

Исследование региоселективности цианометилирования 4-(трифторметил)пиримидин-2(1H)-онов

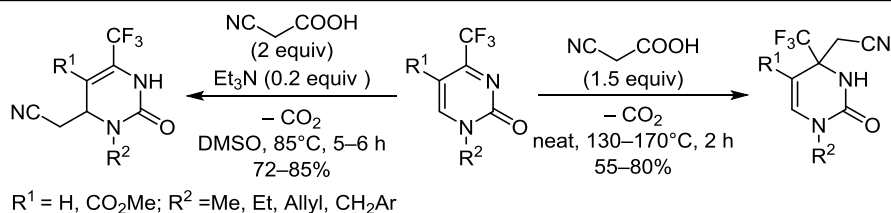
Виктор М. Ткачук^{1*}, Сергей В. Мельников¹, Анастасия В. Воробей¹,
Владимир А. Сукач^{2,3}, Михаил В. Вовк¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: tkachukviktor@i.ua

² Ле Студиум. Институт передовых исследований Центр-Валь де Луар,
ул. Дупанлон, 1, Орлеан 45000, Франция; e-mail: vsukach@gmail.com.ua

³ Институт органической и аналитической химии, Орлеанский университет,
ICOA UMR CNRS 7311, Франция

Поступило 13.10.2018
Принято после доработки 21.12.2018



Циануксусная кислота селективно реагирует с 4-(трифторметил)пиримидин-2(1H)-онами с образованием продуктов присоединения с декарбоксилированием по Михаэлю в растворе ДМСО при 85 °С и по Манниху в условиях сплавления реагентов.

Ключевые слова: 4-(трифторметил)пиримидиноны, циануксусная кислота, присоединение по Манниху, присоединение по Михаэлю, цианометилирование.

Цианоалкильные группы относятся к важным структурным фрагментам, которые входят в состав значительного числа фармацевтических препаратов,¹ природных веществ,² а также широко применяются в синтетической практике для получения других функциональных групп.³ В последнее время интенсивно разрабатываются методы селективного цианоалкилирования органических соединений с использованием методик активации ацетонитрила и его аналогов сильными основаниями⁴ и переходными металлами.⁵ При этом не теряет своего синтетического значения подход, основанный на реакции присоединения с декарбоксилированием к кратным связям циануксусной кислоты как в хиральном, так и в асимметрическом вариантах. Так, взаимодействие циануксусных кислот с активированными кетонами обычно протекает в присутствии органических оснований и приводит к α-гидрокси-β-цианоалкилпроизводным.⁶ Реакция Манниха циануксусных кислот с ациклическими иминосоединениями была использована для синтеза α-амино-β-цианоалканов,⁷ а с 3,4-дигидроизохинолинами – для получения 1-цианометилпроизводных⁸ как ценных структурных блоков для последующих циклизаций. В свою

очередь, активированные бензилиденпроизводные⁹ или циклические енамины¹⁰ реагируют с циануксусной кислотой в присутствии оснований или при повышенной температуре с образованием продуктов присоединения по Михаэлю. Обобщение приведенных выше данных позволяет сделать вывод, что во всех примерах реализовывалось только одно направление цианоалкилирования, обусловленное строением соответствующих субстратов.

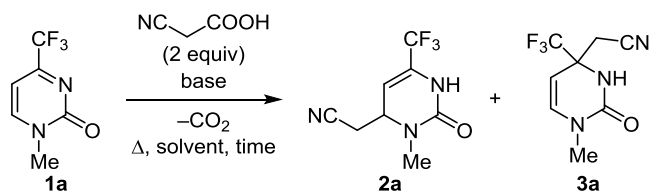
Нам предоставлялось целесообразным изучить в реакции с циануксусной кислотой гетероциклическую систему, содержащую в своей структуре конкурентные к нуклеофильному присоединению электрофильные связи C=C и C=N. Удобной моделью такой системы являются пиримидин-2-оны, содержащие в положении C-4 гетероцикла трифторметильную группу, повышающую электрофильность как азометинового, так и алкенильного фрагментов. Ранее для соединений этого ряда были обнаружены интересные закономерности нуклеофильного присоединения ацетона,¹¹ нитрометана,¹² триметилсилилцианида,¹³ малоновой кислоты и ее ариловых и тиоарилловых моноэфиров,¹⁴ а также кетоксусных кислот.¹⁵

