

К. Брокайте, В. Мицкявичюс, Г. Микульскене^а

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГИДРОПИРИМИДИНУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Исследованы реакции алкилирования 1-арилзамещенных дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндионов метил-2-бромацетатом, осуществлены гидролиз и конденсация полученных продуктов с *o*-фенилендиамином. Полученные соединения идентифицированы методами ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Обсуждено проявление структурных особенностей синтезированных соединений в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

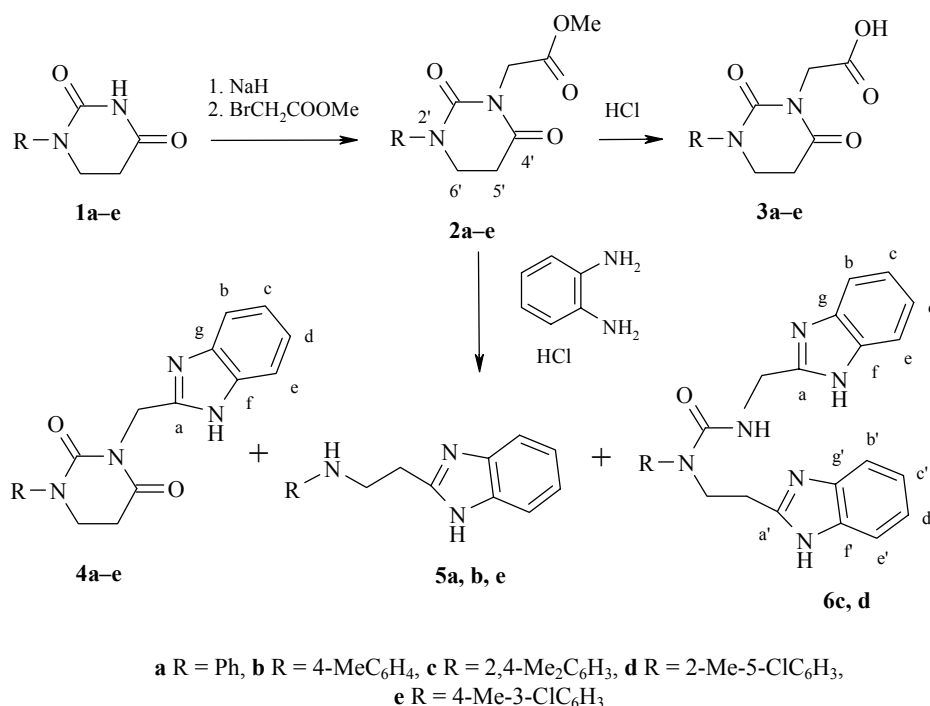
Ключевые слова: 1-арилдигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндион, бензимидазолы, гидропиримидинуксусные кислоты, алкилирование, конденсация, ЯМР, ИК, масс-спектрометрия.

Пиримидинуксусные кислоты и их производные обладают биологической активностью [1–4]. Однако данные о синтезе дигидропиримидинуксусных кислот в литературе отсутствуют. Целью нашей работы являются синтез и исследование некоторых химических свойств продуктов алкилирования 1-арилзамещенных дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндионов метиловым эфиром бромуксусной кислоты.

Нами установлено, что реакции 1-арилзамещенных дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндионов **1a–e** с метил-2-бромацетатом в ДМФА в присутствии гидроксида натрия происходят однозначно и образуются исключительно продукты N-алкилирования – метил-2-[3-арил-2,6-диоксогексагидро-1-пиримидинил]ацетаты **2a–e**, выделенные из реакционной смеси разведением смесью воды и льда. Дигидропиримидинуксусные кислоты **3a–e** получены при кипячении соответствующих эфиров **2a–e** в 10% соляной кислоте с последующим охлаждением реакционной смеси до 4 °С.

