

В. М. Тимошенко\*, Ю. Н. Маркитанов, Ю. Г. Шермолович

**ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА  
В ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЯХ  
ДИАЛКИЛ-(2-ОКСО-3,3,3-ТРИФТОРПРОПИЛ)ФОСФОНАТОВ**

Предложены методы получения фторфосфорсодержащих производных пириимидина на основе трёхкомпонентных реакций диалкил-(2-оксо-3,3,3-трифторпропил)-фосфонатов. Циклоконденсация фосфонатов с мочевиной и арилальдегидами приводит к [6-арил-4-гидрокси-2-оксо-4-(трифторметил)гексагидропириимидин-5-ил]-фосфонатам, а в реакции с мочевиной и триалкилортоформиатами образуются [4-алкокси-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-ил]фосфонаты.

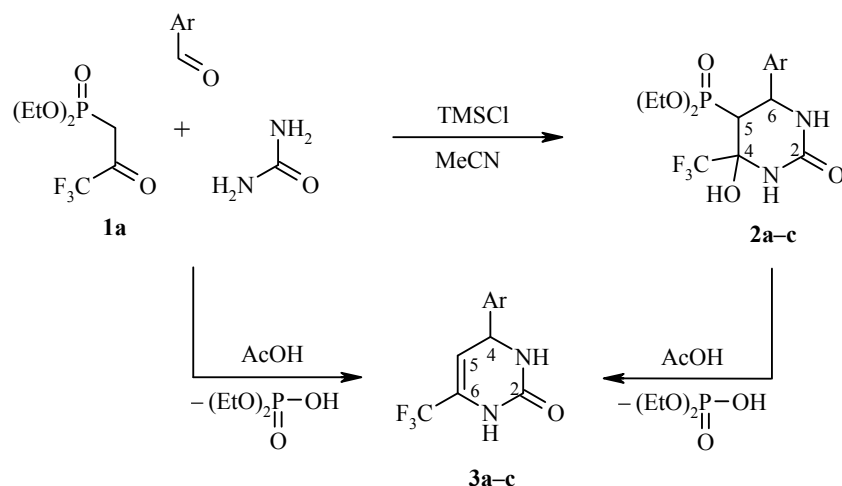
**Ключевые слова:** гексагидропириимидинон, дигидропириимидинон, кетофосфонат, ортоформиат, тетрагидропириимидинон, трифторметильная группа, многокомпонентная реакция, реакция Биджинелли.

Прогресс в химии многокомпонентных реакций и повышенный интерес к ним по сравнению с традиционными многостадийными синтезами служит свидетельством большого синтетического потенциала этого подхода, являющегося простым и быстрым способом получения различных классов соединений [1].

В последнее время интенсивно изучаются многокомпонентные реакции, приводящие к образованию азотсодержащих гетероциклических систем, таких как пиридин и пириимидин [2, 3]. Соединения на их основе обладают широким спектром биологической активности [4, 5], поэтому получение новых представителей этого класса веществ является актуальной задачей химии гетероциклов [6]. Среди значительного числа синтезированных функционально замещенных пириимидинов, нашедших применение в фармацевтической химии [7, 8], пириимидины с фосфорсодержащими заместителями остаются малоисследованными ввиду ограниченного числа доступных методов их получения.

Одним из распространённых на сегодняшний день методов получения производных пириимидина является трёхкомпонентная реакция Биджинелли. Использование традиционной методологии этой реакции для циклоконденсации диалкил-2-оксопропилфосфонатов, арилальдегидов и мочевины неэффективно, 4-арил-5-(*O,O*-диалкилфосфорил)-3,4-дигидропириимидин-2-оны удалось получить лишь при катализе  $Yb(OTf)_3$  [9]. Другой описанный метод получения гексагидропириимидин-5-фосфонатов – реакция *N*-(1-тозилпроп-1-ил)тиомочевины с енолятами 2-оксопропилфосфонатов [10].

Мы нашли, что диэтил-(2-оксо-3,3,3-трифторпропил)фосфонат (**1a**) реагирует с арилальдегидами и мочевиной в условиях реакции Биджинелли с образованием диэтил-[6-арил-4-гидрокси-2-оксо-4-(трифторметил)гексагидропириимидин-5-ил]фосфонатов **2a–c**.



