

С. Терентьева¹, Д. Муцениец¹, В. Лусис^{1*}

ПОЛУЧЕНИЕ 6-НЕЗАМЕЩЁННЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1*H*)-ОНОВ И 2-(АРИЛАМИНО)ПИРИМИДИНОВ

Реакцией Биджинелли из метилпропиолата, а также из метилового эфира 3-диэтиламиноакриловой кислоты получен ряд новых 6-незамещённых 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов, которые последовательным окислением пиримидинового цикла, хлорированием 2-оксогруппы и замещением атома хлора на ароматический амин превращены в ранее неизвестные 2-(ариламино)пиримидины. Получены 2-оксо- и 2-(ариламино)пиримидин-5-карбоновые кислоты.

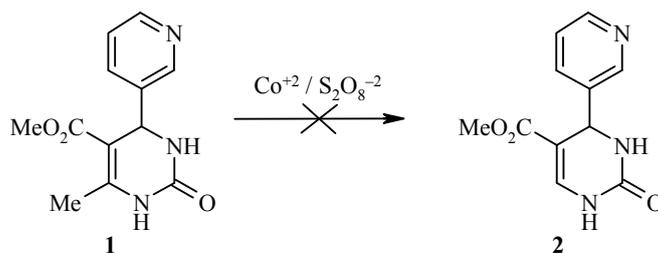
Ключевые слова: 2-(ариламино)пиримидины, 2-оксо-1,2-дигидропиримидины, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины, 2-хлорпиримидины, реакция Биджинелли.

Реакция Биджинелли – трёхкомпонентная циклоконденсация β-дикарбонильного соединения, альдегида и мочевины является общепризнанным инструментом получения полифункциональных 3,4-дигидропиримидинов [1–4]. Для получения пиримидинов определённой структуры изучались возможности варьирования всех трёх компонентов, однако наибольшее внимание уделялось расширению границ применения эквивалентов β-дикарбонильного компонента, в том числе использованию их винилогов, енаминонов, пропиоловой кислоты, её амида и эфиров [5–11].

Целью настоящей работы был поиск путей получения 6-незамещённых 2-(ариламино)пиримидинов на основе соединений Биджинелли. Упомянутые аминопроизводные 6-незамещённого пиримидина являются основным структурным блоком многих биологически активных соединений, в том числе ингибиторов тирозинкиназ, многие из которых содержат 4-(3-пиридилный) заместитель (иматиниб, WBZ-7, CPG-53716). Интерес представляют также 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы как ингибиторы моторных протеинов (монастрол и др.). С точки зрения ингибиторов тирозинкиназ, как потенциальные полупродукты особого внимания заслуживают 2-(5-иод-2-метилфениламино)пиримидины [12].

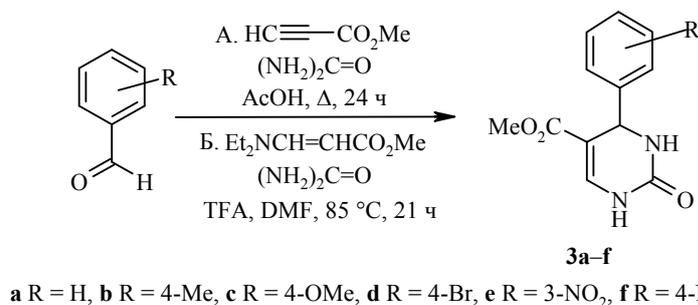
Наиболее перспективная, на первый взгляд, возможность получения 4-арил-6-незамещённых дигидропиримидинонов (или пиримидинонов) путём окислительного деметилирования легкодоступных 4-арил-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-онов $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ [13] оказалась непригодной для получения соединения **2** из соответствующего 4-(3-пиридил)пиримидина **1** (схема 1).

Схема 1



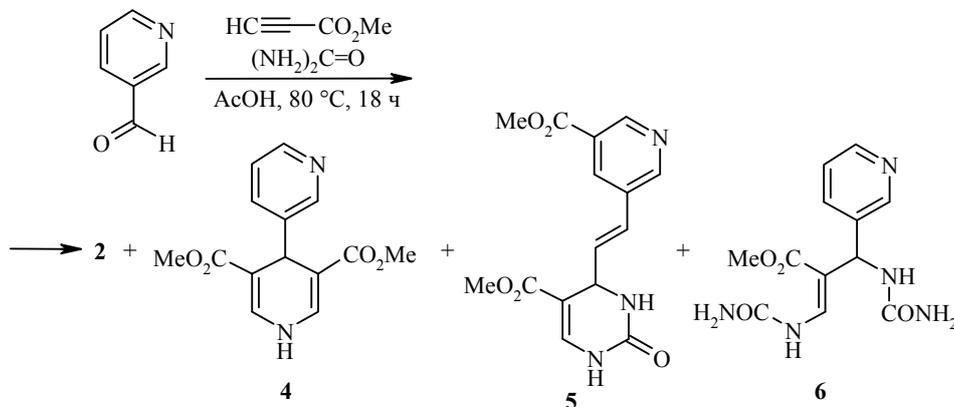
Использование в реакции Биджинелли соединений с активированной тройной связью – производных пропиоловой кислоты [10, 11] также может привести к получению 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, не имеющих заместителя в положении 6. Мы проводили реакцию метилпропиолата с ароматическими альдегидами и мочевиной в кипящей уксусной кислоте (Метод А) и получили метиловые эфиры 4-арил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот **3a–f** с умеренными выходами (48–73%) (схема 2).

Схема 2



Анализ реакционных смесей методом ЖХ/МС показал, что реакция протекает неоднозначно и образуются побочные продукты. Неоднозначное протекание подобных реакций отмечалось и ранее [11], когда одним из побочных продуктов реакции бензальдегида и *N*-метилмочевины с этилпропиолатом было производное 1,4-дигидропиридина. Это подтвердилось также выделением побочных продуктов при синтезе пиримидинона **2** из 3-пиридилкарбальдегида, мочевины и метилпропиолата (схема 3).

Схема 3



Возникновение дигидропиридина можно объяснить, предполагая, что мочевина в условиях реакции отщепляет аммиак, который с пропиолатом образует эфир β-аминоакриловой кислоты, а последний, взаимодействуя с ароматическим альдегидом, образует 1,4-дигидропиридин **4**. Аналогичное присоединение к тройной связи мочевины и последующее взаимодействие с альдегидом или имином, образованным из альдегида и мочевины, приводит к соединению **6** [14]. Механизм формирования пиримидинона **5** не ясен.

Структура соединений **5** и **6** установлена анализом данных двумерных гетероядерных корреляционных спектров ¹H–¹³C НМВС и ¹H–¹⁵N НМQC соответственно. Ключевые спин-спиновые взаимодействия в спектрах ЯМР полученных соединений, подтверждающие структуры, приведены на рис. 1.

