

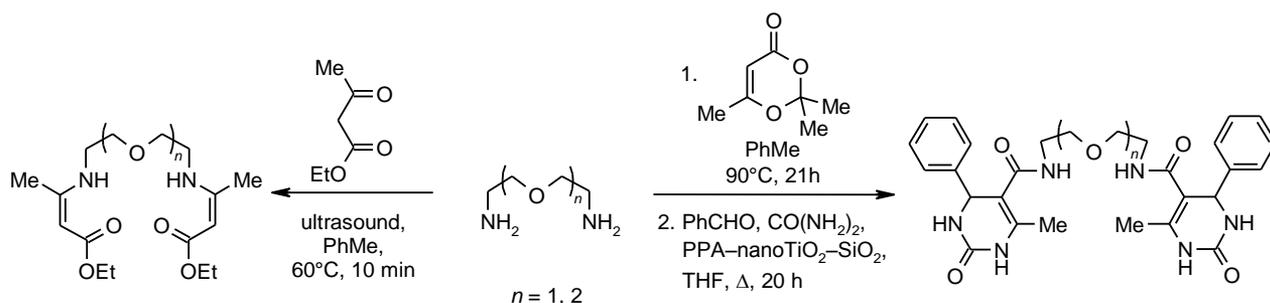
Синтез подандов с дигидропиримидиновыми фрагментами на основе полиэфиrow с концевыми ацетоацетамидными группами

Елена С. Радионова^{1,2*}, Ольга В. Федорова^{1,2}, Юлия А. Титова^{1,2},
Геннадий Л. Русинов^{1,2}, Валерий Н. Чарушин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: sintonin@mail.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург 620137, Россия
e-mail: fedorova@ios.uran.ru

Поступило 22.01.2015
Принято 7.02.2015



Изучены реакции алифатических аминоподандов, отличающихся длиной полиэфирной цепи, с ацетоуксусным эфиром и 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-оном. Взаимодействие аминоподандов с ацетоуксусным эфиром в толуоле под воздействием ультразвукового облучения (60 °С) или при нагревании (90 °С) приводит к подандам с концевыми аминокротонатными фрагментами. Использование диоксинона при этой же температуре позволяет трансформировать аминоподанды в алифатические ацетоацетамидсодержащие поданды. При этом в качестве побочного продукта реакции диоксинона с 1,5-диамино-3-оксапентаном выделен несимметричный поданд с фрагментом 2-пиридона. Трехкомпонентной реакцией Биджинелли ацетоацетамидсодержащих подандов с бенальдегидом и мочевиной в присутствии каталитических количеств полифосфорной кислоты, закрепленной на поверхности наноразмерного оксида $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, синтезированы поданды с фрагментами 1,4-дигидропиримидин-2-(1H)-она.

Ключевые слова: ацетилкетен, ацетоацетамидсодержащие поданды, дигидропиримидинсодержащие поданды, наноразмерный оксид, полифосфорная кислота, реакция Биджинелли.

Значение 1,4-дигидропиримидина и его производных в медицинской химии хорошо известно. Так, 4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды проявляют антиоксидантную, противоопухолевую или антибактериальную активность.^{1,2} Среди методов получения дигидропиримидинов трехкомпонентная реакция Биджинелли представляет значительный интерес, поскольку возможность варьирования трех исходных компонентов циклоконденсации открывает путь к большому разнообразию производных дигидропиримидинового ряда.³ Особое внимание в качестве таких строительных блоков привлекают открытоцепные аналоги краун-эфиров (поданды), многие из которых обладают выраженными фармакологическими свойствами, в том числе за счет проникновения через биологиче-

ские мембраны, что обеспечивает адресную доставку субстрата к рецептору, благодаря способности аналогов краун-эфиров образовывать комплексы с другими молекулами.^{4,5}

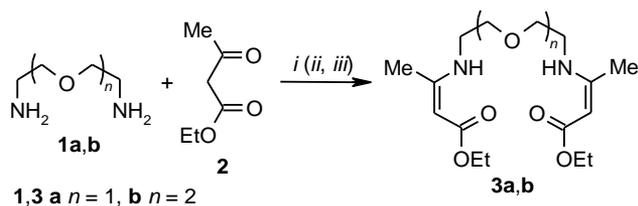
Метод синтеза функциональных производных 1,4-дигидропиримидина, основанный на реакции Биджинелли, позволяет формировать азагетероцикл непосредственно на полиэфирной матрице в одну стадию, в отличие от многостадийных процессов, включающих последовательное построение гетероцикла и дальнейшее его связывание с олигооксиэтиленовой матрицей.^{6,7}