**2, 3 a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

При изучении данной трёхкомпонентной циклизации мы применили условия, используемые для аналогичных конденсаций β-дикарбонильных соединений – перемешивание в ацетонитриле при комнатной температуре с каталитическим количеством триметилхлорсилана [11, 12]. Как и в случаях реакции Биджинелли для β-дикарбонильных соединений с фторалкильными группами [12–16], продуктами циклизации кетофосфоната **1a** являются 4-гидрокситетрагидропиримидин-2-оны **2a–c**, а отщепления и образование классических продуктов реакции Биджинелли – 3,4-дигидропиримидин-2-онов – не наблюдалось.

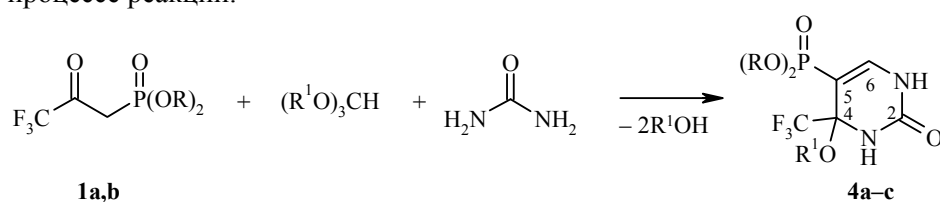
Тетрагидропиримидин-2-оны **2a–c** содержат три асимметрических атома углерода, что предполагает возможное образование четырёх диастереомеров. Однако во всех рассматриваемых нами случаях, согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H сырых продуктов, наблюдается образование только одного диастереомера. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **2a–c** наиболее характерным сигналом является сигнал атома С-4 пиримидинового кольца в районе 81 м. д., который проявляется как квартет дублетов, подтверждая образование тетрагидропиримидинового цикла. На основании лишь полученных данных невозможно однозначно определить стереохимию соединений **2a–c**.

Соединения **2a–c** в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> неустойчивы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, измеренных через неделю, присутствуют сигналы ариальдегида, а в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P наблюдаются сигналы гидрата кетофосфоната **1a** и диэтилфосфата (EtO)<sub>2</sub>P(O)OH. Образование последнего соединения может быть результатом дефосфонирования, что мы подтвердили нагреванием соединений **2a–c** в уксусной кислоте. В этих условиях с хорошими выходами были получены 4-арил-6-(трифторметил)-3,4-дигидропиримидин-2-оны **3a–c**, которые являются продуктами дефосфонирования 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов **2a–c**.

Проведение изначальной мультикомпонентной реакции в уксусной кислоте также сопровождается дефосфонированием образующихся на начальном этапе продуктов реакции Биджинелли и приводит к образованию соответствующих дигидропиримидин-2-онов **3a–c**. Ход реакции контролировали с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P реакционных раство-

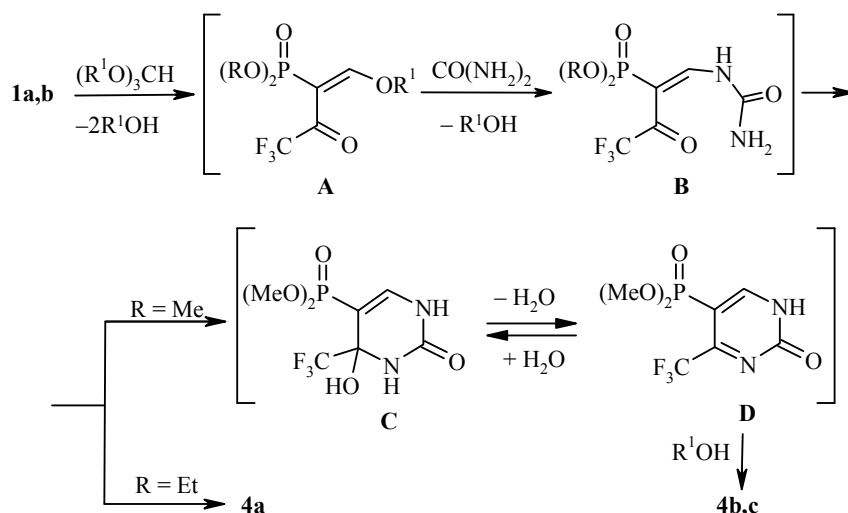
ров. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  на начальном этапе реакции присутствует сигнал при  $-82$  м. д., отвечающий сигналу трифторметильной группы продуктов **2a–c**, который со временем исчезает, и появляется сигнал при  $-70$  м. д., что указывает на образование соединений **3a–c**. Также в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  исчезает сигнал диэтилфосфонатной группы при  $23$  м. д., относящийся к соединениям **2a–c**, и появляется сигнал диэтилфосфата при  $2$  м. д.