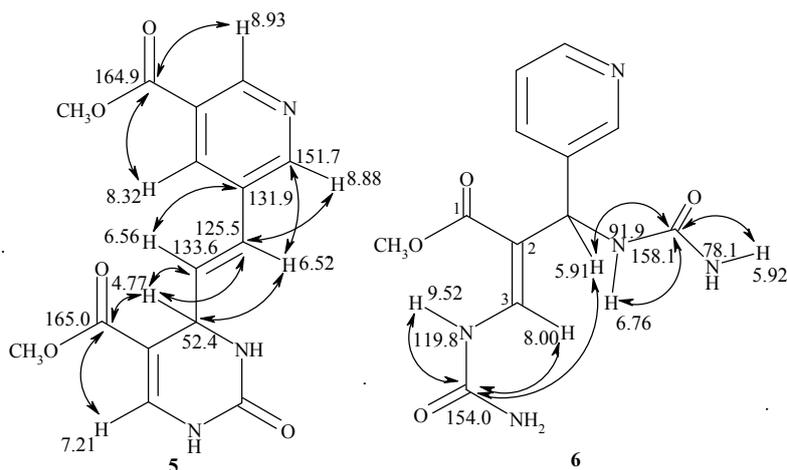
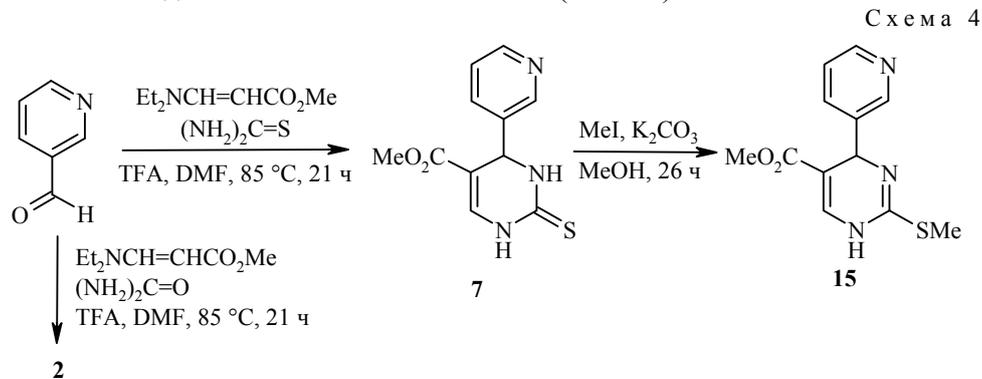


Рис 1. Основные корреляции (^1H - ^{13}C HMBC) и отнесение сигналов (химические сдвиги в м. д.) в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N соединений **5** и **6**

В спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **5** наблюдаются взаимодействия протона 4-CH пиримидинового кольца и протона Н-2 пиридинового кольца с атомами углерода винильного фрагмента, что позволило установить положение этого фрагмента в молекуле. В спектре ЯМР ^1H КССВ протонов пиридинового кольца составляют 1.7 Гц во всех случаях, что указывает на его 3,5-замещение. Положение эфирной группы в пиридиновом кольце подтвердили взаимодействия пиримидиновых протонов 4,6-CH с атомом углерода эфирной группы в спектре ^1H - ^{13}C HMBC.

Используя спектры ^1H - ^{15}N HMQC и ^1H - ^{13}C HMBC, найдены взаимодействия групп NH и NH₂ с соответствующими карбамидными атомами углерода в фрагментах 2-CHNH(CO)NH₂ и 3-NH(CO)NH₂ соединения **6**. Сигнал протонов группы NH₂ фрагмента 3-NH(CO)NH₂ в спектре ЯМР ^1H проявляется в виде уширенного синглета, поэтому невозможно было найти корреляцию данных протонов с атомом азота в спектре ^1H - ^{15}N HMQC.

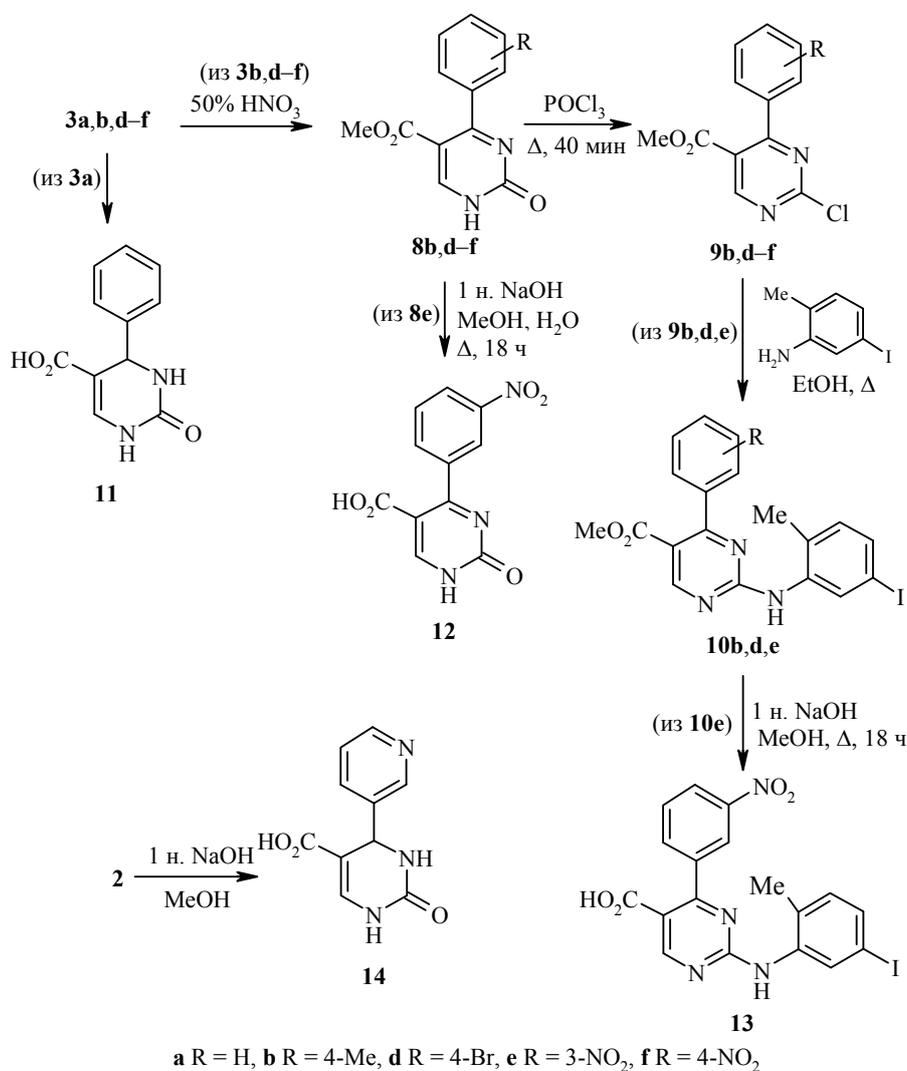
Эфиры 3,4-дигидропиримидинов **3a-f** (выходы 55–66%) также были получены конденсацией ароматического альдегида и мочевины с метил-3-диэтиламиноакрилатом, который ранее не использовался в реакции Биджинелли (схема 2, метод Б). Циклоконденсация проводилась в присутствии трифторуксусной кислоты в растворе ДМФА при температуре 85 °С. В таких же условиях из 3-пиридилкарбальдегида, метил-3-диэтиламиноакрилата и мочевины или тиомочевины были получены пиримидинон **2** и пиримидинтион **7** с выходами 76 и 50% соответственно (схема 4).



До сих пор нет хорошего препаративного метода окисления 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов до 1,2-дигидропроизводных, хотя изучалось множество различных окислительных систем (KMnO_4 , HNO_3 , DDQ, CAN, $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$, $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ и др.) [15–23]. Большинство окислителей или процессов окисления малопригодны на практике, так как окисление 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов протекает трудно [4, 23, 25]. Для классических соединений Биджинелли это объясняется чувствительностью метильной группы у атома С-6 и инертностью пиримидинового цикла к окислителям.

Мы получили пиримидиноны **8b,d-f** окислением 2-оксотетрагидропроизводных **3b,d-f** 50% азотной кислотой при комнатной температуре или кратковременным нагреванием (45–90 °С) (схема 5). При таких условиях не наблюдалось образования каких-либо побочных продуктов, отмеченных ранее [25, 26]. Однако нам не удалось получить соответствующие продукты окисления 4-(3-пиридил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов **2** и **7** как при обработке 50% HNO_3 , так и используя другие окислители, например KMnO_4 , HNO_3 , DDQ, CAN, $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$, $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ в случае пиримидинона **2** и DDQ, хлоранил в случае пиримидинтиона **7**.