В продолжение исследований реакции Биджинелли с участием подандов, выступающих в роли СН-активного компонента,⁸ нами осуществлен синтез ацетоацетамидсодержащих подандов, на основе которых

получены полиэфиры, содержащие дигидропиримидиновый цикл.

Известно, что ацетоуксусный эфир (АУЭ), благодаря его полифункциональности, способен реагировать как по оксогруппе, так и по сложноэфирному или метиленовому фрагменту. Согласно литературным данным,^{9,10} взаимодействие АУЭ с арил(гетероарил)аминами при высоких температурах (не менее 150 °С) ведет к образованию соответствующих амидов ацетоуксусной кислоты. Снижение температуры реакции приводит к преимущественному образованию замещенных аминокротонатов.

Схема 1



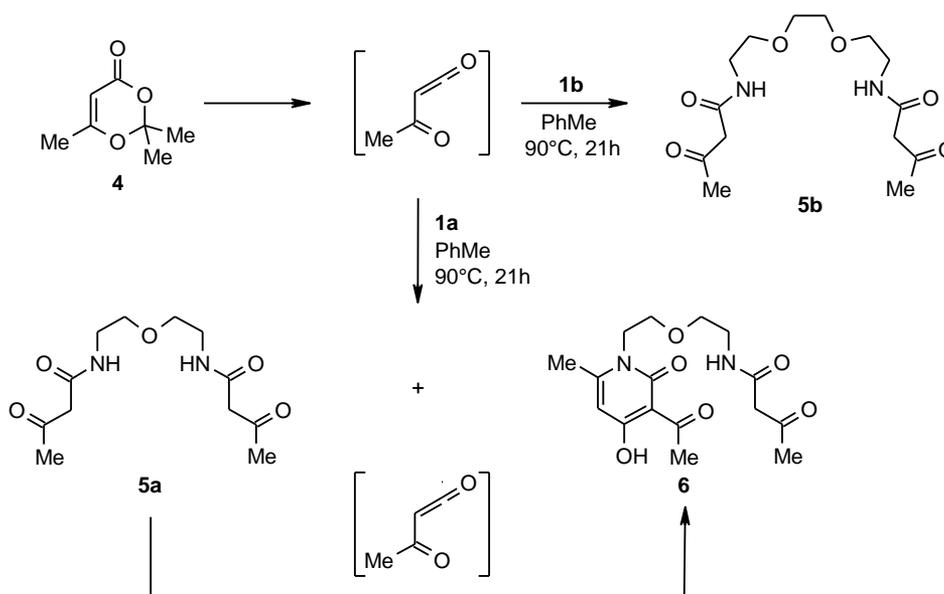
i: PhMe, 90°C, 20 h; *ii*: nanoTiO₂-SiO₂, PhMe, 90°C, 20 h; *iii*: ultrasound, PhMe, 60°C, 10 min

При взаимодействии аминоподандов **1a,b** с АУЭ (**2**) при температуре 90 °С в толуоле мы синтезировали поданды с аминокротонатными фрагментами **3a,b** (схема 1). Эти соединения могут представлять интерес в качестве синтонов для получения биологически активных соединений с различными гетероциклическими фрагментами, например пиррольным, индольным, карбазольным и др.¹¹ Ранее нами было показано, что оксиды металлов, особенно наноразмерные и двойные типа TiO₂-SiO₂, способны повышать хемоселективность реакций с участием карбонилсодержащих соединений.¹² В той же работе мы установили, что при использовании в качестве катализатора нано-

размерного оксида TiO₂-SiO₂ (nanoTiO₂-SiO₂) выход продукта **3a** повышается до 74%. Дальнейшие исследования этой реакции с участием амина **1a** показали, что при использовании ультразвукового облучения (60 °С) полиэфир **3a** образуется за 10 мин (вместо 21 ч при нагревании) с выходом 55%. В спектре ЯМР ¹H соединения **3a** присутствуют все необходимые сигналы концевых аминокротонатовых фрагментов: протонов сложноэфирной этоксигруппы – при 1.13 (CH₃) и 3.95 м. д. (CH₂), протонов группы СН – при 4.34 м. д., а также сигналы протонов группы NH – при 8.59 м. д.