Нами также найден простой и эффективный метод получения стабильных фосфорсодержащих пиримидинов, заключающийся в трёхкомпонентной реакции диалкил-(2-оксо-3,3,3-трифторпропил)фосфонатов **1a,b** с мочевиной и триалкилортоформиатами. При кипячении смеси кетофосфоната **1** и мочевины в избытке триалкилортоформиата образуются диалкил-[4-алкокси(гидрокси)-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]фосфонаты **4a–c**, которые выпадают из реакционной смеси в процессе реакции.



**1 a** R = Et; **b** R = Me; **4 a** R = Et, R<sup>1</sup> = H; **b** R = R<sup>1</sup> = Me; **c** R = Me, R<sup>1</sup> = Et

Очевидно, реакция протекает через интермедиат **A**, образование которого описано нами при взаимодействии 3-арилсульфонил-1,1,1-трифторпропан-2-онов с ортоформиатами [17]. Промежуточный эфир **A** конденсируется с мочевиной, образуя ациклический интермедиат **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к пиримидиновой гетероциклической системе.



Образующееся в процессе конденсации 4-гидроксипроизводное **C** в термических условиях может дегидратироваться до пиримидин-2-она **D**. Двойная связь фрагмента  $\text{CF}_3\text{-C=N}$  в пиримидине **D** достаточно электрофильна и присоединяет молекулу спирта, элиминирующегося на первоначальных ста-

дях реакции, с образованием диметилфосфонилзамещенных 4-алкоксипро-изводных пиримидинонов **4b,c**. Различия в строении продуктов данной ре-акции можно, по-видимому, объяснить их разной растворимостью в реакци-онной среде. Диэтилфосфонилзамещенный 4-гидроксиимидинон **4a** вы-падает из реакционной смеси при кипячении, тогда как диметилфосфониль-ный аналог **C** в смеси растворим и дегидратируется при дальнейшем кипя-чении до интермедиата **D**, который присоединяет молекулу спирта, образуя труднорастворимые 4-алкоксиимидиноны **4b,c**.

Примечательно, что при использовании в данной трёхкомпонентной реакции фторированных β-кетофосфонатов конденсация, состоящая из трёх последовательных этапов, протекает одnoreакторно. В описанных в литературе аналогичных превращениях для β-дикарбонильных соединений построение пиримидинового цикла происходит в две стадии с выделением промежуточных веществ типа **A** [18] или **B** [19], циклизация которых в пиримидин-2-оны на последнем этапе требует более жёстких условий и использования основания.

Таким образом, нами разработан простой синтетический подход к син-тезу фторалкилсодержащих фосфонилзамещенных пиримидинонов с помощью трёхкомпонентных реакций гетероциклизации диалкил-(2-оксо-3,3,3-трифторпропил)фосфонатов с мочевиной и триалкилортоформиа-тами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измерены на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), спектры ЯМР <sup>13</sup>C, АРТ, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HETCOR – на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, стандарт – остаточный сигнал растворителя (δ<sub>H</sub> = 2.50 и δ<sub>C</sub> = 39.52 м. д.). Спектры ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P записаны на приборе Varian Gemini-200 (188 и 81 МГц соответственно), внутренний стандарт C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (δ<sub>F</sub> = -162.9 м. д. относительно CFCI<sub>3</sub>) и H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (δ<sub>P</sub> = 0.0 м. д.). Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1100 Series LC/MSD SL, способ ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI). Температуры плавлени-я определены на столике Voetius.