В представленном сообщении на примере модельной реакции 4-(трифторметил)пиримидин-2-она **1a** с циануксусной кислотой нами были проведены исследования влияния используемого растворителя, температурных условий и основания как катализатора на процесс избирательного присоединения по одному из реакционных центров (схема 1, табл.1). Методом спектроскопии ЯМР ^{19}F реакционной смеси были определены степень превращения исходных субстратов **1a–f** и процентное соотношение региоизомеров **2**, **3 a–f** (табл. 1, 2). Показано, что при кипячении соединения **1a** в течение 6 ч в MeCN с 2 экв. циануксусной кислоты и 0.2 экв. Et_3N конверсия субстрата не превышала 5% (опыт 1). При проведении реакции в кипящем PhMe (опыт 2) наблюдалось полное превращение исходного субстрата, однако реакция не отличалась выраженной региоселективностью и приводила к смеси продуктов цианометилирования с декарбоксилированием по Михаэлю **2a** и Манниху **3a** в примерном соотношении 3:2. Более селективным оказалось протекание процесса в ДМСО при 85 °С. Показано, что характер основания в значительной мере влияет на степень превращения исходного субстрата, при этом во всех случаях превалирует продукт присоединения по атому С-6 исходного пиримидинового цикла (опыты 3–5). Следует также отметить высокую эффективность Et_3N , наличие которого в реакционной смеси как в каталитическом, так и эквимольном количестве способствует протеканию высокоселективной реакции Михаэля (опыты 6, 7). Обнаружено, что отсутствие катализатора сказывается как на скорости реакции, так и на региоселективности процесса (опыты 8, 9). Даже при кипячении в течение 8 ч в диглиме цианометилирование соединения **1a** протекает не селективно, и в реакционной смеси достигается практически одинаковое соотношение региоизомеров **2a** и **3a** (опыт 10).

Найденные оптимальные условия синтеза соединения **2a** были распространены на реакции цианометилирования 4- CF_3 -пиримидинов **1b–f** (схема 2, табл. 2), что позволило синтезировать ряд новых функциональных производных 6-трифторметил-4-цианометилтетрагидропиримидин-2-онов **2a–f** с высокими выходами. Примечательно, что при введении в положение С-5 пиримидинового цикла метоксикарбонильного заместителя (соединения **1e,f**) наблюдается уменьшение выходов целевых соединений **2e,f** до 74 и 72% соответственно. При этом в реакционной смеси также фиксируется увеличение содержания продуктов присоединения по Манниху **3e,f** до 18–19%.

Представляется вероятным, что, подобно реакциям с малоновой кислотой и ее производными,¹⁴ цианометилирование пиримидинов **1a–f** при катализе основаниями протекает по схеме присоединение–декарбоксилирование. При этом стадия присоединения к связи С=С реализуется в кинетических условиях и сопровождается образованием интермедиата **A** (схема 2), который при температуре 85 °С быстро декарбоксилируется в продукты **2a–f**. Напротив, взаимодействие по связи С=N является термодинамически контро-

Схема 1

Таблица 1. Оптимизация условий реакции цианометилирования 4-(трифторметил)пиримидин-2-она **1a**

