

В. Л. Гейн*, И. В. Крылова^а, Е. П. Цыплякова, А. Р. Гайфуллина,
Л. И. Варкентин, М. И. Вахрин

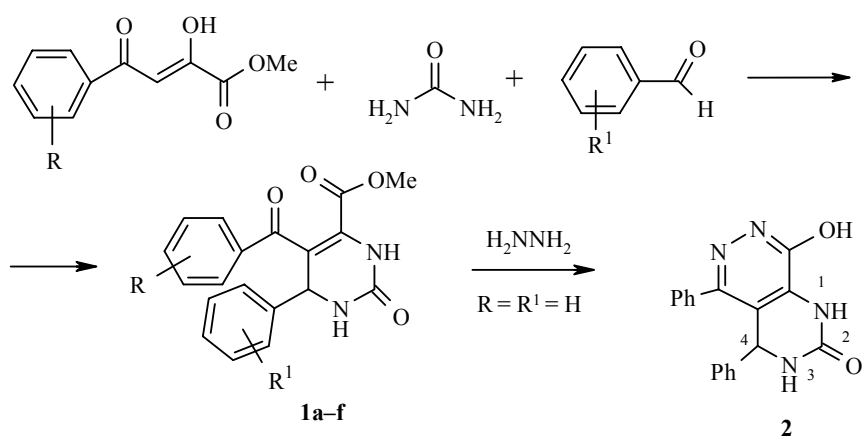
СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 6-АРИЛ-5-АРОИЛ-2-ОКСО-
1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с мочевиной и замещенными бензальдегидами синтезированы метиловые эфиры 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот. 8-Гидрокси-4,5-дифенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиридазин-2(1H)-он был синтезирован реакцией 5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-6-фенил-4-карбоксилата с гидразингидратом.

Ключевые слова: гидразингидрат, 8-гидрокси-4,5-дифенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиридазин-2(1H)-он, замещенные бензальдегиды, метиловые эфиры 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот, мочевины, эфиры ароилпировиноградных кислот.

Взаимодействие эфиров ацилуксусных кислот с мочевиной и замещенными бензальдегидами приводит к образованию тетрагидропиримидин-2-онов [1]. Однако взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью мочевины и ароматического альдегида не изучалось.

Мы установили, что при сплавлении метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и мочевины при 130–150 °С в течение 30 мин образуются метиловые эфиры 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот **1a–f**.



1 a–d R = H, **a** R¹ = H, **b** R¹ = 3-MeO, **c** R¹ = 3,4-(MeO)₂, **d** R¹ = 3-MeO, 4-OH, **e, f** R = Cl,
e R¹ = H, **f** R¹ = 3-MeO

Т а б л и ц а 1

Характеристики метиловых эфиров 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот 1a–f

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (из AcOH)	Выход, %
		С	N	H		
1a	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.79</u> 67.84	<u>8.27</u> 8.33	<u>4.96</u> 4.80	176–177	79
1b	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>69.48</u> 69.35	<u>8.17</u> 8.09	<u>5.32</u> 5.24	160–162	64
1c	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆	<u>64.02</u> 63.63	<u>7.14</u> 7.07	<u>4.99</u> 5.08	134–136	61
1d	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>62.91</u> 62.82	<u>7.24</u> 7.33	<u>4.59</u> 4.74	210–212	52
1e	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>62.01</u> 61.54	<u>7.32</u> 7.56	<u>4.12</u> 4.08	190–191	63
1f	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₂ O ₅	<u>64.01</u> 63.24	<u>7.54</u> 7.38	<u>4.57</u> 4.25	191–193	55

Полученные соединения **1a–f** представляют собой бесцветные или желтые кристаллические вещества, растворимые в обычных органических растворителях, нерастворимые в воде (табл. 1).

В ИК спектрах этих соединений присутствуют полосы поглощения валентных колебаний сложноэфирной карбонильной группы при 1720–1736, лактамной карбонильной группы при 1688–1720, кетонной карбонильной группы при 1640–1656 и связей N–H двух аминогрупп в положениях 1 и 3 пиримидинового кольца при 3208–3240 и 3304–3376 см⁻¹ (табл. 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1a–f** наблюдаются сигналы протонов метоксигруппы в области 3.15–3.28, группа сигналов ароматических протонов в области 6.50–7.60, сигналы протонов при атомах азота при 7.70–7.93 и 9.00–9.20, сигнал метинового протона в положении 4 пиримидинового кольца при 5.22–5.35, а также сигналы протонов метоксигрупп (для соединений **1b–d, f**) при 3.60–3.70 и группы OH (для соединения **1d**) при 8.80 м. д. (табл. 2).