Согласно литературным данным, 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-он **4** является более эффективным (по сравнению с АУЭ) реагентом для ацетоацетилования алифатических и ароматических спиртов, тиолов и аминов.¹³ Действительно, показано, что аминоподанды **1a,b** при взаимодействии с диоксином **4** в отсутствие кислотных или основных катализаторов образуют соединения **5a,b** (схема 2). Об этом свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ¹H продукта **5a** синглета в области 8.07 м. д., обусловленного резонансным поглощением амидной группы NH, синглета шести протонов обеих метильных групп при 2.13 м. д., а также смещение сигналов протонов оксиэтиленового фрагмента в более слабое поле по сравнению с исходным аминозамещенным подандом **1a**. При этом было обнаружено, что ацетоацетамидсодержащие полиэфиры **5a,b** способны к дальнейшим превращениям, типичным для данного класса соединений. Так, при получении поданда **5a** одна из концевых ацетоацетамидных групп может вступать в дальнейшее взаимодействие с ацетилкетеном, генерируемым из диоксинона **4**, образуя пиридоновый цикл.¹⁴ Таким образом, при нагревании аминоподанда **1a** с 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксином-4-оном **4** в толуоле кроме поданда **5a** образуется соединение **6**, которое может быть легко отделено перекристаллизацией. В спектре ЯМР ¹H несимметричного поданда **6** присутствует характерный

Схема 2



уширенный сигнал гидроксильного протона при 15.43 м. д., а также синглет протона СН 2-пиридинового цикла при 5.98 м. д. Кроме того, спектр ЯМР ^1H побочного продукта **6**, в отличие от спектра ацетоацетамидсодержащего поданда **5a**, содержит не только сигнал протонов группы CH_3 при 2.12 м. д. ацетоацетамидного фрагмента, но и сигналы протонов еще двух метильных групп (ацетильного метила и метильной группы в положении 6 пиридинового цикла) при 2.59 и 2.43 м. д. соответственно.

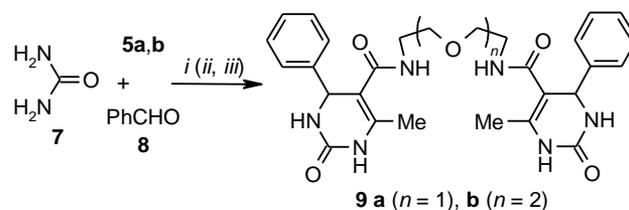
Продолжая изучение подандов с фрагментами амидов ацилуксусной кислоты как синтонов для получения дигидропиримидинсодержащих полиэфиров,⁸ нами исследованы трехкомпонентные циклизации подандов **5a,b** с бензальдегидом и мочевиной.

Опираясь на наши предыдущие работы,^{8,12} в качестве гетерогенного катализатора для исследуемой реакции Биджинелли был выбран наноразмерный оксид $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, а в качестве гомогенного – полифосфорная кислота (ПФК, PPA). При проведении реакции в присутствии $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ с участием поданда **5a** выход продукта **9a** составил только 11% (схема 3). Катализ полифосфорной кислотой позволил повысить выходы продуктов реакции **9a,b** до 18 и 27% соответственно, однако при этом возникли трудности с выделением продуктов из реакционной смеси.

