₂); 7.20–7.24 (2H, м, H Ar); 7.30 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.41–7.48 (4H, м, H Ar); 7.67 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.77 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.13 (1H, с, H-6); 8.29–8.32 (2H, м, H Ar); 9.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.7 (CH₂); 116.4 (C); 118.6 (CH); 122.8 (CH); 123.1 (CH); 127.2 (CH); 128.0 (2CH); 128.7 (C); 129.1 (3CH); 129.2 (3CH); 130.2 (C); 131.1 (CH); 131.8 (2CH); 133.6 (C); 135.1 (C); 137.2 (C); 137.5 (C); 153.5 (COH); 158.4 (6-CH); 161.4 (C); 163.8 (C). Найдено, %: С 76.74; Н 5.52; N 6.54. C₂₇H₁₉ClN₂O. Вычислено, %: С 76.68; Н 4.53; N 6.62.

5-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-2-фенил-4-(трифторметил)пиримидин (3i). Выход 64%, бесцветные кристаллы, т. пл. 210–211 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–2500 (OH), 1632, 1582, 1512, 1433, 1395, 1290, 1267, 1194, 1132, 1070, 989, 806, 766, 746, 702, 683. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.52 (2H, с, CH₂); 7.26–7.30 (2H, м, H Ar); 7.39 (1H, д. д, $J = 8.5$, $J = 6.9$, $J = 1.4$, H Ar); 7.47–7.53 (3H, м, H Ar); 7.67 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.80–7.85 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, с, H-6); 8.28 (2H, д. д, $J = 8.0$, $J = 2.3$, H-2,6 Ph); 10.05 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.7 (CH₂); 113.5 (C); 118.6 (CH); 122.1 (к, $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF₃); 122.5 (CH); 123.2 (CH); 127.6 (CH); 128.2 (2CH Ph); 128.8 (C); 129.2 (CH); 129.5 (2CH Ph); 129.8 (CH); 130.0 (C); 132.0 (CH); 133.6 (C); 136.0 (C); 152.3 (к, $^2J_{\text{CF}} = 34.3$, CCF₃); 154.1 (COH); 160.5 (6-CH); 161.8 (C-2). Найдено, %: С 69.53; Н 3.90; N 7.29. C₂₂H₁₅F₃N₂O. Вычислено, %: С 69.47; Н 3.97; N 7.36.

5-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-2-(*n*-толил)-4-(трифторметил)пиримидин (3j). Выход 70%, бесцветные кристаллы, т. пл. 193–195 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3600–2800 (OH), 1632, 1609, 1585, 1516, 1439, 1416, 1393, 1358, 1335, 1292, 1269, 1246, 1204, 1165, 1138, 1092, 1069, 991, 806, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 4.50 (2H, с, CH₂); 7.25–7.29 (4H, м, H Ar); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.65 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.79–7.85 (2H, м, H Ar); 8.09 (1H, с, H-6); 8.16 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 10.03 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.6 (CH₃); 23.7 (CH₂); 113.6 (C); 118.6 (CH); 122.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF₃); 122.5 (CH); 123.2 (CH); 127.6 (CH); 128.2 (2CH); 128.8 (C); 129.2 (CH); 129.5 (C); 129.8 (CH); 130.1 (2CH); 133.4 (C); 133.6 (C); 142.0 (C); 152.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.3$, CCF₃); 154.1 (COH); 160.4 (6-CH); 161.9 (C-2). Найдено, %: С 69.94;

Н 4.29; N 7.16. C₂₃H₁₇F₃N₂O. Вычислено, %: С 70.04; Н 4.34; N 7.10.

2-(Адамантан-1-ил)-5-[(2-гидроксиафталин-1-ил)-метил]-4-(трифторметил)пиримидин (3k). Выход 71%, бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–2600 (OH), 2905, 2851 (CH Ad), 1632, 1585, 1543, 1516, 1435, 1393, 1358, 1335, 1315, 1288, 1265, 1246, 1196, 1180, 1134, 1088, 1061, 991, 899, 837, 802, 737, 679. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.77 (6H, уш. с, CH₂ Ad); 2.07 (6H, уш. с, CH₂ Ad); 2.10 (3H, уш. с, CH Ad); 4.56 (2H, с, CH₂); 6.71 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.13 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.35–7.45 (2H, м, H Ar); 7.58 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.70–7.74 (2H, м) и 7.97 (1H, с, OH, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.3 (CH₂); 28.5 (3CH Ad); 36.6 (3CH₂ Ad); 41.0 (C Ad); 41.2 (3CH₂ Ad); 114.1 (C); 117.1 (CH); 122.3 (CH); 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.5$, CF₃); 123.3 (CH); 127.3 (CH); 128.0 (C); 129.0 (CH); 129.2 (C); 129.4 (CH); 133.0 (C); 152.4 (COH); 153.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 34.3$, CCF₃); 159.0 (6-CH); 174.2 (C-2). Найдено, %: С 71.17; Н 5.77; N 6.30. C₂₆H₂₅F₃N₂O. Вычислено, %: С 71.22; Н 5.75; N 6.39.