Исследована возможность синтеза бензимидазольной системы по методу Филлипса из карбоксикислоты и *o*-фенилендиамина. При исследовании продуктов конденсации метиловых эфиров **2a–e** с *o*-фенилендиамином в 4M соляной кислоте оказалось, что в каждой реакции образуются по два продукта – 3-(1H-бензимидазол-2-илметил)-1-арилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионы **4a–e** и продукты распада гидропиримидинового кольца – N-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)этил]-N-арил-амины **5a, b, e** или N-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)этил]-N'-(1H-бензимидазол-2-илметил)-N-дизамещенные фенилмочевин **6c, d** (табл. 1). Вероятно данная реакция протекает по двум направлениям. Первое направление – конденсация *o*-фенилендиамина с эфирами **2** и образованием соединений **4a–e**. Вторая конкурирующая реакция – это нуклеофильная атака группы 4-CO гетерокольца диамином с последующим раскрытием гетерокольца, образованием бензимидазольного фрагмента (соединения **6c, d**) и последующим гидролизом амида до соединений структуры **5a, b, e**.

Схема 1



Структуры синтезированных соединений подтверждены методами ИК, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C (табл. 2) с отнесением сигналов на основании общих правил аддитивности заместителей и привлечением спектральных данных модельных соединений [5–9].

При необходимости для отнесения спектральных линий применялся метод ЯМР ¹³C АРТ [5, 6]. По характерным особенностям структурных фрагментов изучаемые соединения составляли четыре класса. Заместитель R, присущий всем изученным соединениям, имел вид бензольного кольца с различной степенью замещения. Спектральные линии атомов углерода бензольного кольца соединений **2a–e**, **4a–e** в спектрах ЯМР ¹³C идентифицировались на основании уточненных в данной работе инкрементов ($C_i = 12.05$, $C_o = -1.32$, $C_m = 2.06$, $C_n = -0.54$ м. д.) влияния заместителя пиримидиндионового кольца [8], в случае соединений **5a, b, e** – уточненного влияния фрагмента NHCH₂CH₂ [5–7] ($C_i = 19.97$, $C_o = -16.41$, $C_m = 0.43$, $C_n = -12.69$ м. д.), а в соединениях **6c, d** – сравнением с родственными фрагментами в модельных соединениях [9]. Характер замещения бензольного кольца существенно влиял на структурные особенности и свойства соединений. При отсутствии заместителя в фенильном кольце (соединения **2a–5a**) или при *n*-, *m*-замещении в нем (соединения **2b–5b**, **2e–5e**) алифатические атомы водорода в спектрах ЯМР ¹H наблюдаются в виде характерных триплетов (табл. 3, рисунок, **4b**), а атомы водорода фрагмента NCH₂C= наблюдаются в виде узкого синглета. Заместитель в *o*-положении (соединения **2c–4c**, **2d–4d**) препятствует вращению вокруг связи C(1)–N, вследствие чего атомы водорода

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			R_f^*	Т. пл., °C**	Выход, %
		C	H	N			
2a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>59.54</u>	<u>5.38</u>	<u>10.68</u>		110–111	40
		59.16	5.46	10.34			
2b	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>60.86</u>	<u>5.84</u>	<u>10.14</u>		108–109	55
		60.66	5.48	10.39			
2c	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>62.06</u>	<u>6.25</u>	<u>9.65</u>		120–121	30
		62.43	5.99	9.58			
2d	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>54.11</u>	<u>4.87</u>	<u>9.02</u>		97–98	66
		53.89	4.63	8.96			
2e	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>54.11</u>	<u>4.87</u>	<u>9.02</u>		101–102	92
		54.35	4.53	9.31			
3a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	<u>58.06</u>	<u>4.87</u>	<u>11.29</u>		149–150	38
		58.21	4.75	11.13			
3b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>59.54</u>	<u>5.38</u>	<u>10.68</u>		202–203	72
		59.21	5.03	10.57			
3c	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>60.86</u>	<u>5.84</u>	<u>10.14</u>		165 (разл.)	51
		60.57	5.49	10.32			
3d	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>52.62</u>	<u>4.42</u>	<u>9.44</u>		184–185	56
		52.23	4.34	9.28			
3e	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>52.62</u>	<u>4.42</u>	<u>9.44</u>		143–144	64
		52.37	4.17	9.31			
4a	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>67.49</u>	<u>5.03</u>	<u>17.49</u>	0.41	230 (разл.)	21
		67.62	5.36	17.55			
4b	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>68.25</u>	<u>5.43</u>	<u>16.76</u>	0.46	245–246	43
		68.59	5.46	16.49			
4c	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	<u>68.95</u>	<u>5.79</u>	<u>16.08</u>	0.55	193–194	38
		68.88	5.43	16.30			
4d	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	<u>61.88</u>	<u>4.65</u>	<u>15.19</u>	0.59	128–129	42
		61.55	4.36	15.11			
4e	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	<u>61.88</u>	<u>4.65</u>	<u>15.19</u>	0.52	159 (разл.)	30
		61.73	4.60	15.36			
5a	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	<u>75.92</u>	<u>6.37</u>	<u>17.71</u>	0.64	Смола	11
		75.82	6.30	17.56			
5b	C ₁₆ H ₁₇ N ₃	<u>76.46</u>	<u>6.82</u>	<u>16.72</u>	0.62	Смола	11
		76.63	6.56	16.59			
5e	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃	<u>67.25</u>	<u>5.64</u>	<u>14.70</u>	0.73	145 (разл.)	14
		67.33	5.43	14.89			
6c	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O	<u>71.43</u>	<u>6.18</u>	<u>19.27</u>	0.23	151–152	23
		71.21	5.98	19.16			
6d	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₆ O	<u>65.48</u>	<u>5.35</u>	<u>18.03</u>	0.2	149–150	24
		65.43	5.05	18.31			