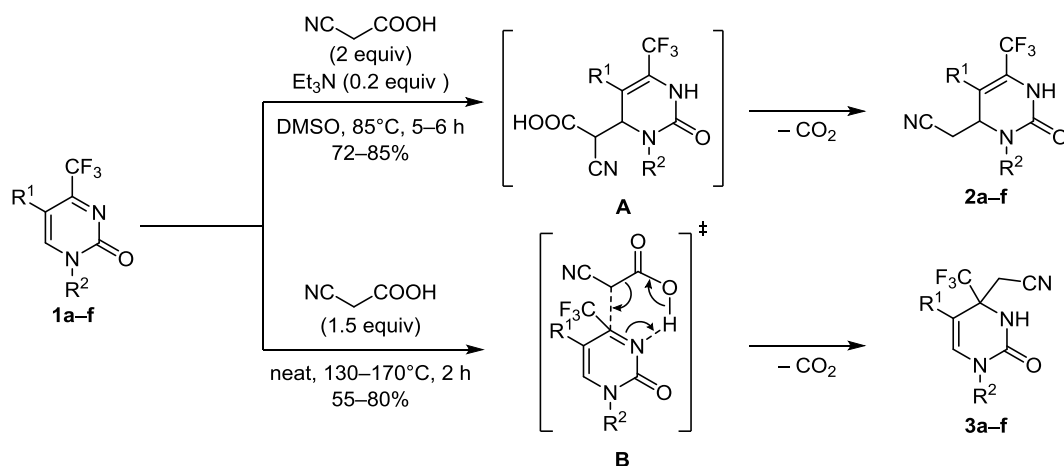
Опыт	Растворитель (температура, °С)	Основание (экв.)	Время, ч	Конверсия, %	Соотношение региоизомеров 2a:3a
1	MeCN (82)	Et_3N (0.2)	6	5	–
2	PhMe (110)	Et_3N (0.2)	6	100	62:38
3	ДМСО (85)	DABCO (0.2)	6	60	92:8
4	ДМСО (85)	DBU (0.2)	6	100	96:4
5	ДМСО (85)	Py (0.2)	6	21	77:23
6	ДМСО (85)	Et_3N (0.2)	6	100	97:3
7	ДМСО (85)	Et_3N (1.0)	6	100	97:3
8	ДМСО (85)	–	8	19	74:26
9	ДМСО (170)	–	8	65	91:9
10	Диглим (162)	–	8	50	52:48

лируемым, что на примере соединения **1e** было продемонстрировано при проведении реакции цианометилирования при 50 °С. Обнаружено, что со временем соотношение региоизомеров **2e:3e** изменяется в сторону увеличения в реакционной смеси количества изомера **3e**, которое после 8 ч экспонирования при 98% конверсии достигает 30%.

Учитывая обнаруженный выше (табл. 1, опыт 10) пример значительного образования продукта 4-цианометилирования **3a** в кипящем диглиме и литературные данные,⁸ касающиеся присоединения циануксусной кислоты к эндоциклической связи С=N изохинолинов при сплавлении реагентов, нами была предпринята попытка использовать такие условия для целенаправленного синтеза региоизомерных продуктов присоединения по Манниху **3a–f**.

Экспериментально установлено, что сплавление субстратов **1a–d** с 1.5 экв. циануксусной кислоты при 170 °С в течение 2 ч осуществляется по схеме региоселективного присоединения с декарбоксилированием к иминофрагменту и приводит к продуктам по Манниху – 4-трифторметил-4-цианометилтетрагидропиримидин-2-онам **3a–d**, которые были выделены с выходами 55–76%. В свою очередь, цианометилирование более электрофильных соединений **1e,f** протекает с 98% региоселективностью уже при 130 °С и дает целевые продукты **3e,f** с более высокими выходами (табл. 2). Обнаруженное на указанных примерах термическое цианометилирование по связи С=N отличается от такового, реализующегося по связи С=С в более мягких условиях (85 °С) и с меньшей (81–82%) селективностью. С учетом предложенного ранее механизма присоединения кетокислот к пиперидину и

Схема 2

Таблица 2. Условия синтеза и выходы соединений **2, 3 a-f**

Соединение	R ¹	R ²	Температура, °C	Время, ч	Соотношение региоизомеров 2:3 (конверсия, %)	Выход, %
2a	H	Me	85	6	96:4 (100)	83
2b	H	Et	85	6	95:5 (100)	82
2c	H	Allyl	85	6	97:3 (100)	83
2d	H	Bn	85	6	97:3 (100)	85
2e	CO ₂ Me	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	85	5	82:18 (100)	74
2f	CO ₂ Me	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	85	5	81:19 (100)	72
3a	H	Me	170	2	18:82 (88)	55
3b	H	Et	170	2	12:88 (92)	65
3c	H	Allyl	170	2	6:94 (95)	76
3d	H	Bn	170	2	10:90 (95)	70
3e	CO ₂ Me	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	130	2	2:98 (95)	80
3f	CO ₂ Me	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	130	2	2:98 (94)	78

дигидроизохинолину¹⁶ логичным представляется протекание найденной реакции через синхронное шестичленное переходное состояние **B** (схема 2).