Кетофосфонаты **1a,b** получены ацилированием литиевой соли диметил- или диэтилметилфосфоната этилтрифторацетатом по методике [20].

**Гексагидропиримидины 2a–c** (общая методика). Смесь 0.5 г (2 ммоль) кето-фосфоната **1a**, 2 ммоль соответствующего ариальдегида, 0.12 г (2 ммоль) моче-вины и 0.06 мл (0.5 ммоль) триметилхлорсилана в 4 мл ацетонитрила перемешива-ют при комнатной температуре 5–8 ч. Образующийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила.

**Диэтиловый эфир [4-гидрокси-2-оксо-4-(трифторметил)-6-фенилгексагид-ропиримидин-5-ил]фосфоновой кислоты (2a)**. Выход 60%, т. пл. 150–151 °C (MeCN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O), 2950, 3000, 3110, 3220. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.98 (3H, т, <sup>3</sup>J = 7.1, CH<sub>3</sub>); 1.12 (3H, т, <sup>3</sup>J = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.81 (1H, д, д, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 20.5, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.8, H-5); 3.60–4.10 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 4.79 (1H, д, м, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 6.8, H-6); 7.09 (1H, с, NH); 7.25–7.36 (6H, м, H Ph + NH); 7.65 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 15.7 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 6.3, CH<sub>3</sub>); 15.9 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 6.0, CH<sub>3</sub>); 45.3 (д, J<sub>C-P</sub> = 145.0, C-5); 52.1 (с, C-6); 60.8 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 6.7, CH<sub>2</sub>); 61.1 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 6.5, CH<sub>2</sub>); 81.1 (к. д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.5, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 3.1, C-4); 123.3 (к. д, J<sub>C-F</sub> = 290.0, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 5.0, CF<sub>3</sub>); 126.9, 127.3, 127.9 (с, C Ph); 140.7 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 7.1, *ipso*-C Ph); 154.5 (с, C=O). Спектр ЯМР

$^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-82.18$  (с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $23.01$  (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $397$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  ( $5$ ),  $379$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  ( $40$ ),  $337$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{мочевина}$ ] $^+$  ( $100$ ),  $106$  ( $20$ ). Найдено, %: С  $45.73$ ; Н  $5.00$ ; N  $7.01$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено, %: С  $45.46$ ; Н  $5.09$ ; N  $7.07$ .

**Диэтиловый эфир [4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-4-(трифторметил)гексагидропиримидин-5-ил]фосфоновой кислоты (2b)**. Выход  $57\%$ , т. пл.  $139\text{--}141$  °С (MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $1680$  (C=O),  $2940$ ,  $3000$ ,  $3110$ ,  $3220$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $0.98$  (3H, т,  $^3J = 6.6$ ,  $\text{CH}_3$ );  $1.11$  (3H, т,  $^3J = 6.6$ ,  $\text{CH}_3$ );  $2.75$  (1H, д, д,  $^2J_{\text{H-P}} = 20.5$ ,  $^3J_{5,6} = 7.1$ , H-5);  $3.60\text{--}4.10$  (4H, м,  $2\text{CH}_2$ );  $3.73$  (3H, с,  $\text{OCH}_3$ );  $4.73$  (1H, м, H-6);  $6.89$  (2H, м, H Ar);  $7.10$  (1H, с, NH);  $7.15\text{--}7.20$  (3H, м, H Ar + NH);  $7.65$  (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $15.7$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 5.9$ ,  $\text{CH}_3$ );  $16.0$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 6.2$ ,  $\text{CH}_3$ );  $46.1$  (д,  $J_{\text{C-P}} = 145.3$ , C-5);  $51.8$  (с, C-6);  $55.1$  (с,  $\text{OCH}_3$ );  $60.7$  (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ );  $62.3$  (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 6.9$ ,  $\text{CH}_2$ );  $81.2$  (к. д,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ ,  $^2J_{\text{C-P}} = 3.1$ , C-4);  $113.4$  (с,  $m\text{-C Ar}$ );  $123.5$  (к. д,  $J_{\text{C-F}} = 289.3$ ,  $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ ,  $\text{CF}_3$ );  $128.6$  (с,  $o\text{-C Ar}$ );  $132.3$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 7.3$ ,  $ipso\text{-C Ar}$ );  $154.8$  (с, C=O);  $158.8$  (с,  $p\text{-C Ar}$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.:  $-82.03$  (с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $22.59$  (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $427$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  ( $5$ ),  $409$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  ( $50$ ),  $367$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{мочевина}$ ] $^+$  ( $20$ ),  $162$  ( $100$ ). Найдено, %: С  $45.23$ ; Н  $5.00$ ; N  $6.39$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ . Вычислено, %: С  $45.08$ ; Н  $5.20$ ; N  $6.57$ .