* Ацетон–гексан, 1:1.

** Растворители: толуол (соединения **2a,b,d,e**) и 2-пропанол (соединение **2c**).

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)**
2a	1673, 1719, 1754 (C=O)	2.95 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.69 (3H, с, COOCH_3), 3.91 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N), 4.48 (2H, с, NCH_2CO), 7.22–7.44 (5H, м, H аром.)	263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
2b	1667, 1720, 1752 (C=O)	2.33 (3H, с, 4- CH_3), 2.93 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.69 (3H, с, COOCH_3), 3.90 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N), 4.47 (2H, с, NCH_2CO), 7.19–7.27 (4H, м, H аром.)	277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
2c	1669, 1717, 1748 (C=O)	2.20 (3H, с, 2- CH_3), 2.30 (3H, с, 4- CH_3), 2.94 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.68 (3H, с, COOCH_3), 3.60–3.93 (2H, м, CH_2N), 4.42 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{A}$), 4.52 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{B}$), 7.03–7.16 (3H, м, H аром.)	291 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
2d	1682, 1720, 1748 (C=O)	2.24 (3H, с, 2- CH_3), 2.99 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.69 (3H, с, COOCH_3), 3.69–3.99 (2H, м, CH_2N), 4.42 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{A}$), 4.52 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{B}$), 7.27–7.39 (3H, м, H аром.)	311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)**
2e	1667, 1723, 1756 (C=O)	2.31 (3H, с, 4- CH_3), 2.90 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.64 (3H, с, COOCH_3), 3.80 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N), 4.41 (2H, с, NCH_2CO), 7.20–7.44 (3H, м, H аром.)	311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)**
3a	1660, 1704, 1767 (C=O)	2.95 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.95 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N), 4.48 (2H, с, NCH_2CO), 7.22–7.44 (5H, м, H аром.), 11.28 (1H, уш. с, COOH)	249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
3b	1644, 1698, 1768 (C=O)	2.32 (3H, с, 4- CH_3), 2.93 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.90 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N), 4.47 (2H, с, NCH_2CO), 7.18–7.24 (4H, м, H аром.), 11.26 (1H, уш. с, COOH)	263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
3c	1661, 1710, 1749 (C=O)	2.20 (3H, с, 2- CH_3), 2.30 (3H, с, 4- CH_3), 2.94 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CO), 3.63–3.91 (2H, м, CH_2N), 4.43 (1H, д, $J = 17.0$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{A}$), 4.52 (1H, д, $J = 17.0$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{B}$), 7.03–7.15 (3H, м, H аром.), 11.26 (1H, уш. с, COOH)	277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)
3d	1681, 1724, 1730 (C=O)	2.24 (3H, с, 2- CH_3), 2.99 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2CO), 3.70–4.01 (2H, м, CH_2N), 4.43 (1H, д, $J = 17.0$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{A}$), 4.53 (1H, д, $J = 17.0$, $\text{NCH}_2\text{CO}/\text{H}_\text{B}$), 7.27–7.41 (3H, м, H аром.), 10.99 (1H, уш. с, COOH)	297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)**
3e	1662, 1708, 1750 (C=O)	2.33 (3H, с, 4- CH_3), 2.90 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2CO), 3.81 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2N), 4.43 (1H, с, NCH_2CO), 7.22–7.45 (3H, м, H аром.), 7.81 (1H, уш. с, COOH)	297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)**