Спектральные характеристики изомерных тетрагидропиримидин-2-онов **2, 3 a-f** позволяют надежно идентифицировать каждый тип структур. Так, в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **2a-f** группа CF₃, находящаяся у тригонального углеродного атома, наблюдается в диапазоне –64.8÷–69.7 м. д., а в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **3a-f**, в которых она связана с тетрагональным углеродным атомом, проявляется в диапазоне –81.3÷–82.3 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C атомы углерода пиримидинового цикла, соседствующие с группой CF₃, проявляются в виде кватрето для соединений **2a-f** в интервале 128.8–136.4 м. д. с КССВ 32.5–37.5 Гц, а для соединений **3a-f** – в интервале 60.6–61.3 м. д. с КССВ 28.8–31.3 Гц. В спектрах ЯМР ¹H экзоциклические метиленовые протоны пиримидинов **2a-f** фиксируются в виде двух дублетов дублетов при 2.54–2.79 и 2.64–3.10 м. д., а пиримидинов **3a-f** – в виде двух дублетов АВ-системы при 2.78–3.00 и 3.13–3.98 м. д.

Таким образом, нами найдены условия взаимодействия 4-(трифторметил)пиримидин-2-онов с циануксус-

ной кислотой, позволяющие осуществлять их регио-селективное цианометилирование по электрофильным связям C=C и C=N и получать с высокими выходами новые функциональные производные, перспективные оригинальные синтетические блоки.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединения **1b, 2, 3 a-d**) и в CDCl₃ (соединения **1f, 2, 3 e,f**), стандарт ТМС. Спектры ЯМР ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (377 МГц) в ДМСО-*d*₆ (соединения **1b, 2, 3 a-d**) и в CDCl₃ (соединения **1f, 2, 3 e,f**), стандарт CFCl₃. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (70 эВ). Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Si 60 (40–63 мкм). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-Analyzer серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Пиримидоны **1a-d**,¹⁷ и **1e,f**¹⁸ синтезированы по литературным методам.

4-Трифторметил-1-этилпиримидин-2(1H)-он (1b). Выход 5.0 г (64%), белый порошок, т. пл. 115–117 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.27 (3H, т, ³J = 6.4, CH₃); 3.97 (2H, кв, ³J = 6.0, CH₂); 6.85 (1H, д, ³J = 6.5, 5-CH); 8.63 (1H, д, ³J = 6.5, 6-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 14.0; 47.0; 99.3 (кв, ³J_{CF} = 2.5, C-5); 120.0 (кв, ¹J_{CF} = 275.0, CF₃); 154.6; 154.7; 161.3 (кв, ²J_{CF} = 35.0, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –70.2 (CF₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 193 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 43.50; H 3.72; N 14.78. C₇H₇F₃N₂O. Вычислено, %: C 43.76; H 3.67; N 14.58.

Метил-2-оксо-4-трифторметил-1-(4-фторбензил)-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (1f). Выход 1.2 г (56%), белый порошок, т. пл. 114–117 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1690 (C=O), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.

(J , Гц): 3.86 (3H, с, OCH₃); 5.12 (2H, с, CH₂); 7.10 (2H, т, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.40 (2H, т, $^3J = 5.6$, H Ar); 8.48 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 53.0; 54.3; 106.8; 116.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$); 118.9 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.3$, CF₃); 129.0 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$); 131.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$); 153.5; 154.4; 160.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.5$, C-4); 161.5; 163.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.5$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.3 (CF₃); -113.6 (CF). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 51.22; H 2.94; 8.60. C₁₄H₁₀F₄N₂O₃. Вычислено, %: C 50.92; H 3.05; N 8.48.

Получение соединений 2a–f (общая методика). К раствору 1.7 ммоль 4-трифторметилпиримидин-2(1H)-она **1a–f** и 0.047 мл (0.34 ммоль) Et₃N в 3 мл сухого ДМСО добавляют 0.289 г (3.4 ммоль) циануксусной кислоты и перемешивают при 85 °С в течение 6 ч (в случае соединений **1a–d**) или 5 ч (в случае соединений **1e, f**). Реакционную смесь выливают в 20 мл H₂O, через 10–15 мин осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H₂O, высушивают на воздухе и очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент EtOAc–гексан, 1:1 (для соединений **2a, b**), 1:2 (для соединений **2c–f**).