**Диэтиловый эфир [6-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-оксо-4-(трифторметил)гексагидропиримидин-5-ил]фосфоновой кислоты (2c)**. Выход  $55\%$ , т. пл.  $164\text{--}165$  °С (MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $1710$  (C=O),  $2950$ ,  $3000$ ,  $3120$ ,  $3230$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $1.06$  (3H, т,  $^3J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ );  $1.13$  (3H, т,  $^3J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ );  $2.82$  (1H, д, д,  $^2J_{\text{H-P}} = 20.7$ ,  $^3J_{5,6} = 7.0$ , H-5);  $3.70\text{--}4.10$  (4H, м,  $2\text{CH}_2$ );  $4.81$  (1H, д, д, д,  $^3J_{\text{H-P}} = 9.2$ ,  $^3J_{6,5} = 7.0$ ,  $^3J_{6,1} = 2.0$ , H-6);  $6.88$  (1H, т,  $^3J_{1,6} = 2.0$ ,  $^4J_{\text{H-P}} = 1.8$ , 1-NH);  $7.20$  (1H, с, 3-NH);  $7.26$  (2H, AA'XX',  $^3J_{\text{AX}} = 8.5$ , H Ar);  $7.52$  (2H, AA'XX',  $^3J_{\text{AX}} = 8.5$ , H Ar);  $7.55$  (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $15.6$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ ,  $\text{CH}_3$ );  $15.8$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ ,  $\text{CH}_3$ );  $45.1$  (д,  $J_{\text{C-P}} = 145.0$ , C-5);  $51.7$  (с, C-6);  $61.1$  (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 6.8$ ,  $\text{CH}_2$ );  $62.2$  (д,  $^2J_{\text{C-P}} = 6.8$ ,  $\text{CH}_2$ );  $81.1$  (к. д,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ ,  $^2J_{\text{C-P}} = 3.5$ , C-4);  $120.5$  (с,  $p\text{-C Ar}$ );  $124.2$  (к. д,  $J_{\text{C-F}} = 289.0$ ,  $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ ,  $\text{CF}_3$ );  $129.4$  (с,  $m\text{-C Ar}$ );  $130.8$  (с,  $o\text{-C Ar}$ );  $139.9$  (д,  $^3J_{\text{C-P}} = 7.2$ ,  $ipso\text{-C Ar}$ );  $154.3$  (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-81.89$  (с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $22.01$  (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $417$  и  $415$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{мочевина}$ ] $^+$  ( $100$  и  $95$ ),  $185$  и  $187$  ( $20$  и  $20$ ). Найдено, %: С  $38.06$ ; Н  $3.93$ ; N  $6.00$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено, %: С  $37.91$ ; Н  $4.03$ ; N  $5.90$ .

**Дигидропиримидины 3a–c** (общая методика). Раствор  $0.5$  г ( $2$  ммоль) кетофосфоната **1a**,  $2$  ммоль соответствующего ариальдегида и  $0.12$  г ( $2$  ммоль) мочевины в  $4$  мл уксусной кислоты нагревают  $5\text{--}7$  ч на масляной бане при температуре  $80$  °С. Окончание реакции определяют с помощью спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  алиquotы реакционной смеси. Смесь выливают в  $6$  мл воды, образующийся осадок отфильтровывают, промывают  $2$  мл воды, сушат и кристаллизуют.