Схема 5



2-Хлорпроизводные пириимидина **9b,d-f** были получены кипячением пириимидинонов **8b,d-f** с POCl_3 (схема 5).

Известно [27–29], что замещение галогена 2-хлорпириимидинов в реакции с ароматическими аминами осуществляется как в присутствии основания, так и в отсутствие такового. Мы убедились, что реакция соединений **9b,d,e** с 5-иод-2-метиланилином в абсолютном этаноле протекает довольно медленно, и полная конверсия не достигается даже при кипячении в течение 48 ч (схема 5). Методом ЖХ/МС установлено, что в ходе реакции происходит также замещение хлора на этоксигруппу (соответствующие продукты не выделялись). Возможно, это является причиной весьма умеренных выходов (32–70%) полученных ариламинопириимидинов **10b,d,e**. Пока нами ещё не исследовалось применение пириимидинов **10b,d,e** в реакциях замещения иода на какую-либо функциональную группу, однако известно арирование 4-(4-метилпиперазин-1-ил)метилбензамида 2-(5-иод-2-метилфенил)-4-пиридилпириимидином, приводящее к образованию иматиниба [12].

Гидролизом сложных эфиров пириимидинкарбоновых кислот **2**, **3a**, **8e**, **10e**, образовавшихся на различных стадиях процесса, получают соответствующие кислоты **11–14**, которые способны декарбоксилироваться или давать производные кислот (схема 5).

Для введения арильного заместителя в положение 2 пириимидинового кольца иногда применяют серосодержащие пириимидины, чаще всего 2-метилсульфонилпроизводные, из-за того, что группа SO_2Me характеризуется как легко уходящая и легко получаемая окислением 2-метилсульфаниловой группы [8, 30, 31]. Совсем недавно стал известен первый пример непосредственного окислительного сочетания 4-арил-3,4-дигидропириимидин-2(1*H*)-тионов со вторичными аминами, приводящий к образованию новых связей C–N или S–N, следовательно к 2-аминопроизводным или 2-аминсульфанилпроизводным пириимидина [32].

Метилированием пириимидинтиона **7** нами получено его метилпроизводное **15** (схема 4), для которого с помощью рентгенструктурного анализа установлена структура метил-2-метилсульфанил-4-(пиридин-3-ил)-1,4-дигидропириимидин-5-карбоксилата (рис. 2).

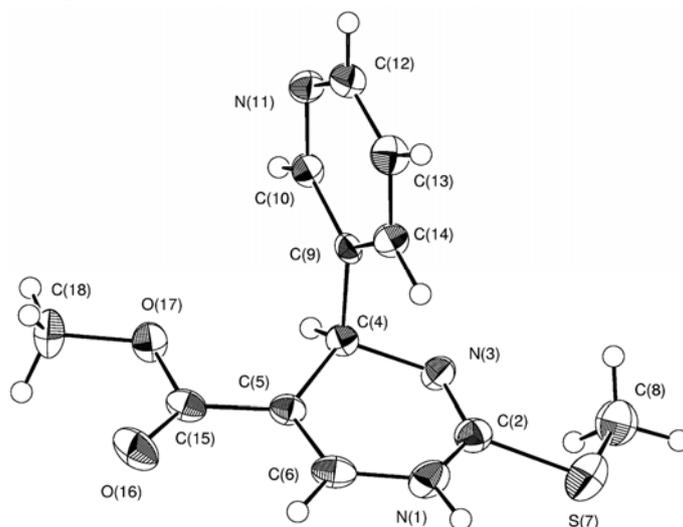


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **15** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Дигидропиримидиновый цикл характеризуется конформацией "уплощённая ванна": выходы атомов N(1) и C(4) из плоскости атомов C(2), N(3), C(5) и C(6) составляют лишь 0.160(4) и 0.275(4) Å соответственно. Пиридиновое кольцо практически перпендикулярно дигидропиримидиновому циклу: двугранный угол между средними плоскостями дигидропиримидинового и пиридинового циклов равен 88.0°.

В кристаллической структуре обнаружена довольно сильная межмолекулярная водородная связь NH...N между группой NH и атомом азота пиридинового кольца, длина которой составляет 2.884(4) Å (H...N = 1.97 Å, угол N–H...N 176°).

Известно, что в реакции 2-метилсульфанилпиримидинов с ариламинами замещение метилсульфанильной группы на ариламиногруппу протекает в присутствии кислых или основных катализаторов, а также без катализатора в высококипящих растворителях [8, 33, 34]. Наши попытки провести реакции 1,4-дигидропиримидина **15** с 5-иод-2-метиланилином в различных условиях (кипячение в диоксане, диметилацетамиде, ДМФА и MeOH без катализатора, кипячение в диоксане, диметилацетамиде и MeOH в присутствии каталитического количества HCl или метансульфоновой кислоты) не увенчались успехом. Только при проведении эксперимента в диоксане, диметилацетамиде и MeOH без катализатора были обнаружены следы (ЖХ/МС) метилового эфира 2-(5-иод-2-метилфениламино)-4-(3-пиридил)пиримидин-5-карбоновой кислоты.

Таким образом, нами показано, что метиловые эфиры пропиоловой и 3-диэтиламиноакриловой кислот могут быть удобными исходными соединениями в синтезе 6-незамещённых 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов в реакции Биджинелли. Полученные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны последовательным окислением пиримидинового цикла, хлорированием 2-оксогруппы и замещением атома хлора на ароматический амин превращены в ранее неизвестные 2-(5-иод-2-метиламино)пиримидины. Гидролизом сложных эфиров 2-оксо- и 2-(ариламино)пиримидинов получены соответствующие карбоновые кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian 600 MR (600 или 125 МГц соответственно) – соединения **12** (спектры ЯМР ^1H и ^{13}C) и **13** (спектр ЯМР ^{13}C), или на приборе Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) – остальные соединения. Спектры ЯМР ^{15}N записаны на приборе Varian 600 MR (60 МГц). Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (δ 7.26 м. д. для ядер ^1H в CDCl_3 , 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.52 м. д. для ядер ^{13}C в DMCO-d_6 , 5.84 м. д. для ядер ^1H в CD_3OD и 4.79 м. д. для ядер ^1H в D_2O). Масс-спектры низкого разрешения зарегистрированы на жидкостном хромато-масс-спектрометре Acquity UPLC системы Waters Micromass Q-TOF, хроматографическая колонка Waters XBridge C18 (3.5 мкм, 2.1×50 мм), градиентное элюирование MeCN–HCOOH (0.1%) в воде, положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent UPLC (Agilent 6230 TOF LC/MS), хроматографическая колонка Extend C18 (2.1×50 мм, 1.8 мкм), градиентное элюирование MeCN–HCOOH (0.1%) в воде, положительная ионизация электрораспылением. Элементный анализ соединений проведён на приборе EA 1106 (Carlo Erba Instruments). Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Чистоту полученных соединений определяли ТСХ (Merck). Реагенты и растворители приобретены у фирмы Acros и Alfa

Aesar и использованы без дополнительной очистки. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Silica gel 60 (35–70 μm).

Метил-3-диэтиламиноакрилат синтезирован по методике [35].

Метил-6-метил-2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (1). Смесь 6.5 мл (0.06 моль) метилацетоацетата, 5.6 мл (0.06 моль) пиридин-3-карбальдегида и 3.6 г (0.06 моль) мочевины в присутствии HCl (добавляют через каждые 24 ч по 0.1 мл) кипятят в 60 мл MeOH в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 5.9 г (40%). Т. пл. 235–238 °С (т. пл. 236–238 °С (EtOH) [36]).