2-[3-Метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (2a). Выход 309 мг (83%), белый порошок, т. пл. 184–186 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O), 2251 (CN), 3119 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (1H, д, д, $^2J = 16.8$, $^3J = 3.2$, CH₂CH); 2.86 (3H, с, 3-CH₃); 3.10 (1H, д, д, $^2J = 16.8$, $^3J = 4.8$, CH₂CH); 4.40–4.52 (1H, м, 4-CH); 5.45 (1H, уш. с, 5-CH); 9.52 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.9; 32.5; 54.5; 100.0 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 5.0$, C-5); 118.1 (CN); 120.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 271.3$, CF₃); 128.8 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 32.5$, C-6); 152.1 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -69.7 (CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 [M+H]⁺ (100), 179 [M+H–CH₃CN]⁺ (80). Найдено, %: C 43.64; H 3.48; N 19.36. C₈H₈F₃N₃O. Вычислено, %: C 43.84; H 3.68; N 19.17.

2-[2-Оксо-6-(трифторметил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (2b). Выход 325 мг (82%), белый порошок, т. пл. 158–159 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1686 (C=O), 2250 (CN), 3124 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH₃CH₂); 2.77 (1H, д, $^2J = 17.2$, CH₂CH); 2.98–3.18 (2H, м, CH₂CH, CH₃CH₂); 3.48–3.62 (1H, м, CH₃CH₂); 4.42–4.56 (1H, м, 4-CH); 5.45 (1H, уш. с, 5-CH); 9.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4; 23.9; 39.7; 52.4; 100.3 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 5.0$, C-5); 118.2 (CN); 120.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 271.3$, CF₃); 128.8 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 35.0$, C-6); 151.8 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -69.2 (CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 [M+H]⁺ (100), 193 [M+H–CH₃CN]⁺ (50). Найдено, %: C 46.52; H 4.48; N 17.95. C₉H₁₀F₃N₃O. Вычислено, %: C 46.36; H 4.32; N 18.02.

2-[2-Оксо-3-(проп-2-ен-1-ил)-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (2c). Выход 346 мг (83%), белый порошок, т. пл. 110–113 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O), 2247 (CN), 3120 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.77 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 3.8$, CH₂CH); 3.06 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 4.8$, CH₂CH); 3.70 (1H, д, д, $^2J = 15.6$, $^3J = 6.4$, CH₂CH=CH₂); 4.26 (1H, д, д, $^2J = 15.6$, $^3J = 4.8$, CH₂CH=CH₂); 4.34–

4.42 (1H, м, 4-CH); 5.14–5.30 (2H, м, CH₂CH=CH₂); 5.49 (1H, уш. с, 5-CH); 5.72–5.86 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 9.61 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 19.1; 46.9; 52.4; 100.4 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 5.0$, C-5); 118.0; 118.3 (CN); 120.2 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 271.3$, CF₃); 129.0 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 35.0$, C-6); 134.0; 152.0 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -69.6 (CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [M+H]⁺ (100), 205 [M+H–CH₃CN]⁺ (55). Найдено, %: C 48.72; H 4.28; N 17.36. C₁₀H₁₀F₃N₃O. Вычислено, %: C 48.98; H 4.11; N 17.14.

2-[3-Бензил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (2d). Выход 426 мг (85%), белый порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1684 (C=O), 2247 (CN), 3125 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (1H, д, д, $^2J = 16.8$, $^3J = 2.2$, CH₂CH); 3.06 (1H, д, д, $^2J = 16.8$, $^3J = 4.8$, CH₂CH); 4.24 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH₂Ph); 4.25–4.34 (1H, м, 4-CH); 4.96 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH₂Ph); 5.47 (1H, д, $^3J = 4.0$, 5-CH); 7.22–7.44 (5H, м, H Ph); 9.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.4; 47.1; 52.3; 100.4 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 5.0$, C-5); 118.1 (CN); 120.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 271.3$, CF₃); 127.9; 128.0; 128.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 35.0$, C-6); 129.1; 137.8; 152.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -69.0 (CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 57.13; H 4.18; N 14.15. C₁₄H₁₂F₃N₃O. Вычислено, %: C 56.95; H 4.10; N 14.23.