**6-Трифторметил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (3a)**. Выход  $70\%$ , т. пл.  $124\text{--}125$  °С (EtOH) (т. пл.  $120\text{--}121$  °С [21]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $5.15$  (1H, м, H-4);  $5.53$  (1H, м, H-5);  $7.30\text{--}7.45$  (5H, м, H Ph);  $7.48$  (1H, с, NH);  $9.34$  (1H, с, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $54.1$  (с, C-4);  $103.3$  (к,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.1$ , C-5);  $120.1$  (к,  $J_{\text{C-F}} = 272.6$ ,  $\text{CF}_3$ );  $125.9$  (к,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ , C-6);  $126.2$ ,  $127.8$ ,  $128.8$  (с, C Ar);  $143.4$  (с,  $ipso\text{-C Ar}$ );  $152.4$  (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-69.18$  (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $243$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  ( $40$ ),  $77$  ( $100$ ). Найдено, %: С  $54.75$ ; Н  $3.92$ ; N  $11.49$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С  $54.55$ ; Н  $3.75$ ; N  $11.57$ .

**4-Метоксифенил-6-трифторметил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (3b)**. Выход  $69\%$ , т. пл.  $168\text{--}170$  °С ( $\text{H}_2\text{O}\text{--EtOH}$ , 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $1700$  (C=O),  $2870$ ,  $2970$ ,  $3110$ ,  $3220$ ,  $3300$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $3.74$  (3H, с,  $\text{CH}_3$ );  $5.08$  (1H, м, H-4);  $5.48$  (1H, м, H-5);  $6.94$  (2H, AA'XX',  $^3J_{\text{AX}} = 8.1$ , H Ar);  $7.21$  (2H, AA'XX',  $^3J_{\text{AX}} = 8.1$ , H Ar);  $7.39$  (1H, с, NH);  $9.28$  (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ ,

м. д. ( $J$ , Гц): 53.5 (с, C-4); 55.2 (с, CH<sub>3</sub>); 103.6 (к,  $^3J_{C-F}$  = 4.8, C-5); 114.2 (с,  $m$ -C Ar); 120.1 (к,  $J_{C-F}$  = 272.0, CF<sub>3</sub>); 126.0 (к,  $^2J_{C-F}$  = 34.5, C-6); 127.4 (с,  $o$ -C Ar); 135.5 (с,  $ipso$ -C Ar); 152.4 (с, C=O); 158.9 (с,  $p$ -C Ar). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: -69.16 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 273 [M + H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 53.05; H 4.00; N 10.40. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 52.94; H 4.07; N 10.29.

**4-Бромфенил-6-трифторметил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (3c).** Выход 65%, т. пл. 147–149 °C (H<sub>2</sub>O–EtOH, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O), 2880, 2970, 3110, 3220, 3320. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.15 (1H, м, H-4); 5.53 (1H, м, H-5); 7.24 (2H, AA'XX',  $^3J_{AX}$  = 8.1, H Ar); 7.52 (1H, с, NH); 7.58 (2H, AA'XX',  $^3J_{AX}$  = 8.1, H Ar); 9.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 53.5 (с, C-4); 102.9 (к,  $^3J_{C-F}$  = 5.1, C-5); 120.9 (с,  $p$ -C Ar); 126.5 (к,  $^2J_{C-F}$  = 34.9, C-6); 128.5 (с,  $o$ -C Ar); 131.8 (с,  $m$ -C Ar); 142.8 (с,  $ipso$ -C Ar); 152.3 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: -69.28 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 321 и 323 [M + H]<sup>+</sup> (100 и 95). Найдено, %: C 41.40; H 2.56; N 8.91. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 41.15; H 2.51; N 8.72.