Метил-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилаты 3a–f (общая методика). А. Смесь 1.0 мл (0.01 моль) метилового эфира пропиоловой кислоты, 1.80 г (0.03 моль) мочевины, 0.01 моль соответствующего альдегида в 20 мл уксусной кислоты кипятят в течение 24 ч. Ход реакции контролируют ЖХ/МС. Реакционный раствор охлаждают и упаривают в вакууме до сухого остатка. Остаток перекристаллизовывают.

Б. К смеси 1.00 г (6.4 ммоль) метилового эфира 3-диэтиламиноакриловой кислоты, 0.40 г (6.7 ммоль) мочевины, 6.4 ммоль соответствующего альдегида в 10 мл ДМФА добавляют 0.24 мл (3.1 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при перемешивании в течение 21 ч при 85 °С, затем упаривают, полученное масло растирают 5 мл EtOH. Образовавшийся осадок фильтруют и перекристаллизовывают в случае соединений **2**, **3a,e** и **7** или очищают хроматографией (размер колонки $\varnothing 2.5 \times 40$ см, элюэнт EtOAc, собирают 2-ю фракцию (~100 мл), контроль ТСХ) с последующей перекристаллизацией.

Метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3a). Выход 1.5 г (64%, метод А), 0.8 г (55%, метод Б). Т. пл. 247–249 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.54 (3H, с, CO_2CH_3); 5.12 (1H, д, $J = 3.0$, 4-CH); 7.23–7.36 (6H, м, 6-CH, H Ph); 7.69 (1H, т, $J = 3.0$, 3-NH), 9.20 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 3.0$, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 51.0; 53.9; 102.7; 126.3; 127.5; 128.4; 136.7; 144.2; 151.6; 165.1. Найдено, %: С 62.00; Н 5.17; N 12.04. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.06; Н 5.21; N 12.06.

Метил-4-(4-метилфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Выход 1.5 г (60%, метод А), 0.91 г (59%, метод Б). Т. пл. 213–215 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 3.54 (3H, с, CO_2CH_3); 5.07 (1H, д, $J = 3.0$, 4-CH); 7.11 (4H, с, H Ar); 7.26 (1H, д, $J = 5.9$, 6-CH); 7.64 (1H, т, $J = 3.0$, 3-NH); 9.17 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 3.0$, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.6; 50.9; 53.5; 102.8; 126.2; 128.9; 136.5; 136.6; 141.3; 151.5; 165.0. Найдено, %: С 63.19; Н 5.67; N 11.32. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.40; Н 5.73; N 11.38.

Метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Выход 1.4 г (53%, метод А), 0.91 г (56%, метод Б). Т. пл. 198–199 °С (2-PrOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.51 (3H, с, OCH_3); 3.69 (3H, с, CO_2CH_3); 5.03 (1H, д, $J = 2.8$, 4-CH); 6.85 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 Ar); 7.13 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6 Ar); 7.23 (1H, д, $J = 6.0$, 6-CH); 7.59 (1H, т, $J = 2.8$, 3-NH); 9.12 (1H, д, д, $J = 6.0$, $J = 2.8$, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 50.9; 53.2; 55.0; 102.9; 113.7; 127.4; 131.0; 136.3; 151.4; 158.5; 165.0. Найдено, %: С 59.23; Н 5.34; N 10.48. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.54; Н 5.38; N 10.68.

Метил-4-(4-бромфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Выход 1.6 г (48%, метод А), 1.2 г (61%, метод Б). Т. пл. 231–233 °С (2-PrOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.51 (3H, с, CO_2CH_3); 5.08 (1H, д, $J = 2.9$, 4-CH); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ar); 7.26 (1H, д, $J = 6.0$, 6-CH); 7.50 (2H, д, $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.69 (1H, т, $J = 2.9$, 3-NH); 9.22 (1H, д, д, $J = 6.0$, $J = 2.9$, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 51.0; 53.5; 102.1; 120.5; 128.6; 131.3; 136.9; 143.5; 151.2; 164.9. Найдено, %: С 46.10; Н 3.58; N 8.94. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 46.32; Н 3.56; N 9.00.

Метил-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3e). Выход 2.0 г (73%, метод А), 1.1 г (66%, метод Б). Т. пл. 267–269 °С (2-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.56 (3H, с, CO₂CH₃); 5.32 (1H, д, J = 2.8, 4-CH); 7.36 (1H, д, J = 6.0, 6-CH); 7.67 (1H, т, J = 7.9, H-5 Ar); 7.73 (1H, д. т, J = 7.9, J = 1.2, H-6 Ar); 7.85 (1H, т, J = 2.8, 3-NH); 8.09 (1H, д. д, J = 2.3, J = 1.2, H-2 Ar); 8.15 (1H, д. д. д, J = 7.9, J = 2.3, J = 1.2, H-4 Ar); 9.38 (1H, д. д, J = 6.0, J = 2.8, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.1; 53.5; 101.6; 121.0; 122.5; 130.2; 133.2; 137.5; 146.2; 147.7; 151.1; 164.9. Найдено, %: С 51.97; Н 4.06; N 15.10. С₁₂H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: С 51.99; Н 4.00; N 15.16.

Метил-4-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (3f). Выход 1.4 г (54%, метод А), 1.0 г (59%, метод Б). Т. пл. 238–240 °С (2-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.55 (3H, с, CO₂CH₃); 5.28 (1H, д, J = 2.9, 4-CH); 7.34 (1H, д, J = 5.9, 6-CH); 7.54 (2H, д, J = 8.8, H-2,6 Ar); 7.84 (1H, т, J = 2.9, 3-NH); 8.22 (2H, д, J = 8.8, H-3,5 Ar); 9.37 (1H, д. д, J = 5.9, J = 2.9, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.1; 53.5; 101.5; 123.8; 127.8; 137.4; 146.8; 151.1; 151.2; 164.9. Найдено, %: С 52.08; Н 3.99; N 14.90. С₁₂H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: С 51.99; Н 4.00; N 15.16.

Метил-2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (2) получают из метил-3-диэтиламиноакрилата, мочевины и 3-пиридилкарбальдегида по методу Б. Выход 1.1 г (76%). Т. пл. 227–229 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.55 (3H, с, CO₂CH₃); 5.20 (1H, д, J = 2.8, 4-CH); 7.33 (1H, д, J = 5.8, 6-CH); 7.38 (1H, д. д, J = 7.9, J = 4.9, H-5 Py); 7.64 (1H, д. т, J = 7.9, J = 2.0, H-6 Py); 7.75 (1H, т, J = 2.8, 3-NH); 8.44–8.50 (2H, м, H-2,4 Py); 9.31 (1H, д. д, J = 5.8, J = 2.8, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.1; 52.0; 101.7; 123.9; 134.1; 137.3; 139.5; 147.9; 148.7; 151.2; 164.9. Найдено, %: С 56.52; Н 4.78; N 17.66. С₁₁H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 56.65; Н 4.75; N 18.02.