Метил-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторметил)-4-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (2e). Выход 482 мг (74%), белый порошок, т. пл. 187–188 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1685 (C=O), 1713 (C=O), 2249 (CN), 3097 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 4.4$, CH₂CH); 2.64 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 5.2$, CH₂CH); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.51–4.62 (2H, м, 4-CH, CH₂Ar); 4.82 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH₂Ar); 6.92 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 7.28 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 7.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.4; 49.4; 52.7; 53.0; 55.3; 103.0 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 1.3$, C-5); 114.6; 116.2 (CN); 118.9 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 275.0$, CF₃); 127.5; 129.6; 136.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.5$, C-6); 151.2 (C-2); 159.8; 162.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -64.9 (CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 [M+H]⁺ (50), 382 [M–H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.43; H 4.38; N 10.80. C₁₇H₁₆F₃N₃O₄. Вычислено, %: C 53.27; H 4.21; N 10.96.

Метил-2-оксо-6-(трифторметил)-3-(4-фторбензил)-4-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (2f). Выход 454 мг (72%), белый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1687 (C=O), 1714 (C=O), 2247 (CN), 3098 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 3.6$, CH₂CH); 2.67 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 5.0$, CH₂CH); 3.77 (3H, с, OCH₃); 4.50 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH₂Ar); 4.54–4.58 (1H, м, 4-CH); 4.89 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH₂Ar); 7.05 (2H, т, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.28 (2H, т, $^3J = 5.6$, H Ar); 8.05 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.5; 49.2; 52.8; 53.3; 102.9 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 1.3$, C-5); 116.2 (CN); 116.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.3$); 118.9 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 275.0$, CF₃); 130.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$); 131.5 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$); 136.4 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.5$, C-6); 151.6 (C-2); 162.8 (C=O); 162.9 (д, $^1J_{\text{CF}} = 245.0$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -64.8 (CF₃); -113.7 (CF). Масс-спектр, m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 372 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 51.92; Н 3.38; N 11.48. $C_{16}H_{13}F_4N_3O_3$. Вычислено, %: С 51.76; Н 3.53; N 11.32.

Получение соединений 3a–f (общая методика). В течение 2 ч нагревают 0.217 г (2.55 ммоль) циануксусной кислоты при 170 °С и интенсивном перемешивании с 1.7 ммоль 4-трифторметилпиримидин-2(1*H*)-она **1a–d** или при 130 °С с 1.28 ммоль 4-трифторметилпиримидин-2(1*H*)-она **1e,f**. Реакционную смесь охлаждают, очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент EtOAc–гексан, 1:1 (для соединений **3a,b**), 1:2 (для соединений **3c,d**). В случае соединений **3e,f** реакционную смесь растворяют в 40 мл $CHCl_3$ и промывают H_2O (2 × 15 мл), упаривают при пониженном давлении, очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент EtOAc–гексан, 1:2.

2-[1-Метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (3a). Выход 205 мг (55%), светло-желтый порошок, т. пл. 110–112 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 2263 (CN), 3109 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.70–3.10 (4H, м, CH_2CN , CH_3); 3.14 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 4.75 (1H, д, $^3J = 7.6$, 5-CH); 6.67 (1H, д, $^3J = 7.6$, 6-CH); 8.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 26.1; 34.3; 60.8 (кв, $^2J_{CF} = 30.0$, C-4); 92.7; 116.8 (CN); 124.8 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 136.3; 151.9 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –81.4 (CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 $[M+H]^+$ (100), 179 $[M+H-CH_3CN]^+$ (95). Найдено, %: С 43.94; Н 3.75; N 19.01. $C_8H_8F_3N_3O$. Вычислено, %: С 43.84; Н 3.68; N 19.17.

2-[2-Оксо-4-(трифторметил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (3b). Выход 257 мг (65%), светло-желтый порошок, т. пл. 96–97 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1693 (C=O), 2265 (CN), 3110 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH_3CH_2); 2.96 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 3.13 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 3.40–3.54 (2H, м, CH_2CH_2); 4.77 (1H, д, $^3J = 6.8$, 5-CH); 6.72 (1H, д, $^3J = 6.8$, 6-CH); 7.96 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 26.1; 41.5; 60.6 (кв, $^2J_{CF} = 28.8$, C-4); 93.1; 116.7 (CN); 124.9 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 135.1; 151.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –81.3 (CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 $[M+H]^+$ (100), 193 $[M+H-CH_3CN]^+$ (20). Найдено, %: С 46.57; Н 4.02; N 18.17. $C_9H_{10}F_3N_3O$. Вычислено, %: С 46.36; Н 4.32; N 18.02.