4a	1677, 1723 (C=O); 2643, 2852, 2916 (NH)	2.95 (2H, т, $J = 6.6$, CH ₂ CO), 3.90 (2H, т, $J = 6.6$, CH ₂ N), 5.10 (2H, с, NCH ₂ C=), 7.12–7.55 (9H, м, H аром.), 12.24 (1H, с, NH)	321 [M+H] ⁺ (100)
4b	1671, 1721 (C=O); 2920, 3030, 3055 (NH)	2.30 (3H, с, 4-CH ₃), 2.95 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ CO), 3.86 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ N), 5.08 (2H, с, NCH ₂ C=), 7.11–7.61 (8H, м, H аром.), 12.22 (1H, с, NH)	335 [M+H] ⁺ (100)
4c	1675, 1721 (C=O); 2764, 2923, 3071 (NH)	2.14 (3H, с, 2-CH ₃), 2.27 (3H, с, 4-CH ₃), 2.98 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ CO), 3.59–3.83 (2H, м, CH ₂ N), 5.07 (1H, д, $J = 16.0$, NCH ₂ C=H _A), 5.16 (1H, д, $J = 16.0$, NCH ₂ C=H _B), 7.03–7.52 (7H, м, H аром.), 12.18 (1H, уш. с, NH)	349 [M+H] ⁺ (100)
4d	1673, 1719 (C=O); 2739, 2854, 2922 (NH)	2.17 (3H, с, 2-CH ₃), 3.00 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ CO), 3.63–3.83 (2H, м, CH ₂ N), 5.03 (1H, д, $J = 15.9$, NCH ₂ C=H _A), 5.15 (1H, д, $J = 15.9$, NCH ₂ C=H _B), 7.11–7.53 (7H, м, H аром.), 7.11 (1H, м, NH), 12.23 (1H, уш. с, NH)	369 [M+H] ⁺ (100)**
4e	1666, 1727 (C=O); 2753, 2852, 2919 (NH)	2.32 (3H, с, 4-CH ₃), 2.96 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ CO), 3.89 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ N), 5.08 (2H, с, NCH ₂ C=), 7.11–7.55 (7H, м, H аром.), 12.25 (1H, с, NH)	369 [M+H] ⁺ (100)**
5a		3.06 (2H, т, $J = 7.3$, CH ₂ (C=)), 3.45–3.62 (2H, м, NHCH ₂), 5.73 (2H, т, $J = 5.8$, CH ₂ NH), 6.51–7.52 (9H, м, H аром.), 12.27 (1H, с, NH)	238 [M+H] ⁺ (100)
5b		2.15 (3H, с, 4-CH ₃), 3.05 (2H, т, $J = 7.3$, CH ₂ (C=)), 3.46 (2H, т, $J = 7.3$, CH ₂ NH), 5.49 (1H, уш. с, CH ₂ NH), 6.53–7.48 (8H, м, H аром.), 12.22 (1H, с, NH)	252 [M+H] ⁺ (100)
5e		2.16 (3H, с, 2-CH ₃), 3.04 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂ (C=)), 3.44–3.51 (2H, м, NHCH ₂), 5.90 (1H, т, $J = 5.8$, CH ₂ NH), 6.50–7.50 (7H, м, H аром.), 12.27 (1H, с, NH)	286 [M+H] ⁺ (100)**
6c		2.14 (3H, с, 2-CH ₃), 2.28 (3H, с, 4-CH ₃), 3.05 (2H, т, $J = 7.7$, CH ₂ CH ₂ (C=)), 3.69, 4.23 (2H, 2уш. с, NCH ₂), 4.42 (2H, д, $J = 5.6$, CH ₂ NH), 6.18 (1H, с, CH ₂ NH), 7.01–7.52 (11H, м, H аром.), 11.84 (2H, 2уш. с, NH)	439 [M+H] ⁺ (100)
6d		2.14 (3H, с, 2-CH ₃), 3.09 (2H, т, $J = 7.5$, CH ₂ CH ₂ C=), 3.74, 4.18 (2H, 2уш. с, NCH ₂), 4.42 (2H, д, $J = 5.6$, CH ₂ NH), 6.59 (1H, уш. с, CH ₂ NH), 7.08–7.51 (11H, м, H аром.), 12.18 (2H, с, NH)	459 [M+H] ⁺ (100)**

* Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы в ацетоне-d₆ (соединения **2a–e**) и ДМСО-d₆ (соединения **4–6**).

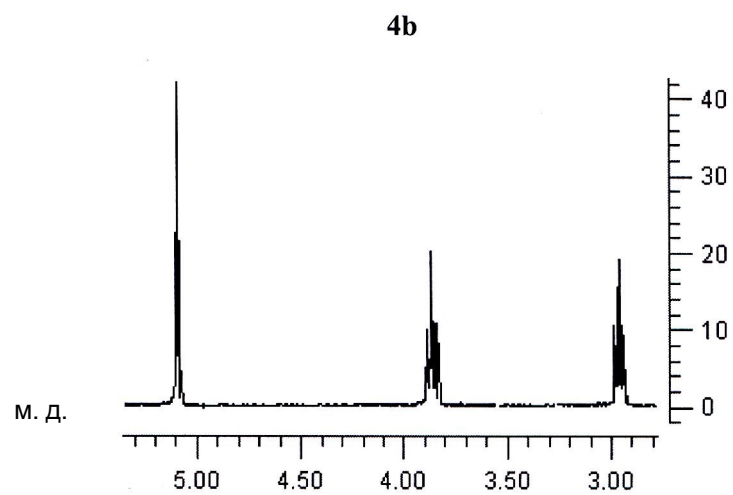
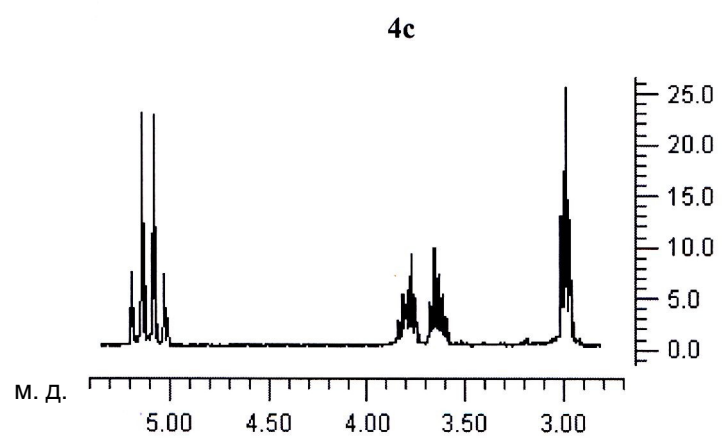
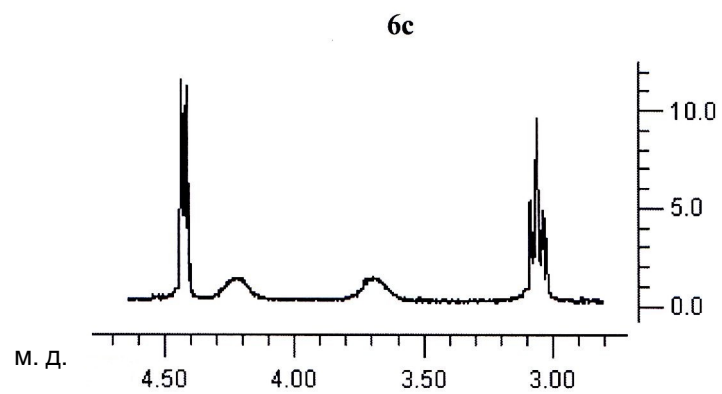
** Приведены ионы [M+H]⁺, содержащие изотоп Cl³⁵.