Аналогично методам, описанным в литературе,^{15,16} где активный компонент (ПФК) закрепляют на поверхности оксида кремния, нами был получен твердокислотный катализатор, в котором в качестве носителя для ПФК был использован наноразмерный оксид $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$. Действительно, в присутствии катализатора PPA-nano $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ взаимодействие подандов **5a,b** с мочевиной (**7**) и бензальдегидом (**8**) протекает более хемоселективно, выходы целевых дигидропиримидиновых производных **9a,b** составили 41 и 52% соответственно. В спектрах ЯМР ^1H соединений **9a,b** присутствуют сигналы протонов двух групп NH дигидропиримидинового цикла при 7.46–7.47 и 7.56–7.58 м. д. соответственно, а также сигналы амидных протонов, проявляющиеся в более слабом поле (~8.53 м. д.) по сравнению с сигналами протонов NH в спектрах полиэфиров **5a,b**. Протоны при атомах С-4 дигидропиримидинового цикла в соединениях **9a,b** дают характерный сигнал в области ~5.23 м. д. Поданды **9a,b** выделены в виде кристаллогидратов, что подтверждается данными ИК спектроскопии – присутствием полос валентных колебаний группы OH около 3400 см^{-1} и полос деформационных колебаний Н–О–Н при $1620\text{--}1630\text{ см}^{-1}$. В выделенном продукте на одну молекулу соединения **9b**, помимо 2/3 молекулы воды, содержится 1/5 молекулы изобутанола. Последнее подтверждается данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H (соотношение соединения **9b**/изобутанол составляет 5:1). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **9b** также имеются сигналы, соответствующие изобутанолу (19.08 (CH_3), 30.43 (CH) и 67.70 (CH_2) м. д.).

В симметричной молекуле подандов **9a,b** имеются два идентично замещенных хиральных центра, что

Схема 3



i: nano $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, THF, Δ , 21 h; *ii*: PPA, THF, Δ , 19 h; *iii*: PPA-nano $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, THF, Δ , 20 h

должно привести к образованию двух диастереомеров (*R,R*)/(*S,S*) и *мезо*-формы. Однако в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C подандов **9a,b** не обнаружено удвоения сигналов основных групп, наблюдаемого ранее для подобных соединений.¹⁷ Отмечено лишь незначительное уширение некоторых сигналов в спектрах ЯМР ^1H .

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что взаимодействие алифатических аминоподандов с ацетоуксусным эфиром в толуоле при температурах 60–90 °C приводит к образованию аминокротонатсодержащих полиэфиров, которые представляют самостоятельный интерес как исходные реагенты для дальнейших синтезов различных гетероциклсодержащих подандов. Показано также, что использование 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она в качестве ацетоацетилирующего агента позволяет получать поданды с концевыми СН-активными компонентами. На основе последних получены дигидропиримидинсодержащие поданды в условиях трехкомпонентной реакции Биджинелли в присутствии полифосфорной кислоты, закрепленной на поверхности наноразмерного оксида $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer в интервале $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Voetius и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil, проявитель – пары иода.

В работе использованы наноразмерный оксид $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, полученный по описанной ранее методике,¹⁸ 98% 1,5-диамино-3-оксапентан (**1a**) и 98% 1,8-диамино-3,6-диоксаоктан (**1b**) (Реахим), 94% 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-он (**4**) и 84% ПФК (AlfaAesar), 99% ацетоуксусный эфир, 98% бензальдегид и 98% мочевины (Acros Organics), органические растворители (х. ч.) (Вектон). Имобилизация ПФК на поверхности наноразмерного оксида $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ осуществлена по известной методике.¹⁵

(*2E,2'E*)-Диэтил-3,3'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-дил)бис(азандиил))дибут-2-еноат (**3a**). I. Смесь 3.75 г (28.8 ммоль)

ацетоуксусного эфира (**2**), 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-диамино-3-оксапентана (**1a**) и 6 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl₃, 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl₃, сушат на воздухе. Выход 1.70 г (54%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1141 (ν_{as} , –O–C_{Alk}); 3291 (N–H); 1652, 1505 (–CO–NH); 2930, 2978 (C_{Alk}–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.12–1.14 (6H, м, 2CH₃); 1.90 (6H, с, 2CH₃); 3.35–3.39 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.51–3.55 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.92–3.97 (4H, м, 2CH₃CH₂); 4.34–4.35 (2H, м, 2CH); 8.59 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 58.46; Н 8.43; N 8.69. C₁₆H₂₈N₂O₅. Вычислено, %: 58.51; Н 8.59; N 8.53.

II. К раствору, состоящему из 3.75 г (28.8 ммоль) ацетоуксусного эфира (**2**), 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-диамино-3-оксапентана (**1a**) и 6 мл толуола, добавляют 0.27 г (1.9 ммоль) двойного наноксид TiO₂–SiO₂. Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl₃, 5:4:1) наноксид отделяют центрифугированием, толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl₃, сушат на воздухе. Выход 2.33 г (74%).