**Тетрагидропиримидины 4a–с** (общая методика). Смесь (4 ммоль) соответствующего кетофосфоната **1a,b**, 0.24 г (4 ммоль) мочевины и соответствующего триалкилортоформиата (16 ммоль) кипятят 2–4 ч. Образующийся при кипячении осадок после охлаждения до комнатной температуры отфильтровывают. По данным жидкостной хроматографии, чистота продуктов **4a–с** составляет свыше 95%, для аналитических целей образцы перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Диэтиловый эфир (4-гидрокси-2-оксо-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (4a)** получают из фосфоната **1a**, мочевины и триметил- или триэтилортоформиата. Выход 70%, т. пл. 162–164 °C (MeCN). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1710 (C=O), 2940, 3000, 3110, 3220. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (6H, т,  $^3J$  = 7.0, 2CH<sub>3</sub>); 3.80–4.00 (4H, м,  $^3J$  = 7.2, 2CH<sub>2</sub>); 7.11 (1H, д, д,  $^3J_{H-P}$  = 14.3,  $^3J_{6,1}$  = 5.8, H-6); 7.42 (1H, уш. с, OH); 8.41 (1H, д,  $^3J_{1,6}$  = 5.8, 1-NH); 9.88 (1H, с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.0 (д,  $^3J_{C-P}$  = 6.8, CH<sub>3</sub>); 16.1 (д,  $^3J_{C-P}$  = 6.8, CH<sub>3</sub>); 61.3 (д,  $^2J_{C-P}$  = 5.3, CH<sub>2</sub>); 61.6 (д,  $^2J_{C-P}$  = 5.6, CH<sub>2</sub>); 82.3 (к, д,  $^2J_{C-F}$  = 33.7,  $^2J_{C-P}$  = 11.0, C-4); 93.2 (д,  $J_{C-P}$  = 203.2, C-5); 123.0 (к,  $J_{C-F}$  = 288.3, CF<sub>3</sub>); 143.0 (д,  $^3J_{C-P}$  = 15.4, C-6); 149.8 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: -82.64 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.54 (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 301 [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (25), 157 (20). Найдено, %: C 33.90; H 4.49; N 8.96. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P. Вычислено, %: C 33.97; H 4.43; N 8.80.

**Диметилловый эфир (4-метокси-2-оксо-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (4b)** получают из фосфоната **1b**, мочевины и триметилортоформиата. Выход 68%, т. пл. 148–150 °C (MeCN). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O), 2940, 3130, 3230, 3320. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.16 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.58 (3H, д,  $^3J_{H-P}$  = 11.2, CH<sub>3</sub>); 3.62 (3H, д,  $^3J_{H-P}$  = 11.2, CH<sub>3</sub>); 7.33 (1H, д, д,  $^3J_{H-P}$  = 14.2,  $^2J$  = 5.8, H-6); 8.57 (1H, д,  $^2J$  = 5.8, 1-NH); 10.16 (1H, с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 49.1 (с, CH<sub>3</sub>); 52.0 (д,  $^2J_{C-P}$  = 5.6, CH<sub>3</sub>); 52.3 (д,  $^2J_{C-P}$  = 5.6, CH<sub>3</sub>); 87.3 (к, д,  $^2J_{C-F}$  = 33.1,  $^2J_{C-P}$  = 11.1, C-4); 88.3 (д,  $J_{C-P}$  = 205.5, C-5); 122.1 (к,  $J_{C-F}$  = 288.0, CF<sub>3</sub>); 145.9 (д,  $^3J_{C-P}$  = 15.1, C-6); 150.0 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: -81.38 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.86 (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 273 [M + H - MeOH]<sup>+</sup> (100), 157 (10). Найдено, %: C 31.70; H 3.92; N 9.40. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P. Вычислено, %: C 31.59; H 3.98; N 9.21.