2-[2-Оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (3c). Выход 317 мг (76%), прозрачное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 2262 (CN), 3120 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (1H, д, $^2J = 17.0$, CH_2CN); 3.17 (1H, д, $^2J = 17.0$, CH_2CN); 3.98 (1H, д, д, $^2J = 16.5$, $^3J = 4.5$, $CH_2CH=CH_2$); 4.07 (1H, д, д, $^2J = 16.5$, $^3J = 4.5$, $CH_2CH=CH_2$); 4.81 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^2J = 2.5$, $CH_2CH=CH_2$); 5.06–5.16 (2H, м, $CH_2CH=CH_2$, 5-CH); 5.73–5.84 (1H, м, $CH_2CH=CH_2$); 6.61 (1H, д, $^3J = 8.0$, 6-CH); 8.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 26.2; 48.1; 60.7 (кв, $^2J_{CF} = 30.0$, C-4); 93.2; 116.2; 116.8 (CN); 124.9 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 134.4; 135.3; 151.3 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –82.0 (CF_3). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 $[M+H]^+$ (100), 205 $[M+H-CH_3CN]^+$ (30). Найдено, %: С 49.11; Н 4.20; N 17.06. $C_{10}H_{10}F_3N_3O$. Вычислено, %: С 48.98; Н 4.11; N 17.14.

2-[1-Бензил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил]ацетонитрил (3d). Выход 351 мг (70%), светло-желтый порошок, т. пл. 160–162 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (C=O), 2263 (CN), 3108 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.00 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 3.18 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 4.56 (1H, д, $^2J = 15.6$, CH_2Ph); 4.70 (1H, д, $^2J = 15.6$, CH_2Ph); 4.83 (1H, д, $^3J = 7.6$, 5-CH); 6.75 (1H, д, $^3J = 7.6$, 6-CH); 7.18–7.40 (5H, м, Н Ph), 8.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 26.2; 49.3; 60.8 (кв, $^2J_{CF} = 30.0$, C-4); 93.5; 116.8 (CN); 124.9 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 127.2; 127.6; 128.9; 135.6; 138.6; 151.7 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –82.0 (CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 56.70; Н 4.20; N 14.03. $C_{14}H_{12}F_3N_3O$. Вычислено, %: С 56.95; Н 4.10; N 14.23.

Метил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-4-(трифторметил)-4-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонилат (3e). Выход 392 мг (80%), белый порошок, т. пл. 133–135 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684 (C=O), 1715 (C=O), 2259 (CN), 3096 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.78 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.97 (1H, д, $^2J = 16.8$, CH_2CN); 4.55 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH_2Ar); 4.86 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH_2Ar); 6.88 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н Ar); 6.96 (1H, уш. с, NH); 7.16 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н Ar); 7.62 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 24.7; 50.5; 52.0; 55.3; 61.2 (кв, $^2J_{CF} = 30.0$, C-4); 96.6; 114.5; 114.9 (CN); 124.2 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 127.4; 128.9; 145.2; 152.1 (C-2); 159.6; 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –82.3 (CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 53.15; Н 4.42; N 10.72. $C_{17}H_{16}F_3N_3O_4$. Вычислено, %: С 53.27; Н 4.21; N 10.96.

Метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1-(4-фторбензил)-4-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонилат (3f). Выход 370 мг (78%), белый порошок, т. пл. 125–127 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (C=O), 1720 (C=O), 2261 (CN), 3098 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (1H, д, $^2J = 16.4$, CH_2CN); 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.98 (1H, д, $^2J = 16.4$, CH_2CN); 4.57 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH_2Ar); 4.90 (1H, д, $^2J = 15.2$, CH_2Ar); 6.82 (1H, уш. с, NH); 7.04 (2H, т, $^3J = 8.8$, Н Ar); 7.22 (2H, т, $^3J = 8.8$, Н Ar); 7.62 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 24.9; 50.5; 52.2; 61.3 (кв, $^2J_{CF} = 31.3$, C-4); 96.8; 114.8 (CN); 116.1 (д, $^2J_{CF} = 22.5$), 124.2 (кв, $^1J_{CF} = 286.3$, CF_3); 129.2 (д, $^3J_{CF} = 8.8$); 131.3 (д, $^4J_{CF} = 3.8$); 145.1; 151.5 (C-2); 162.7 (д, $^1J_{CF} = 246.3$); 163.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –81.7 (CF_3); –113.5 (F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 51.63; Н 3.67; N 11.28. $C_{16}H_{13}F_4N_3O_3$. Вычислено, %: С 51.76; Н 3.53; N 11.32.