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **2a–d**

Атомы углерода	Химические сдвиги (ацетон- d_6), δ , м. д.			
	2a	2b	2c	2d
C-1	144.55	142.04	140.78	144.38
C-2	127.18	127.11	137.28	136.90
C-3	130.56	131.08	133.17	133.93
C-4	127.96	137.67	139.14	129.02 или 129.48
C-5	130.56	131.08	128.63 или 129.24	132.93
C-6	127.18	127.11	128.63 или 129.24	129.02 или 129.48
C-2'	154.13	154.14	153.67	153.63
C-4'	170.59 или 170.85	170.61 или 170.80	170.66 или 170.99	170.56 или 170.87
C-5'	33.21	33.23	33.32	33.24
C-6'	45.78	45.90	45.76	45.54
NCH_2COO	43.12	43.11	43.01	43.02
CH_2COO	170.59 или 170.85	170.61 или 170.80	170.66 или 170.99	170.56 или 170.87
OCH_3	53.31	53.29	53.28	53.33
2- CH_3			18.83	18.45
4- CH_3		21.92	21.96	

фрагмента NCH_2 наблюдаются в виде мультиплета АВ спин-спинновой системы ABX_2 (рисунок, **4c**). Атомы водорода фрагмента $\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$ наблюдаются в виде мультиплета спин-спинновой системы АВ. В спектрах ЯМР ^{13}C при *o*-замещении в бензольном кольце специфического изменения химических сдвигов атомов углерода пиримидиндионового кольца не наблюдалось.

Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H соединений **2a–e** являются синглет группы COOCH_3 при 3.6 м. д. и в спектрах ЯМР ^{13}C соответствующие спектральные линии атомов углерода при 170 и 53 м. д. Структуры соединений **3a–e** подтверждались наличием уширенного синглета 11.3 м. д. в спектрах ЯМР ^1H . Об образовании соединений типа **4a–e** свидетельствуют наличие характерных мультиплетов бензимидазола в области ароматических протонов [10–12], наличие уширенного синглета при 12.2 м. д. в спектрах ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^{13}C наличие бензимидазольного фрагмента подтверждается набором характерных уширенных из-за обменных процессов линий, иногда теряющихся в шумах (соединения **4b,c**), а также сигналом при 150 м. д., отнесенным к атому С-а.



Участки спектров ЯМР ^1H алифатических протонов соединений **4b,c** и **6c**

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений 4а–е

Атомы углерода	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д.				
	4а	4б	4с	4д	4е
C-1	142.33	139.82	138.59	142.23	141.26
C-2	125.21	125.11	135.04	134.79	125.68
C-3	128.67	129.12	131.16	132.14	132.76 или 133.16
C-4	126.00	135.32	136.85	127.29 или 127.54	132.76 или 133.16
C-5	128.67	129.12	126.95 или 127.29	130.31	131.08
C-6	125.21	125.11	126.95 или 127.29	127.29 или 127.54	123.87
C-2'	151.04 или 152.24	151.07 или 152.23	151.09 или 151.78	150.96 или 151.79	150.99 или 152.26
C-4'	169.50	169.53	169.64	169.57	169.49
C-5'	31.33	31.33	31.44	31.35	31.26
C-6'	43.55	43.65	43.58	43.34	43.51
$\text{NCH}_2\text{C}=\text{C}$	38.44	38.42	38.23	38.28	38.52
C-a	151.04 или 152.24	151.07 или 152.23	151.09 или 151.78	150.96 или 151.79	150.99 или 152.26
C-b	118.36	Не набл.	114.69	118.30	118.33
C-c	121.10 или 121.68	121.36	121.40	121.10 или 121.83	121.16 или 121.78
C-d	121.10 или 121.68	121.36	121.40	121.10 или 121.83	121.16 или 121.78
C-e	111.04	Не набл.	111.15	111.09	111.11
C-f	134.16	Не набл.	Не набл.	134.20	134.26
C-g	143.04	Не набл.	Не набл.	143.05	143.22
2- CH_3			17.32	16.91	
4- CH_3		20.50	20.54		19.11