Метил-4-(3-пиридил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (7) получают из метил-3-диэтиламиноакрилата, тиомочевины и 3-пиридилкарбальдегида по методу Б. Выход 0.8 г (50%). Т. пл. 246–248 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.58 (3H, с, CO₂CH₃); 5.23 (1H, д, J = 3.0, 4-CH); 7.19 (1H, д, J = 5.6, 6-CH); 7.41 (1H, д. д, J = 7.8, J = 4.8, H-5 Py); 7.62 (1H, д. т, J = 7.8, J = 1.9, H-6 Py); 8.46 (1H, д, J = 1.9, H-2 Py); 8.51 (1H, д. д, J = 4.9, J = 1.9, H-4 Py); 9.64 (1H, уш. с, 3-NH); 10.50 (1H, д, J = 5.6, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.3; 51.8; 103.4; 123.9; 133.4; 134.2; 138.2; 147.9; 149.0; 164.6; 174.1. Найдено, %: С 52.57; Н 4.69; N 16.45. С₁₁H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.45; N 16.86.

Взаимодействие метилпропиолата с мочевиной и пиридин-3-карбальдегидом. Смесь 2.0 мл (0.02 моль) метилпропиолата, 1.9 мл (0.02 моль) 3-пиридинкарбальдегида и 3.60 г (0.06 моль) мочевины нагревают в 20 мл уксусной кислоты при температуре 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают на смесь 20 г Na₂CO₃ с 50 г льда, выпавшее масло отделяют, растворяют в 100 мл CH₂Cl₂, сушат над Na₂SO₄, упаривают до сухого остатка и хроматографируют (размер колонки 2.5×60 см, элюент CH₂Cl₂–MeOH, 20:1, контроль ТСХ). Выделяют следующие соединения: **4** (первая фракция, объём 10 мл), **5** (вторая фракция, объём 30 мл), **2** (третья фракция, объём 30 мл, выход 0.6 г (13%)) и **6** (четвертая фракция, объём 40 мл).

Диметил-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3',5'-дикарбоксилат (4). Выход 0.03 г (1%). Т. пл. 237–239 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 3.63 (6H, с, 2CO₂CH₃); 4.93 (1H, с, 4'-CH); 6.96–7.03 (1H, м, 1'-NH); 7.19 (1H, д. д, J = 7.7, J = 4.7, H-5); 7.38 (2H, д, J = 5.4, 2',6'-CH); 7.67 (1H, д. д. д, J = 7.7, J = 2.0, J = 1.8, H-6); 8.39 (1H, д. д, J = 4.7, J = 1.8, H-4); 8.56 (1H, д, J = 2.0, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 34.8; 50.9; 104.6; 123.4; 134.9; 135.4; 142.1; 147.3; 148.6; 166.4. Найдено, %: С 61.07; Н 5.17; N 10.00. С₁₄H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С 61.31; Н 5.14; N 10.21.

Метил-4-[2-(5-метоксикарбонилпиридин-3-ил)винил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (5). Выход 0.04 г (2%). Т. пл. 114–116 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, PyCO_2CH_3); 3.95 (3H, с, $5\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 5.05 (1H, д, д, $J = 6.0, J = 2.5$, 4-CH); 5.20–5.25 (1H, м, 3-NH); 6.42 (1H, д, д, $J = 16.2, J = 6.0$, CH=); 6.60 (1H, д, $J = 16.2$, PyCH=); 6.80 (1H, д, $J = 5.8$, 1-NH); 7.28 (1H, д, $J = 5.8$, 6-CH); 8.28 (1H, т, $J = 1.7$, Н-6 Py); 8.72 (1H, д, $J = 1.7$, Н-2 Py); 9.06 (1H, д, $J = 1.7$, Н-4 Py). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.61 (3H, с, PyCO_2CH_3); 3.89 (3H, с, $5\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 4.77 (1H, д, д, $J = 4.1, J = 3.3$, 4-CH); 6.45–6.53 (2H, м, CH=CH); 7.21 (1H, д, $J = 5.8$, 6-CH); 7.57 (1H, уш. с, 3-NH); 8.32 (1H, т, $J = 1.9$, Н-6 Py); 8.88 (1H, д, $J = 1.9$, Н-2 Py); 8.93 (1H, д, $J = 1.9$, Н-4 Py); 9.18 (1H, д, $J = 5.8$, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 51.1 (PyCO_2CH_3); 51.7 ($5\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 52.4 (C-4); 100.6 (C-5); 124.3 (C-5 Py); 125.5 (PyCH=); 131.9 (C-3 Py); 133.3 (C-4 Py); 133.6 (PyCH=CH); 137.0 (C-6); 148.5 (C-6 Py); 151.7 (C-2 Py); 151.8 (C-2); 164.9 (PyCOOCH_3); 165.0 (5-COOCH_3). Найдено, m/z : 318.1083 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 318.1084.

Метил-3-[(аминокарбонил)амино]-3-[(аминокарбонил)амино](пиридин-3-ил)-метил}акрилат (6). Выход 0.10 г (6%). Т. пл. 186–188 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.57 (3H, с, CH_3); 5.91 (1H, д, $J = 9.0$, 2-CHNH(CO)NH $_2$); 5.92 (2H, с, 2-CHNH(CO)NH $_2$); 6.58 (2H, уш. с, 3-NH(CO)NH $_2$); 6.76 (1H, д, $J = 9.0$, 2-CHNH(CO)NH $_2$); 7.32 (1H, д, д, $J = 7.9, J = 4.7$, Н-5 Py); 7.57 (1H, д, $J = 7.9$, Н-6 Py); 8.00 (1H, д, $J = 12.5$, 3-CH); 8.40 (1H, д, д, $J = 4.7, J = 1.2$, Н-4 Py); 8.43 (1H, д, $J = 1.2$, Н-2 Py); 9.52 (1H, д, $J = 12.5$, 3-NH(CO)NH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 46.4 (2-CHNH(CO)NH $_2$); 51.0 (CH_3); 105.7 (C-2); 123.1 (C-5 Py); 133.3 (C-6 Py); 136.7 (C-3); 138.2 (C-1 Py); 147.3 (C-4 Py); 147.5 (C-2 Py); 154.0 (3-NH(CO)NH $_2$); 158.1 (2-CHNH(CO)NH $_2$); 167.1 (C-1). Спектр ЯМР ^{15}N (DMCO-d_6), δ , м. д.: 78.1 (2-CHNH(CO)NH $_2$); 91.9 (2-CHNH(CO)NH $_2$); 119.8 (3-NH(CO)NH $_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 234 $[\text{M}-\text{NH}_2\text{CONH}_2]^+$ (83). Найдено, m/z : 294.1203 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 294.1197.

Метил-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилаты 8b,d-f (общая методика). Суспензию 2.38 ммоль тетрагидропиримидина **3b,d-f** в 5 мл 50% азотной кислоты перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре и в течение 15 мин нагревают (при 25 °С в случае соединения **3b**, 45–50 °С в случае соединения **3e,f**, 90 °С в случае соединения **3d**). Реакция протекает с выделением окиси азота. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором NaOH (приготовлен из 2.0 г (0.05 моль) NaOH и 5 мл воды) до выпадения осадка (pH 6–7). Образовавшийся осадок фильтруют и промывают минимальным количеством воды (3 мл) и перекристаллизовывают.

Метил-4-(4-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (8b). Выход 0.54 г (93%). Т. пл. 204–206 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH_3); 3.61 (3H, с, CO_2CH_3); 7.26 (2H, д, $J = 8.2$, Н-3,5 Ar); 7.38 (2H, д, $J = 8.2$, Н-2,6 Ar); 8.59 (1H, с, 6-CH); 12.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 21.0; 51.7; 107.0; 128.4; 128.5; 133.2; 140.3; 155.3; 155.4; 164.4; 170.2. Найдено, %: С 64.00; Н 4.93; N 11.41. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.93; Н 4.95; N 11.47.