**Диметилловый эфир (2-оксо-4-трифторметил-4-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (4c)** получают из фосфоната **1b**, мочевины и триэтилортоформиата. Выход 65%, т. пл. 129–131 °C (MeCN). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1700 (C=O), 2960, 3100, 3230, 3300. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.14 (3H, т,  $^3J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>); 3.38 (2H, к,  $^3J$  = 6.9, CH<sub>2</sub>); 3.58 (3H, д,  $^3J_{H-P}$  = 10.6, OCH<sub>3</sub>); 3.62 (3H, д,  $^3J_{H-P}$  = 10.6, OCH<sub>3</sub>); 7.29 (1H, д, д,  $^3J_{H-P}$  = 14.3,  $^2J$  = 4.8, H-6); 8.55 (1H, д,  $^2J$  = 4.8, 1-NH); 10.12 (1H, с, 2-NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.6 (с, CH<sub>3</sub>); 52.4 (д,  $^2J_{C-P}$  = 5.2, OCH<sub>3</sub>); 52.7 (д,  $^2J_{C-P}$  = 6.6, OCH<sub>3</sub>); 57.9 (с, CH<sub>2</sub>); 87.0 (к, д,  $^2J_{C-F}$  = 32.9,

$^2J_{C-P} = 11.0$ , C-4); 88.7 (д,  $J_{C-P} = 206.1$ , C-5); 122.4 (к,  $J_{C-F} = 287.5$ , CF<sub>3</sub>); 146.1 (д,  $^3J_{C-P} = 15.3$ , C-6); 150.5 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: -81.61 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.52 (м). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 273 [M + H - EtOH]<sup>+</sup> (5), 157 (100). Найдено, %: C 34.05; H 4.53; N 8.95. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P. Вычислено, %: C 33.97; H 4.43; N 8.80.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienayme (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
2. C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, 4957 (2004).
3. С. В. Вдовина, В. А. Мамедов, *Успехи химии*, **77**, 1091 (2008).
4. D. Nagarathnam, S. W. Miao, B. Lagu, G. Chiu, J. Fang, T. G. Murali Dhar, J. Zhang, S. Tyagarajan, M. R. Marzabadi, F. Zhang, W. C. Wong, W. Sun, D. Tian, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. P. Broten, R. W. Ransom, T. W. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, P. Kling, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrell, K. P. Vyas, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **42**, 4764 (1999).
5. K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, **34**, 806 (1991).
6. J.-P. Wan, Y. Liu, *Synthesis*, 3943 (2010).
7. C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043 (2000).
8. K. Singh, D. Arora, S. Singh, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **9**, 95 (2009).
9. D. Gong, L. Zhang, C. Yuan, *Heteroat. Chem.*, **14**, 13 (2003).
10. A. A. Fesenko, D. A. Cheshkov, A. D. Shutalev, *Mendeleev Commun.*, **18**, 51 (2008).
11. G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav, *Synlett*, 858 (2003).
12. J. Azizian, B. Mirza, M. M. Mojtahedi, M. Saeed Abaee, M. Sargordan, *J. Fluorine Chem.*, **129**, 1083 (2008).
13. C. O. Kappe, S. F. Falsone, W. M. F. Fabian, F. Belaj, *Heterocycles*, **51**, 77 (1999).
14. V. I. Saloutin, Ya. V. Burgart, O. G. Kuzueva, C. O. Kappe, O. N. Chupakhin, *J. Fluorine Chem.*, **103**, 17 (2000).
15. Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.*, **65**, 3864 (2000).
16. Я. В. Бургарт, О. Г. Кузуева, М. В. Прядеина, С. О. Каппе, В. И. Салютин, *ЖОрХ*, **37**, 915 (2001).
17. Ю. Н. Маркитанов, В. М. Тимошенко, Ю. Г. Шермолевич, *Журн. орг. фарм. хим.*, **8**, вып. 4(32), 68 (2010).
18. N. Zanatta, D. Faoro, L. da S. Fernandes, P. B. Brondani, D. C. Flores, A. F. C. Flores, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *Eur. J. Org. Chem.*, 5832 (2008).
19. E. D. Bergmann, S. Cohen, S. Shahak, *J. Chem. Soc. (Resumed)*, 3278 (1959).
20. T. E. Nickson, *J. Org. Chem.*, **53**, 3870 (1988).
21. В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, В. С. Кузьмин, Е. С. Баленкова, *ЖОрХ*, **32**, 1579 (1996).

Институт органической химии  
НАН Украины,  
ул. Мурманская 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: vadim@ioch.kiev.ua

Поступило 25.03.2011