III. Раствор 3.75 г (28.8 ммоль) ацетоуксусного эфира (**2**) и 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-диамино-3-оксапентана (**1a**) в 6 мл толуола подвергают ультразвуковому воздействию при 60 °С в течение 10 мин. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl₃, 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl₃, сушат на воздухе. Выход 1.71 г (55%).

Физико-химические характеристики соединений **3a**, полученных с использованием ультразвука, в условиях катализа наноразмерными оксидами и при нагревании реакционной смеси, совпадают.

(**2E,14E**)-Диэтил-3,14-диметил-7,10-диоксо-4,13-дизагексадека-2,14-диен-1,16-диоат (**3b**) получают аналогично (метод II). Выход 1.00 г (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 65–66 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1140 (ν_{as} , –O–C_{Alk}); 3291 (N–H); 1652, 1505 (–CO–NH); 2929, 2977 (C_{Alk}–H), 1605 (ν_s , –C=C–). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.11–1.14 (6H, м, 2CH₃); 1.89 (6H, с, 2CH₃); 3.34–3.37 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.51–3.56 (8H, м, (CH₂OCH₂)₂); 3.92–3.97 (4H, м, 2CH₃CH₂); 4.34 (2H, с, 2CH); 8.58 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 58.05; Н 8.45; N 7.62. C₁₈H₃₂N₂O₆. Вычислено, %: 58.04; Н 8.66; N 7.52.

Реакция 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-она (**4**) и 1,5-диамино-3-оксапентана (**1a**) в толуоле. Раствор 4.10 г (28.8 ммоль) 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-она (**4**) и 1.00 г (9.6 ммоль) аминзамещенного поданда **1a** в 10 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl₃, 5:1:1) получают смесь *N,N'*-(оксидиэтан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамид) (**5a**) и *N*-{2-[2-(3-ацетил-4-гидрокси-6-метил-

2-оксопиридин-1(2H)-ил)этоксид]этил}-3-оксобутанамид (**6**) в соотношении 9:1 по данным спектроскопии ЯМР ¹H. Полученный после отгонки толуола маслообразный остаток промывают Et₂O до образования порошка, который очищают перекристаллизацией из EtOAc. Выход соединения **5a** 0.96 г (37%). Фильтрат, полученный после его перекристаллизации, упаривают, осадок перекристаллизуют из EtOH и получают соединение **6**. Выход 0.1 г (3%).

N,N'-(Оксидиэтан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамид) (**5a**). Бежевый порошок, т. пл. 99–100 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1129 (ν_{as} , –O–C_{Alk}); 1363, 1417 (–CO–C_{Alk}); 3270 (N–H); 1712 (C=O); 1640, 1556, 1314 (–CO–NH); 3089, 2883 (C_{Alk}–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.13 (6H, с, 2CH₃); 3.21–3.24 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.41 (4H, т, ³*J* = 5.7, 2NCH₂CH₂O); 3.30 (4H, с, 2COCH₂CO); 8.07 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 29.9 (CH₃); 38.5 (CH₂); 51.2 (CH₂); 68.6 (CH₂); 166.0 (C=O); 203.0 (C=O). Найдено, %: С 53.15; Н 7.49; N 10.17. C₁₂H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 52.94; Н 7.35; N 10.29.

N-{2-[2-(3-Ацетил-4-гидрокси-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этоксид]этил}-3-оксобутанамид (**6**). Белый порошок, т. пл. 156–157 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1118 (ν_{as} , –O–C_{Alk}); 1230 (ν_{as} , =C–O–); 1345, 1412 (–CO–C_{Alk}); 3281 (N–H); 3100 (O–H); 1717, 1606 (C=O); 1640, 1567, 1230 (–CO–NH); 2875 (C_{Alk}–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.12 (3H, с, CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 3.17–3.21 (2H, м), 3.38–3.40 (2H, м), 3.59–3.62 (2H, м) и 4.06–4.08 (2H, м, CH₂CH₂OCH₂CH₂); 3.27 (2H, с, COCH₂CO); 5.98 (1H, с, CH); 8.07 (1H, с, NH); 15.43 (1H, с, OH). Найдено, %: С 56.56; Н 6.35; N 8.12. C₁₆H₂₂N₂O₆. Вычислено, %: С 56.80; Н 6.55; N 8.28.