Метил-4-(4-бромфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (8d). Выход 0.6 г (82%). Т. пл. 216–218 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.62 (3H, с, CO_2CH_3); 7.43 (2H, д, $J = 8.5$, Н-2,6 Ar); 7.65 (2H, д, $J = 8.5$, Н-3,5 Ar); 8.57 (1H, уш. с, 6-CH); 12.65 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 51.7; 106.7; 123.7; 130.3; 130.7; 136.2; 152.0; 155.0; 163.8; 171.9. Найдено, %: С 46.26; Н 2.80; N 8.98. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 46.63; Н 2.93; N 9.06.

Метил-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (8e). Выход 0.50 г (76%). Т. пл. 224–226 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.

(*J*, Гц): 3.54 (3H, с, CO₂CH₃); 7.66 (1H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 7.7, H-5 Ar); 7.83 (1H, д. д. д, *J* = 7.7, *J* = 1.4, *J* = 1.0, H-6 Ar); 8.21 (1H, д. д, *J* = 1.9, *J* = 1.4, H-2 Ar); 8.26 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 1.9, *J* = 1.0, H-4 Ar); 8.65 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.7; 106.6; 123.0; 124.4; 129.3; 134.8; 138.8; 147.06; 154.9; 155.0; 163.5; 170.0. Найдено, %: C 52.47; H 3.29; N 14.82. C₁₂H₉N₃O₅. Вычислено, %: C 52.37; H 3.30; N 15.27.

Метил-4-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (8f). Выход 0.6 г (92%). Т. пл. 223–225 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.60 (3H, с, CO₂CH₃); 7.72 (2H, д, *J* = 8.8, H-2,6 Ar); 8.28 (2H, д, *J* = 8.8, H-3,5 Ar); 8.65 (1H, уш. с, 6-CH); 12.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.7; 106.7; 122.8; 129.5; 144.0; 147.9; 152.7; 154.7; 163.4; 171.5. Найдено, %: C 52.15; H 3.19; N 15.19. C₁₂H₉N₃O₅. Вычислено, %: C 52.37; H 3.30; N 15.27.

Метил-4-арил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилаты 9b,d-f (общая методика). Раствор 1.6 ммоль 2-оксопиримидина **8b,d-f** в 5 мл POCl₃ кипятят в течение 40 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают в вакууме. Полученный остаток растворяют в 10 мл EtOAc, раствор промывают 7 мл насыщенного раствора NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄ и упаривают до сухого остатка. Остаток перекристаллизовывают.

Метил-4-(4-метилфенил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (9b). Выход 0.36 г (84%). Т. пл. 119–120 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH₃); 3.76 (3H, с, CO₂CH₃); 7.34 (2H, д, *J* = 8.0, H-3,5 Ar); 7.53 (2H, д, *J* = 8.0, H-2,6 Ar); 9.04 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 20.9; 52.8; 123.0; 128.8; 129.0; 132.5; 141.2; 161.0; 161.1; 165.4; 167.0. Найдено, %: C 59.33; H 4.31; N 10.52. C₁₃H₁₁ClN₂O₂. Вычислено, %: C 59.44; H 4.22; N 10.66.

Метил-4-(4-бромфенил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (9d). Выход 0.43 г (82%). Т. пл. 150–152 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.37 (3H, с, CO₂CH₃); 7.57 (2H, д, *J* = 8.7, H-2,6 Ar); 7.74 (2H, д, *J* = 8.7, H-3,5 Ar); 9.12 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 52.9; 122.9; 124.8; 131.0; 131.5; 134.8; 161.2; 161.8; 164.9; 166.6. Найдено, %: C 43.85; H 2.41; N 8.33. C₁₂H₈BrClN₂O₂. Вычислено, %: C 44.00; H 2.46; N 8.55.

Метил-4-(3-нитрофенил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (9e). Выход 0.23 г (50%). Т. пл. 174–175 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.76 (3H, с, CO₂CH₃); 7.82 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.7, H-5 Ar); 8.05 (1H, д. д. д, *J* = 7.7, *J* = 1.5, *J* = 1.0, H-6 Ar); 8.42 (1H, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 2.3, *J* = 1.0, H-4 Ar); 8.46 (1H, д. д, *J* = 2.3, *J* = 1.5, H-2 Ar); 9.23 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 52.9; 122.8; 123.6; 125.1; 129.9; 135.4; 137.3; 147.4; 161.3; 162.1; 164.1; 165.9. Найдено, %: C 49.09; H 2.64; N 14.30. C₁₂H₈ClN₃O₄. Вычислено, %: C 49.08; H 2.75; N 14.31.

Метил-4-(4-нитрофенил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (9f). Выход 0.41 г (87%). Т. пл. 155–157 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.83 (3H, с, CO₂CH₃); 7.77 (2H, д, *J* = 8.9, H-2,6 Ar); 8.34 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5 Ar); 9.12 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 52.3; 123.0; 123.3; 130.3; 141.9; 148.4; 161.3; 162.0; 164.1; 166.3. Найдено, %: C 49.19; H 2.84; N 14.18. C₁₂H₈ClN₃O₄. Вычислено, %: C 49.08; H 2.75; N 14.31.

Метил-4-арил-2-(5-иод-2-метилфениламино)пиримидин-5-карбоксилаты 10b,d,e (общая методика). Смесь 0.68 ммоль хлорзамещенного пиримидина **9b,d,e** и 0.24 г (1.0 ммоль) 5-иод-2-метилфениламина в 20 мл безводного этанола кипятят в течение 48 ч в случае соединений **10e,d** или в течение 96 ч в случае соединения **10b**. Ход реакции контролируют ЖХ/МС. Осадок, образовавшийся при охлаждении реакционного раствора, фильтруют, промывают соответствующим спиртом и перекристаллизовывают в случае соединений **10b,d** из MeOH, в случае соединения **10e** из EtOH.

Метил-2-(5-иод-2-метилфениламино)-4-(4-метилфенил)пиримидин-5-карбоксилат (10b). Выход 0.10 г (32%). Т. пл. 146–147 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆),

δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, 2-CH₃-5-IC₆H₃); 2.36 (3H, с, 4-CH₃C₆H₄); 3.65 (3H, с, CO₂CH₃); 7.05 (1H, д, J = 8.0, H-3 2-Ме-5-IC₆H₃); 7.25 (2H, д, J = 8.3, 4-МеC₆H₄); 7.41 (2H, д, J = 8.3, 4-МеC₆H₄); 7.44 (1H, д, J = 8.0, J = 1.7, H-4 2-Ме-5-IC₆H₃); 7.90 (1H, уш. с, H-6 MeIC₆H₃); 8.77 (1H, с, H-6); 9.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 17.6; 20.9; 51.7; 90.1; 113.8; 128.4; 128.5; 132.2; 132.4; 133.4; 133.7; 134.9; 138.5; 139.5; 160.6; 160.7; 166.0; 166.9. Найдено, %: С 52.07; Н 3.95; N 8.91. C₂₀H₁₈IN₃O₂. Вычислено, %: С 52.30; Н 3.95; N 9.15.

Метил-4-(4-бромфенил)-2-(5-иод-2-метилфениламино)пиримидин-5-карбоксилат (10d). Выход 0.14 г (39%). Т. пл. 117–119 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, 2-CH₃-5-IC₆H₃); 3.65 (3H, с, CO₂CH₃); 7.05 (1H, д, J = 8.3, H-3 2-Ме-5-IC₆H₃); 7.43–7.47 (3H, м, H-2,6 4-BrC₆H₄); H-4 2-Ме-5-IC₆H₃); 7.64 (2H, д, J = 8.3, H-3,5 4-BrC₆H₄); 7.84 (1H, уш. с, H-6 2-Ме-5-IC₆H₃); 8.83 (1H, с, H-6); 9.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 17.7; 51.9; 90.3; 113.6; 123.3; 130.7; 130.8; 132.4; 132.8; 134.0; 137.3; 138.5; 160.8; 161.3; 161.3; 165.4; 166.6. Найдено, m/z : 523.9437 [M+H (Br⁷⁹)]⁺. C₁₉H₁₆BrIN₃O₂. Вычислено, m/z : 523.9465.