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **5a, b, e**

Атомы углерода	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д.		
	5a	5b	5e
C-1	148.47	146.22	147.99
C-2	112.09	112.28	111.29 или 111.80
C-3	128.93	129.37	133.64
C-4	115.81	124.20	121.44
C-5	128.93	129.37	131.39
C-6	112.09	112.28	111.29 или 111.80
NHCH_2CH_2	41.41	41.72	41.39
NHCH_2CH_2	28.58	28.61	28.50
C-a	153.16	153.22	153.05
C-b	118.12	118.29	118.20
C-c	121.39 или 121.44	121.15 или 121.29	121.01 или 121.10
C-d	121.39 или 121.44	121.15 или 121.29	121.01 или 121.10
C-e	110.73	110.83	110.54
C-f	134.21	134.45	134.32
C-g	143.31	142.41	143.18
2- CH_3			
4- CH_3		20.05	18.46

Для строения продуктов распада гидропиримидинового кольца соединений **5a, b, e** характерны появление второго сигнала NH при 5.5 м. д. в спектрах ЯМР ^1H , иногда наблюдаемого в виде триплета из-за спин-спинового взаимодействия с протонами группы CH_2 , и наличие структурного фрагмента CH_2CH_2 , в котором разница протонов в химических сдвигах на 0.5 м. д. меньше, чем в соответствующем фрагменте пиримидинового кольца, а также отсутствие линий углерода карбонильных групп при 150 и 169 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

При распаде гидропиримидинового кольца в соединениях с *o*-замещением в бензольном кольце, образуются стабильные соединения **6c, d**, в молекулах которых имеются два бензимидазольных фрагмента. Строение соединений **6c, d** подтверждается наличием двух уширенных синглетов группы NH бензимидазольных фрагментов при 12.2 и синглета группы NH при 6.2 м. д. в спектрах ЯМР ^1H . Присутствие линии в виде дублета при 4.4 м. д. указывает на существование фрагмента $\text{NHCH}_2\text{C}=\text{}$. На наличие быстрого обменного процесса в растворах молекул соединений **6c, d** указывают уширенные мультиплеты фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{}$

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **6c,d**

Атомы углерода	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д.	
	6c	6d
C-1	137.11 или 137.26	141.54
C-2	137.11 или 137.26	135.90
C-3	131.94	130.58
C-4	136.37	129.41
C-5	127.73	127.67
C-6	129.36	132.60
NCONH	156.65	156.32
$\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$	38.75	38.28
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{}$	47.25	47.44
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{}$	27.88	27.88
C-a / C-a'	152.48 или 153.40	152.44 или 153.41
C-b / C-b'	114.69 или 114.80	118.33 или 118.42
C-c / C-c'	121.25 или 121.32	121.30 или 121.37
C-d / C-d'	121.25 или 121.32	121.30 или 121.37
C-e / C-e'	114.69 или 114.80	110.75 или 110.83
C-f / C-f'	138.87	134.23 или 134.56
C-g / C-g'	138.87	143.33 или 143.63
2- CH_3	17.26	16.91
4- CH_3	20.60	

(рисунок, **6c**), в случае отсутствия обмена – наблюдаются разрешенные мультиплеты (рисунок, **4c,b**). Тщательное интегрирование спектров ЯМР ^1H соединений **6c,d** подтверждает наличие нужного количества протонов и упомянутых выше фрагментов.

Наличие линии при 156, 153 и 152 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **6c,d** указывает на существование фрагмента NCONH, и, соответственно, атомов C-a, C'-a бензимидазольного фрагмента. Линии при 47, 27 и 38 м. д. однозначно отнесены к атомам углерода фрагментов NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2 и $\text{CONHCH}_2\text{C}=\text{}$ соответственно.