Наличие β-дикарбонильной системы у метиловых эфиров 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот позволяет рассматривать соединения **1a–f** как удобные реагенты для получения конденсированных гетероциклических систем.

Действительно, при реакции 5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-6-фенил-4-карбоксилата (**1a**) с гидразингидратом при 170–180 °С образуется 8-гидрокси-4,5-дифенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиридазин-2(1H)-он (**2**) – бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в обычных органических растворителях, нерастворимое в воде. Дает вишневое окрашивание со спиртовым раствором FeCl₃.

Спектральные характеристики соединений Ia-f

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}				Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)					
	COOCH_3	CONH	C=O	NH	$A_{\text{г}}$, м	MeO, с	H-6, д	H-1, H-3, с	Другие протоны, с	
Ia	1720	1700	1640	3208, 3352	7.20–7.40 (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$)	3.17	5.34 ($J=2.7$)	7.93 9.32		
Ib	1730	1690	1645	3240, 3376	6.58–7.59 (9H, C_6H_5 , 3-MeOC $_6\text{H}_4$)	3.15	5.35 ($J=2.8$)	7.80 9.19	3.63 (3H, MeO)	
Ic	1735	1705	1650	3232, 3310	6.60–7.50 (8H, C_6H_5 , 3,4-(MeO) $_2$ C $_6\text{H}_3$)	3.18	5.28 ($J=2.7$)	7.75 9.11	3.60 (3H, MeO) 3.70 (3H, MeO)	
Id	1736	1720	1656	3230, 3304	6.50–7.50 (8H, C_6H_5 , 3-MeO-4-ONC $_6\text{H}_3$)	3.20	5.22 ($J=1.9$)	7.70 9.00	3.60 (3H, MeO) 8.80 (1H, OH)	
Ie	1728	1708	1640	3224, 3344	6.90–7.60 (9H, C_6H_5 , 4-ClC $_6\text{H}_4$)	3.21	5.28 ($J=1.9$)	7.80 9.15		
If	1730	1688	1644	3216, 3317	6.60–7.60 (8H, 4-ClC $_6\text{H}_4$, 3-MeOC $_6\text{H}_4$)	3.28	5.24 ($J=1.9$)	7.78 9.20	3.65 (3H, MeO)	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Фурье ЯМР BS-567A (100 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Метилловые эфиры 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот 1a–f (общая методика). Смесь 0.01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты, 0.01 моль мочевины и 0.01 моль ароматического альдегида сплавляют при 135–150 °С до прекращения выделения газов. Реакционную смесь обрабатывают этанолом, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из конц. АсОН.

8-Гидрокси-4,5-дифенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиридазин-2(1H)-он (2). Смесь 0.01 моль 5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-6-фенил-4-карбоксилата (**1a**) и 0.01 моль 98% гидразингидрата нагревают при 170–180 °С до прекращения выделения газов. Реакционную смесь обрабатывают этанолом, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси конц. АсОН и ДМФА. Выход 1.81 г (57%), т. пл. 295–297 °С (из смеси АсОН–ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (CONH), 3210 (1-NH), 3358 (3-NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.30 и 5.31 (1H, д, *J* = 3.3, H-4); 7.05 (10H, м, аром.); 7.83 (1H, с, H-1); 9.20 (1H, уш. с, H-3); 13.20 (1H, с, OH). Найдено, %: С 67.95, 67.94; Н 4.40, 4.33; N 17.69, 17.64. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.43; N 17.60.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ch. V. Reddy, M. Mahech, P. V. K. Raju, T. R. Babu, V. V. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2657 (2002).

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь 614990, Россия
e-mail: perm@pfa.ru
e-mail: geinv148@mail.ru

Поступило 05.06.2008

^aПермская государственная медицинская академия, Пермь 614000, Россия