Метил-2-(5-иод-2-метилфениламино)-4-(3-нитрофенил)пиримидин-5-карбоксилат (10e). Выход 0.23 г (70%). Т. пл. 152–154 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH₃IC₆H₃); 3.62 (3H, с, CO₂CH₃); 7.02 (1H, д, J = 7.9, H-3 CH₃IC₆H₃); 7.42 (1H, д, J = 7.9, J = 1.6, H-4, CH₃IC₆H₃); 7.70 (1H, т, J = 8.0, H-5 NO₂C₆H₄); 7.81 (1H, д, J = 1.6, H-6 CH₃IC₆H₃); 7.91 (1H, д, J = 8.0, H-4 NO₂C₆H₄); 8.28–8.36 (2H, м, H-2,6 NO₂C₆H₄); 8.88 (1H, с, H-6); 9.81 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 17.6; 51.8; 90.2; 113.3; 123.2; 124.1; 129.3; 132.4; 132.8; 133.9; 134.0; 135.3; 138.3; 139.8; 147.3; 160.9; 161.6; 164.9; 165.7. Найдено, %: С 46.66; Н 3.39; N 11.00. C₁₉H₁₅IN₃O₄. Вычислено, %: С 46.55; Н 3.08; N 11.43.

1,2,3,4-Тетрагидропиримидин-5-карбоновые кислоты 11 и 14 получают гидролизом соответствующих метиловых эфиров **3a** и **2** 1 н. NaOH в метаноле при комнатной температуре по аналогии с методикой, приведённой в [37].

2-Оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (11). Выход 87%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 226.0–226.5 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 5.17 (1H, д, J = 2.9, 4-CH); 6.82 (1H, д, J = 5.4, 6-CH); 7.12–7.18 (2H, м, H Ar, 3-NH); 7.22–7.27 (2H, м, H Ar); 7.29–7.33 (2H, м, H Ar); 8.28 (1H, д, J = 5.4, J = 1.9, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 54.8 (C-4); 112.6 (C-5); 126.5 (C-4 Ar); 126.7 (C-2,6 Ar); 127.9 (C-3,5 Ar); 129.5 (C-6); 146.0 (C-1 Ar); 153.7 (C=O); 170.0 (CO₂H). Найдено, %: С 60.45; Н 4.50; N 12.67. C₁₁H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: С 60.55; Н 4.62; N 12.84.

2-Оксо-4-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота (14). Выход 80%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 236–238 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 5.16 (1H, д, J = 2.8, H-4); 7.25 (1H, д, J = 5.8, H-6); 7.38 (1H, д, J = 0.8; J = 4.8; J = 7.8; H-5 Py); 7.63 (1H, д, J = 2.2; J = 7.8, H-4 Py); 7.67 (1H, д, J = 2.8; J = 1.6, H-3); 8.45–8.48 (2H, м, J = 2.6, H-2,6 Py); 9.16 (1H, д, J = 5.8; J = 1.6, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 50.1 (C-4); 102.9 (C-5); 123.9 (C-5 Py); 134.2 (C-4 Py); 136.6 (C-3 Py); 139.8 (C-6); 148.0 (C-2 Py); 148.7 (C-6 Py); 151.9 (C=O); 166.2 (CO₂H). Найдено, %: С 54.74; Н 4.10; N 19.44. C₁₀H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 54.80; Н 4.14; N 19.17.

2-Оксо-4-(3-нитрофенил)-1,2-дигидропиримидин-5-карбоновая кислота (12). К суспензии 0.38 г (1.45 ммоль) соединения **8e** в 25 мл MeOH приливают 7.2 мл 1 н. раствора NaOH в воде и кипятят в течение 18 ч. Ход реакции контролируют ЖХ/МС. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, подкисляют 0.7 мл конц. HCl до pH 1 и упаривают на 2/3 объёма. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0.24 г (66%). Т. пл. 258–260 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.73 (1H, т, J = 7.7, H-5 Ar); 7.94 (1H, д, J = 7.7, J = 1.4, H-6 Ar); 8.29–8.33 (1H, м, H-6 Ar); 8.35 (1H, д, J = 2.3, J = 1.4, H-2 Ar); 8.60 (1H, уш. с, 6-CH); 12.70 (1H, уш. с, NH); 12.90 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 [M–H][–] (100). Найдено,

m/z : 262.0454 $[M+H]^+$. $C_{11}H_8N_3O_5$. Вычислено, m/z : 262.0458. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , в виде Na соли), δ , м. д.: 118.4; 123.2; 124.1; 129.3; 134.8; 140.0; 147.5; 160.4; 166.0; 167.6; 174.4.

2-(5-Иод-2-метилфениламино)-4-(3-нитрофенил)пиримидин-5-карбоновая кислота (13). К раствору 0.53 г (1.1 ммоль) соединения **10e** в 25 мл MeOH приливают 5.5 мл 1 н. раствора NaOH и кипятят в течение 5 ч, затем реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и подкисляют 0.5 мл конц. HCl до выпадения осадка. Осадок фильтруют, на фильтре промывают водой. Выход 0.48 г (92%). Т. пл. 276–278 °C (MeOH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 7.05 (1H, д, $J = 8.0$, H-3 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 7.45 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.8$, H-4 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 7.73 (1H, т, $J = 7.7$, H-5 $3-NO_2C_6H_4$); 7.86 (1H, с, NH); 7.97 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 1.5$, $J = 1.1$, H-6 $3-NO_2C_6H_4$); 8.32 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 2.3$, $J = 1.1$, H-4 $3-NO_2C_6H_4$); 8.37 (1H, д. д, $J = 2.3$, $J = 1.5$, H-2 $3-NO_2C_6H_4$); 8.91 (1H, с, H-6); 9.74 (1H, уш. с, H-6 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 12.93 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 17.7 (CH_3); 90.3 (C-1); 114.3 (C-5); 123.4 (C-2 $3-NO_2C_6H_4$); 124.0 (C-4 $3-NO_2C_6H_4$); 129.2 (C-5 $3-NO_2C_6H_4$); 132.4 (C-3 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 132.8 (C-2 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 133.9 (C-4 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 134.0 (C-6 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 135.4 (C-6 $3-NO_2C_6H_4$); 138.5 (C-1 $2-CH_3-5-IC_6H_3$); 140.1 (C-1 $3-NO_2C_6H_4$); 147.2 (C-3 $3-NO_2C_6H_4$); 160.9 (C-2); 161.8 (C-6); 165.9 (C-4, CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 475 $[M-H]^-$ (100). Найдено, m/z : 477.0059 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{14}IN_4O_4$. Вычислено, m/z : 477.0054. Найдено, %: C 45.28; H 2.81; N 11.61. $C_{18}H_{13}IN_4O_4$. Вычислено, %: C 45.40; H 2.75; N 11.76.