Список литературы

1. Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.
2. Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597.
3. Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035.

4. (a) Lopez, R.; Palomo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 13170. (b) Denes, F.; Perez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2366.
5. (a) Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Wang, J.-J.; Hu, R.-B.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5270. (b) Chakraborty, S.; Patel, Y. J.; Krause, J. A.; Guan, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7523. (c) Shen, J.; Yang, D.; Liu, Y.; Qin, S.; Zhang, J.; Sun, J.; Liu, C.; Liu, C.; Zhao, X.; Chu, C.; Liu, R. *Org. Lett.* **2014**, 16, 350. (d) Bunescu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3132.
6. (a) Saito, K.; Takagi, H.; Yamamoto, M.; Yamada, K. *Synthesis* **1992**, 1261. (b) Chkanikov, N. D.; Shidlovskii, A. F.; Mukhanov, V. I.; Golubev, A. S.; Peregodov, A. S. *Mendeleev Commun.* **2006**, 16, 175. (c) Khodakovskiy, P. V.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2009**, 1099. (d) Ren, Q.; Huang, J.; Wang, L.; Li, W.; Liu, H.; Jiang, X.; Wang, J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 2622. (e) Gajulapalli, V. P. R.; Vinayagam, P.; Kesavan, V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4186. (f) Zaryanova, E. V.; Ignatov, A. A.; Lozynskaya, N. A. *Tetrahedron* **2017**, 73, 6887. (g) Zaryanova, E. V.; Lozynskaya, N. A.; Beznos, O. V.; Volkova, M. S.; Chesnokova, N. B.; Zefirova, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3787. (h) Rajeshkumar, V.; Chandrasekar, S.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8512. (i) Greenhalgh, M. D.; Smith, S. M.; Walden, D. M.; Taylor, J. E.; Brice, Z.; Robinson, E. R. T.; Fallan, C.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Richardson, H. C.; Grove, M. A.; Cheong, P. H.; Smith, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 3200. (j) Balaraman, K.; Moskowicz, M.; Wolf, C. *Adv. Synth. Catal.* DOI: 10.1002/adsc.201800876.
7. (a) Fukawa, H.; Terao, Y.; Achiwa, K.; Sekiya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 94. (b) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9610. (c) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3497. (d) Hyodo, K.; Kondo, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 4128.
8. (a) Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *Synthesis* **1987**, 474. (b) Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Sohar, P. *Synthesis* **1995**, 863.
9. Makoto, F.; Yoshiyasu, T.; Minoru, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 2675.
10. (a) Miyano, S.; Yamashita, O.; Fujii, S.; Somehara, T.; Sumoto, K.; Satoh, F.; Masuda, T. *Heterocycles* **1981**, 16, 755. (b) Miyano, S.; Yamashita, O.; Sumoto, K.; Shima, K.; Hayashimatsu, M.; Satoh, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 271.
11. Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Shoba, V. M.; Pirozhenko, V. V.; Rusanov, E. B.; Chekotilo, A. A.; Rösenthaller, G.-V.; Vovk, M. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7, 1452.
12. Tkachuk, V. M.; Sukach, V. A.; Kovalchuk, K. V.; Vovk, M. V.; Nenajdenko, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1420.
13. Sukach, V. A.; Resetnic, A. A.; Tkachuk, V. M.; Lin, Z.; Kortz, U.; Vovk, M. V.; Rösenthaller, G.-V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6, 1290.
14. Melnykov, S. V.; Pataman, A. S.; Dmytriv, Y. V.; Shishkina, S. V.; Vovk, M. V.; Sukach, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2617.
15. Tkachuk, V. M.; Melnykov, S. V.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1124. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1124.]
16. (a) Chapman, J. H.; Holton, P. G.; Ritchie, A. C.; Walker, T.; Webb, G. B.; Whiting, K. D. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2471. (b) van Tamelen, E. E.; Knapp, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1860.
17. Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 34, 5832.
18. Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Rusanov, E. B.; Rösenthaller, G.-V.; Vovk, M. V. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8408.