N,N'-[Этан-1,2-диилбис(оксидиэтан-2,1-диил)]бис(3-оксобутанамид) (**5b**). Смесь 1.00 г (7 ммоль) 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-она (**4**), 0.30 г (2.3 ммоль) 1,8-диамино-3,6-диоксооктана (**1b**) и 3.5 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl₃, 5:4:1) толуол отгоняют, сухой остаток растирают с Et₂O, отфильтровывают и перекристаллизуют из EtOAc. Выход 0.32 г (44%), бежевый порошок, т. пл. 80–81 °С (EtOAc) (т. пл. 84 °С (EtOH)¹⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1140 (ν_{as} , –O–C_{Alk}); 1363, 1456 (–CO–C_{Alk}); 3243 (N–H); 1716 (C=O); 1666, 1574, 1320 (–CO–NH); 3088, 2869 (C_{Alk}–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.13 (6H, с, 2CH₃); 3.20–3.23 (4H, м, 2NCH₂CH₂O), 3.30 (4H, с, 2COCH₂CO); 3.42 (4H, т, ³*J* = 5.7, 2NCH₂CH₂O); 3.51 (4H, с, OCH₂CH₂O); 8.12 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 53.16; Н 7.72; N 8.77. C₁₄H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 53.16; Н 7.65; N 8.86.

N,N'-(Оксидиэтан-2,1-диил)бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид) (**9a**). I. Смесь 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины (**7**), 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида (**8**), 0.30 г двойного наноксид TiO₂–SiO₂ и 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда **5a**. Реакционную смесь продолжают кипятить при перемешивании в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок растворяют в горячем изобутаноле.

Раствор отфильтровывают на центрифуге от катализатора. Осадок, полученный после упаривания фильтрата, обрабатывают водой от мочевины, сушат, перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.07 г (11%), светло-желтый порошок, т. пл. 166–170 °С (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 757, 1459 (Ar); 1109 (ν_{as} , $-\text{O}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 3249 (N–H); 1670, 1518, 1315 ($-\text{CO}-\text{NH}$); 2930 ($\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.98 (6H, с, 2CH₃); 3.03–3.09 (2H, м) и 3.16–3.21 (2H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.23–3.26 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 5.23 (2H, с, 4,4'-CH); 7.21–7.23 (6H, м, H Ar); 7.28–7.31 (4H, м, H Ar); 7.47 (2H, с, 2NH); 7.56 (2H, с, 2NH); 8.53 (2H, с, 2NH). Найдено, %: C 61.88; H 6.27; N 15.14. C₂₈H₃₂N₆O₅·2/3H₂O. Вычислено, %: C 61.74; H 6.16; N 15.43.

II. Смесь 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины (7), 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида (8), 0.32 г ПФК и 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда 5a. Реакционную смесь продолжают кипятить при перемешивании в течение 18 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают водой от мочевины и перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.11 г (18%).

III. Смесь 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины (7), 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида (8), 0.3 г ПФК, закрепленной на поверхности двойного наноразмерного оксида TiO₂–SiO₂, и 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда 5a. Реакционную смесь продолжают кипятить при перемешивании в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок растворяют в горячем изобутаноле. Раствор отфильтровывают на центрифуге от катализатора. Осадок, полученный после упаривания фильтрата, обрабатывают водой от мочевины, сушат, перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.24 г (41%).

Физико-химические характеристики соединений 9a, полученных с использованием ПФК, в условиях катализа двойным наноразмерным оксидом TiO₂–SiO₂ и PPA–nanoTiO₂–SiO₂, совпадают.