Метил-2-метилсульфанил-4-(пиримидин-3-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карб-оксилат (15). К суспензии 1.00 г (4.0 ммоль) пиримидинтион **7** в 200 мл абсолютного MeOH добавляют 0.60 г (4.3 ммоль) K_2CO_3 и через 1 ч – 0.4 мл (6.4 ммоль) MeI. Смесь перемешивают в течение 26 ч, затем упаривают досуха. Ход реакции контролируют ЖХ/МС. К полученному остатку приливают 40 мл CH_2Cl_2 , суспензию перемешивают в течение 5 мин, затем фильтруют. Фильтрат упаривают до сухого остатка. Остаток перекристаллизовывают из 15 мл 2-PrOH. Выход 0.7 г (68%). Т. пл. 186–188 °C. Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, SCH_3); 3.66 (3H, с, CO_2CH_3); 5.56 (1H, с, 4-CH); 7.41 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 5.0$, $J = 0.8$, H-5 Py); 7.42 (1H, с, 6-CH); 7.77 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 2.3$, $J = 1.5$, H-6 Py); 8.42 (1H, д. д, $J = 5.0$, $J = 1.5$, H-4 Py); 8.49 (1H, д. д, $J = 2.3$, $J = 0.8$, H-2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 12.6; 50.9; 54.2; 102.1; 123.7; 134.2; 138.7; 140.1; 147.9; 148.3; 154.5; 165.8. Найдено, %: C 55.11; H 5.18; N 15.82. $C_{12}H_{13}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 54.74; H 4.98; N 15.96.

Рентгеноструктурное исследование соединения 15 проведено на автоматическом дифрактометре Nonius КарраCDD ($MoK\alpha$ 0.71073 Å). Монокристаллы соединения **15**, полученные кристаллизацией из MeOH, принадлежат моноклинной сингонии. Параметры кристаллической решётки: a 8.5271(4), b 7.5758(4), c 19.198(1) Å, β 90.279(3)°; V 1240.2(1) Å³, $F(000)$ 552, μ 0.26 мм⁻¹, $d_{выч}$ 1.410 г·см⁻³, Z 4, пространственная группа $P2_1/c$. Интенсивности 2705 независимых отражений измерены до $2\theta_{max}$ 55° при температуре –100 °C. В процессе расчётов использовано 1919 рефлексов с $I > 3\sigma(I)$. Структура расшифрована по комплексу SIR-97 [38]. Уточнение проведено МНК в полноматричном анизотропном приближении с помощью комплекса программ *maXus* [39]. Окончательное значение фактора расходимости R 0.062. Полная информация о кристаллической структуре депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 963027).

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского фонда регионального развития (№ 2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/065).

Авторы благодарят С. Белякова за проведение рентгеноструктурного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Suresh, J. S. Sandhu, *ARKIVOC*, i, 66 (2012).
2. J.-P. Wan, Y. Liu, *Synthesis*, 3943 (2010).
3. C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 879 (2000).
4. C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **49**, 6937 (1993).
5. J.-P. Wan, Y.-J. Pan, *Chem. Commun.*, 2768 (2009).
6. S. I. Filimonov, Z. V. Chirikova, I. G. Abramov, S. I. Firgang, G. A. Stashina, K. Y. Saponitsky, *Mendeleev Commun.*, **21**, 46 (2011).
7. E. S. Darwish, I. A. Abdelhamid, M. A. Nasra, F. M. Abdel-Gallil, D. H. Fleita, *Helv. Chim. Acta*, **93**, 1204 (2010).
8. K. F. Byth, J. D. Culshaw, S. Green, S. E. Oakes, A. P. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2245 (2004).
9. E. J. Breaux, K. E. Zwickelmaier, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 183 (1981).
10. Э. Э. Лиепиш, Е. Л. Ханина, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 524 (1981). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **17**, 381 (1981).]
11. Е. Л. Ханина, Д. Х. Муценице, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 529 (1984). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 431 (1984).]
12. H. Gruza, S. Mirek, A. Jezewski, A. Wrzosek, WO Pat. Appl. 2010014022.
13. P. Shanmugam, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **63**, 666 (2007).
14. А. А. Бакибаев, В. Д. Филимонов, *Журн. орган. химии*, **27**, 854 (1991).
15. P. Shanmugam, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **62**, 9726 (2006).
16. K. Yamamoto, Y. G. Chen, F. G. Buono, *Org. Lett.*, **7**, 4673 (2005).
17. S. S. Kim, B. S. Choi, J. H. Lee, T. K. Lee, T. H. Lee, Y. H. Kim, H. Shin, *Synlett*, 599 (2009).
18. H. M. Karade, J. Acharya, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 5541 (2012).
19. K. Okunaga, Y. Nomura, K. Kawamura, N. Nakamichi, K. Eda, M. Hayashi, *Heterocycles*, **76**, 715 (2008).
20. H. R. Memarain, M. Ranjbar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **356**, 46 (2012).
21. N. N. Karade, S. V. Gampawar, J. M. Kondre, G. B. Tiwari, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6698 (2008).
22. B. Han, R.-F. Han, Y.-W. Ren, X.-Y. Duan, Y.-C. Xu, W. Zhang, *Tetrahedron*, **67**, 5615 (2011).
23. J. J. Vanden Eynde, N. Labuche, Y. Van Heverbeke, L. Tietze, *ARKIVOC*, xv, 22 (2003).
24. J. J. Vanden Eynde, J. J. Audiart, V. Canonne, S. Michel, Y. Van Haverbeke, C. O. Kappe, *Heterocycles*, **45**, 1967 (1997).
25. A. Puchala, F. Belaj, J. Bergman, C. O. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1345 (2001).
26. C. O. Kappe, U. G. Wagner, *Heterocycles*, **29**, 761 (1989).
27. K. Singh, K. Singh, B. Wan, S. Franzblau, K. Chibale, J. Balzarini, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 2290 (2011).
28. K. Singh, H. Kaur, K. Chibale, J. Balzarini, S. Little, P. V. Bharatam, *Eur. J. Med. Chem.*, **52**, 82 (2012).
29. B. Takahashi, K. Ohta, E. Kawachi, H. Fukasawa, Y. Hashimoto, H. Kagechika, *J. Med. Chem.*, **45**, 3327 (2002).
30. Y. S. Cho, M. Borland, C. Brain, C. H.-T. Chen, H. Cheng, R. Chopra, K. Chung, J. Groarke, G. He, Y. Hou, S. Kim, S. Kovats, Y. Lu, M. O'Reilly, J. Shen, T. Smith, G. Trakshel, M. Vögtle, M. Xu, M. Xu, M. J. Sung, *J. Med. Chem.*, **53**, 7938 (2010).
31. H. Liu, W. Xia, Y. Luo, W. Lu, *Monatsh. Chem.*, **141**, 907 (2010).
32. Z.-J. Quan, Y. Lv, Z.-J. Wang, Z. Zhang, Y.-X. Da, X.-C. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1884 (2013).

33. D. H. Boschelli, Z. Wu, S. R. Klutchko, H. D. Hollis Showalter, J. M. Hamby, G. H. Lu, T. C. Major, T. K. Dahring, B. Batley, R. L. Panek, J. Keiser, B. G. Hartl, A. J. Kraker, W. D. Klohs, B. J. Roberts, S. Patmore, W. L. Elliot, R. Steinkampf, L. A. Bradford, H. Hallak, A. M. Doherty, *J. Med. Chem.*, **41**, 4365 (1998).
34. J. Sychała, *Synth. Commun.*, **27**, 1943 (1997).
35. W. E. Truce, D. G. Brady, *J. Org. Chem.*, **31**, 3543 (1966).
36. A. Arfan, L. Paquin, I. P. Bazureau, *Журн. орган. химии*, **43**, 1063 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1058 (2007).]
37. T. G. Steele, C. A. Coburn, M. A. Patane, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9315 (1998).
38. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115 (1999).
39. S. Mackay, W. Dong, C. Edwards, A. Henderson, C. J. Gilmore, N. Stewart, K. Shankland, A. Donald, *maXus, Integrated Crystallography Software*, Bruker-Nonius and University of Glasgow, 2003.

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: luisis@osi.lv

Поступило 28.10.2013