Синтез 2-аминопиримидинов 3l–o (общая методика). К раствору 1 ммоль хромона **1** или **2** в 5 мл пиридина добавляют 0.36 г (2 ммоль) карбоната гуанидина и полученную смесь кипятят в течение 8 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают при перемешивании в 20 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией из MeOH (соединения **3l, m, o**) или EtOH (соединение **3n**).

5-(2-Гидрокси-4,5-диметилбензил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (3l). Выход 74%, бесцветные кристаллы, т. пл. 207–208 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3491, 3337, 3213, 3121 (NH₂, OH), 2928, 1643, 1593, 1558, 1489, 1458, 1431, 1412, 1327, 1281, 1238, 1219, 1130, 1092, 1072, 937, 856, 683. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.00 (3H, с, CH₃); 2.06 (3H, с, CH₃); 3.72 (2H, с, CH₂); 6.54 (1H, с) и 6.58 (1H, с, H-3,6); 7.05 (2H, с, NH₂); 8.14 (1H, с, H-6); 9.14 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 19.0 (CH₃); 19.7 (CH₃); 27.5 (CH₂); 116.8 (CH); 118.5 (C); 122.0 (к, $^1J_{\text{CF}} = 275.5$, CF₃); 122.7 (C); 126.6 (C); 131.1 (CH); 135.6 (C); 152.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$, CCF₃); 153.2 (COH); 162.3 (C-2); 163.6 (6-CH). Найдено, %: С 56.61; Н 4.70; N 14.08. C₁₄H₁₄F₃N₃O. Вычислено, %: С 56.56; Н 4.75; N 14.14.

5-[3-(Адамантан-1-ил)-2-гидрокси-5-метилбензил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (3m). Выход 86%, бесцветные кристаллы, т. пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3341, 3252, 3221 (NH₂, OH), 2905, 2878, 2847 (CH Ad), 1647, 1601, 1555, 1497, 1470, 1454, 1315, 1200, 1177, 1142, 941, 799, 687. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.99 (3H, с, CH₃); 2.08 (9H, уш. с, 3CH₂ Ad и 3CH Ad); 3.83 (2H, с, CH₂); 6.33 (1H, с) и 6.78 (1H, с, H-3,5); 7.08 (2H, с, NH₂); 8.01 (1H, с) и 8.05 (1H, с, OH, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.2 (CH₃); 28.3 (CH₂); 29.0 (3CH Ad); 36.9 (C Ad); 37.2 (3CH₂ Ad); 40.7 (3CH₂ Ad); 117.8 (C); 122.0 (к, $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF₃); 125.9 (CH); 127.5 (CH); 128.2 (C); 128.8 (C); 138.4 (C); 151.5 (COH); 152.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 33.4$, CCF₃); 162.5

(C-2); 163.6 (6-CH). Найдено, %: С 66.06; Н 6.34; N 9.99. $C_{23}H_{26}F_3N_3O$. Вычислено, %: С 66.17; Н 6.28; N 10.07.

5-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]пиримидин-2-амин (3п). Выход 46%, бесцветные кристаллы, т. пл. 245–247 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472, 3321 (NH_2), 3500–2300 (ОН), 1647, 1620, 1601, 1562, 1547, 1508, 1485, 1435, 1354, 1304, 1269, 1246, 1215, 1061, 991, 826, 752, 675. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.08 (2H, с, CH_2); 6.29 (2H, с, NH_2); 7.19–7.25 (2H, м, H Ar); 7.40 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.65 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.89 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.07 (2H, с, H-4,6); 9.76 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (CH_2); 118.0 (C); 118.6 (CH); 122.8 (C); 122.9 (CH); 123.2 (CH); 126.9 (CH); 128.5 (CH); 128.8 (C); 129.0 (CH); 133.4 (C); 153.0 (COH); 157.9 (4,6-CH); 162.7 (C-2). Найдено, %: С 71.75; Н 5.29; N 16.66. $C_{15}H_{13}N_3O$. Вычислено, %: С 71.70; Н 5.21; N 16.72.