N,N'-[Этан-1,2-диилбис(оксиэтан-2,1-диил)]бис-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид) (9b) получают аналогично предыдущим методикам II (выход 27%) и III (выход 52%) для соединения 9a. Светло-бежевый порошок, т. пл. 178–180 °С (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 758, 1455 (Ar); 1103 (ν_{as} , $-\text{O}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 3274 (N–H); 1660, 1519, 1309 ($-\text{CO}-\text{NH}$); 2929 ($\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.98 (6H, с, 2CH₃); 3.05–3.10 (2H, м) и 3.20–3.25 (2H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.28–3.31 (4H, м, 2NCH₂CH₂O); 3.37 (4H, с, OCH₂CH₂O); 5.23 (2H, с, 4,4'-CH); 7.22–7.23 (6H, м, H Ar); 7.28–7.32 (4H, м, H Ar); 7.46 (2H, с, 2NH); 7.58 (2H, с, 2NH); 8.53 (2H, с, 2NH); сигналы *i*-BuOH: 0.82 (1.2H, д, $^3J = 6.7$, 2CH₃); 1.55–1.63 (0.2H, м, CH); 3.15 (0.4H, т, $^3J = 5.9$, CH₂); 4.39 (0.2H, т, $^3J = 5.3$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.8 (CH₃); 38.5 (NCH₂); 54.7 (C-4);

68.8 (OCH₂); 69.4 (OCH₂); 104.9 (C-5); 126.2; 127.1; 128.3; 137.4; 144.3; 152.7 (C=O); 166.3 (C=O); сигналы *i*-BuOH: 19.08 (CH₃); 30.43 (CH); 67.70 (CH₂). Найдено, %: C 61.45; H 6.36; N 13.87. C₃₀H₃₆N₆O₆·1/5*i*-BuOH·2/3H₂O. Вычислено, %: C 61.29; H 6.56; N 13.92.

Физико-химические характеристики соединений 9b, полученных методами II и III, совпадают.

Авторы выражают благодарность профессору Белорусского государственного технологического университета А. Н. Мурашкевич за предоставленные образцы наноксидов.

Список литературы

- Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4192.
- Gein, V. L.; Kholkin, I. V.; Zamaraeva, T. M.; Voronina, E. V.; Vakhryn, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46*, 114. [*Хим.-фарм. журн.* **2012**, *46*(2), 49.]
- Suresh; Sandhu, J. S. *ARKIVOC* **2012**, (i), 66.
- Zhidovinova, M. S.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Ovchinnikova, I. G. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 323.
- Collado, D.; Perez-Inestrosa E.; Suau, R.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 855.
- Arrowsmith, J.; Jennings, S. A.; Langnel, D. A. F.; Wheelhouse, R. T.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, *24*, 4432.
- Afonkina, E. S.; Pereyaslavskaya, E. S.; Potemkin, V. A.; Grishina, M. A.; Rusinov, G. L.; Fedorova, O. V. *Russ. J. Struct. Chem.* **2012**, *50*, 982. [*Журн. структур. химии* **2012**, *50*, 1022.]
- Radionova, E. S.; Titova, Yu. A.; Isenov, M. L.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 998. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1083.]
- Yamashkin, S. A.; Kucherenko, N. Ya.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 499. [*Химия гетероцикл. соединений* **1997**, 579.]
- Лабораторный практикум по промежуточным продуктам и красителям*; Николенко, Л. Н., Ред.; Высшая школа: Москва, 1965, с. 100.
- Govindh, V.; Diwakar, B. S.; Murthy, Y. L. N. *Org. Commun.* **2012**, *5*, 105.
- Valova, M. S.; Koryakova, O. V.; Ganebnykh, I. N.; Murashkevich, A. N.; Fedorova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1430. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 1448.]
- Clemens, R. J.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431.
- Kato, T.; Kubota, Y. *Yakugaku Zasshi* **1969**, *89*, 1477.
- Montazeri, N.; Pourshamsian, K.; Kalantarian, R.; Kio, M. M. *Asian J. Chem.* **2012**, *24*, 3751.
- Zeinali-Dastmalbaf, M.; Davoodnia, A.; Heravi, M. M.; Hoseini, N. T.; Khojastehnezhad, A.; Zamani, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 656.
- Жидовинова, М. С. Автореф. дис. канд. хим. наук; Екатеринбург, 2005.
- Valova, M. S.; Koryakova, O. V.; Maksimovich, A. I.; Fedorova, A. N.; Murashkevich, A. N.; Alisienok, O. A. *J. Appl. Spectrosc.* **2014**, *81*, 422. [*Журн. прикл. спектроскопии* **2014**, *81*, 402.]
- Chowdhury, F. A.; Nishino, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1337.