При сравнении (табл. 3, 4) химических сдвигов соответствующих фрагментов соединений **2a-e** и **4a-e** следует учитывать, что в спектрах соединений **2a-e**, зарегистрированных в ацетоне- d_6 , наблюдается слабое смещение линий алифатических и ароматических атомов углерода на 2 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе Perkin-Elmer Spectrum Vx FT-IR в таблетках КВг. Масс-спектры получены на спектрометре Waters ZQ 2000, ионизирующее напряжение – 15 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление – в УФ свете или парами иода.

Метил[3-арил-2,6-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]ацетаты 2a–e (общая методика). К 100 мл сухого ДМФА при перемешивании прибавляют 2.40 г (60 ммоль) 60% суспензии гидроксида натрия в парафине. В полученную суспензию в течение 10 мин при перемешивании прибавляют 50 ммоль соответствующего 1-арилдигидро-2,4-пиримидиндиона **1a–e**, растворенного в 50 мл сухого ДМФА. Температуру смеси поднимают до 50 °С и продолжают перемешивать до прекращения выделения водорода (~45 мин). Смесь охлаждают до 5–10 °С, по каплям в течение 10 мин прибавляют 14.2 мл (150 ммоль) 2-бромметилацетата, растворенного в 20 мл сухого ДМФА. Температуру смеси поднимают до 50–60 °С, перемешивают 30 мин, охлаждают до 20 °С и содержимое выливают в смесь воды и льда (~500 мл). Выделившиеся кристаллы соединений **2a–e** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

[3-Арил-2,6-диоксогексагидропиримидин-1(2H)-ил]уксусные кислоты 3a–e (общая методика). Раствор 2 ммоль соответствующего эфира **2a–e** в 12 мл 10% соляной кислоты кипятят в течение 2 ч, охлаждают, выделившиеся соединения **3a–e** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают двукратным растворением в 5% растворе Na₂CO₃, фильтрованием и осаждением 5% соляной кислотой.

3-(1H-Бензимидазол-2-илметил)-1-арилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионы 4a–e, N-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)этил]-N-ариламины 5a,b,e и N-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)этил]-N'-(1H-бензимидазол-2-илметил)-N-арилмочевины 6c,d (общая методика). Раствор 4 ммоль соответствующего эфира **2a–e** и 1.30 г (12 ммоль) *o*-фенилендиамин в 12 мл 4 М раствора соляной кислоты кипятят 16 ч, охлаждают и смесь нейтрализуют 25% аммиаком до pH 8–9. Выделившийся осадок отфильтровывают, очищают с помощью колоночной хроматографии. Элюент ацетон–гексан, 1 : 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. S. Dogruer, S. Unlu, M. F. Sahin, E. Yesilada, *Farmaco*, **53**, 80 (1998).
2. V. J. Demopoulos, E. J. Rekka, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 79 (1995).
3. J. Ellingboe, T. Alessi, J. Millen, J. Sredy, A. King, C. Prusiewicz, F. Guzzo, D. VanEngen, J. Bagli, *J. Med. Chem.*, **33**, 2892 (1990).
4. B. L. Mylari, W. J. Zembrowski, T. A. Beyer, C. E. Aldinger, T. W. Siegel, *J. Med. Chem.*, **35**, 2155 (1992).
5. H. Duddeck, W. Dietrich, G. Tóth, *Structure Elucidation by Modern NMR*, Springer, Darmstadt, Steinkopff, New York, 1998.
6. H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C NMR -Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984.
7. J. D. Memory, N. K. Wilson, *NMR of Aromatic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1982.
8. K. Beresnevičiūtė, Z. Beresnevičius, G. Mikulskienė, J. Kihlberg, J. Broddefalk, *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 553 (1997).
9. K. Kantminienė, Z. Beresnevičius, G. Mikulskienė, J. Kihlberg, J. Broddefalk, *J. Chem. Res. Synopses*, **1**, 16(S), 164 (M) (1999).
10. M. Bonamico, V. Fares, A. Flamini, P. Imperatori, N. Poli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1359 (1990).
11. Z. Kang, C. C. Dykstra, D. Boykin, *Molecules*, **9**, 158 (2004).
12. R. J. Pugmire, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1880 (1971).

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-50254, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Поступило 11.03.2006

^aИнститут биохимии,
Вильнюс LT-08622, Литва
e-mail: gemam@bchi.lt