5-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (3о). Выход 63%, бесцветные кристаллы, т. пл. 244–246 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3476, 3333, 3248, 3213 (NH_2 , ОН), 3059, 1647, 1597, 1558, 1512, 1493, 1435, 1358, 1323, 1269, 1231, 1177, 1138, 1092, 991, 941, 818, 802, 741, 687. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.24 (2H, с, CH_2); 7.03 (2H, с, NH_2); 7.23–7.28 (2H, м, H Ar); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.45 (1H, с, H-6); 7.57 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.76 (1H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.80 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 9.91 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.7 (CH_2); 114.5 (C); 117.9 (C); 118.6 (CH); 122.3 (к, $^1J_{CF} = 275.6$, CF_3); 122.6 (CH); 123.1 (CH); 127.4 (CH); 128.8 (C); 129.2 (CH); 129.4 (CH); 133.6 (C); 152.4 (к, $^2J_{CF} = 33.4$, CCF_3); 153.9 (COH); 161.0 (6-CH); 162.3 (C-2). Найдено, %: С 60.11; Н 3.83; N 13.08. $C_{16}H_{12}F_3N_3O$. Вычислено, %: С 60.19; Н 3.79; N 13.16.

1-{5-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}тиомочевина (3р). Смесь 0.2 г (0.7 ммоль) 2-трифторацетил-1H-бензо[*f*]хромена и 0.1 г (0.8 ммоль) амидинотиомочевины в 7 мл MeCN кипятят в течение 12 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeCN. Выход 0.10 г (39%), бесцветные кристаллы, т. пл. 272–274 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–2600 (ОН), 1620, 1578, 1528, 1439, 1412, 1354, 1335, 1265, 1211, 1184, 1130, 1065, 995, 814, 741, 683. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.39 (2H, с, CH_2); 7.24 (1H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.40 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.62 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.79 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.86 (1H, с, H-6); 9.16 (1H, уш. с),

9.70 (1H, уш. с), 10.00 (1H, с) и 10.93 (1H, с, ОН, NH , NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.2 (CH_2); 113.5 (C); 118.6 (CH); 121.6 (к, $^1J_{CF} = 275.6$, CF_3); 122.5 (CH); 123.3 (CH); 125.1 (C); 127.6 (CH); 128.8 (C); 129.2 (CH); 129.8 (CH); 133.6 (C); 152.1 (к, $^2J_{CF} = 34.3$, CCF_3); 154.0 (COH); 155.9 (C-2); 161.1 (6-CH); 181.2 (C=S). Найдено, %: С 54.04; Н 3.44; N 14.75; S 8.53. $C_{17}H_{13}F_3N_4OS$. Вычислено, %: С 53.96; Н 3.46; N 14.81; S 8.47.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках соглашения 14.574.21.0120 (уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57414X0120).

Список литературы

- (a) Parmar, V. S.; Tyagi, O. D.; Malhotra, A.; Singh, S. K.; Bisht, K. S.; Jain, R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 219. (b) Osyanin, V. A.; Borisov, D. D.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1590. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 1604.] (c) Forseth, R. R.; Fox, E. M.; Chung, D.; Howlett, B. J.; Keller, N. P.; Schroeder, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9678. (d) Hiltunen, L. H.; Laakso, I.; Chobot, V.; Hakala, K. S.; Weckman, A.; Valkonen, J. P. T. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3372.
- (a) Durrant, J. D.; Carlson, K. E.; Martin, T. A.; Offutt, T. L.; Mayne, C. G.; Katzenellenbogen, J. A.; Amaro, R. E. *J. Chem. Inf. Model* **2015**, *55*, 1953. (b) Rosowsky, A.; Forsch, R. A.; Sibley, C. H.; Inderlied, C. B.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1475. (c) Rotili, D.; Carafa, V.; Tarantino, D.; Botta, G.; Nebbioso, A.; Altucci, L.; Mai, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3659. (d) Kelly, T. A.; Proudfoot, J. R.; McNeil, D. W.; Patel, U. R.; David, E.; Hargrave, K. D.; Grob, P. M.; Cardozo, M.; Agarwal, A.; Adams, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4839.
- (a) Linsenmeier, A. M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6455. (b) Katritzky, A. R.; Belyakov, S. A.; Fang, Y.; Kiely, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8051. (c) Осянин, В. А. Дис. докт. хим. наук; Самара, 2014. [<http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/osyaninv.pdf>]
- (a) Fandrick, D. R.; Reinhardt, D.; Desrosiers, J.-N.; Sanyal, S.; Fandrick, K. R.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2834. (b) Seleem, M. A.; Disouky, A. M.; Mohammad, H.; Abdelghany, T. M.; Mancy, A. S.; Bayoumi, S. A.; Elshaffey, A.; El-Morsy, A.; Seleem, M. N.; Mayhoub, A. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4900.
- (a) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 711.] (b) Osyanin, V. A.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1528. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1663.] (c) René, L. *Synthesis* **1989**, 69.