

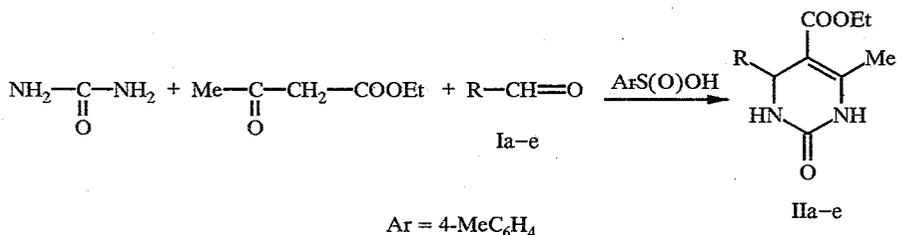
А. Д. Шуталев, Н. В. Сивова

СИНТЕЗ 4-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ  
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНОВ РЕАКЦИЕЙ  
БИДЖИНЕЛЛИ

*n*-Толуолсульфиновая кислота является эффективным катализатором конденсации ацетоуксусного эфира с мочевиной и алифатическими или ароматическими альдегидами, приводящей к образованию 4-замещенных 6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов.

5-Функционально замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны представляют собой весьма интересную группу органических соединений, привлекающих внимание в связи с их высокой практической значимостью и значительным синтетическим потенциалом [1]. Основным способом получения этих соединений является реакция Биджинелли, заключающаяся в трехкомпонентной конденсации мочевины, 1,3-дикарбонильного соединения и альдегида в присутствии кислотного катализатора [1—3]. Достаточно высокие выходы целевых продуктов достигаются лишь при использовании в указанной реакции ароматических альдегидов. В случае алифатических альдегидов препаративная ценность реакции Биджинелли не столь высока вследствие низких выходов пиримидинонов и отсутствия универсальной методики их синтеза [3—7]. Так, реакция мочевины, ацетоуксусного эфира и энантиомерного альдегида проводилась при кипячении в спирте в присутствии HCl [4], длительном выдерживании в воде при 20 °C в присутствии HCl [5] и в ДМФА в присутствии (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl [7]. Выход 4-гексил-6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она в указанных условиях был 7,6, 12,4 и 37% соответственно. Неудовлетворительные результаты при использовании алифатических альдегидов в конденсации Биджинелли могут быть объяснены многочисленными побочными реакциями этих соединений.

В продолжение наших исследований по синтезу производных гидрированных азотсодержащих гетероциклов была поставлена задача разработать препаративную методику проведения реакции Биджинелли для получения 4-алкилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов. В настоящей работе изучено взаимодействие мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегидов (Ia—e) в присутствии легкодоступной *n*-толуолсульфиновой кислоты [8] в качестве катализатора. Мы полагали, что в выбранных условиях реакции возможно образование *in situ* реакционноспособных α-тозилзамещенных мочевины [9, 10], при реакции которых с ацетоуксусным эфиром и альдегидами I будут получены целевые тетрагидропиримидин-2-оны [11, 12]. Показано, что при кипячении в спирте мочевины, ацетоуксусного эфира и алифатических альдегидов (Ia—d) при мольном соотношении 1 : 1,2 : 1, в присутствии 0,05...1,00 мольных эквивалентов *n*-толуолсульфиновой кислоты с выходами 23,0...41,4% образуются 4-алкилза-



I, II a R = Me, б R = Et, в R = Pr, г R = *i*-Pr, д R = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, e R = Ph

мещенные 6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны (Па—д).

Выходы продуктов конденсации мало зависят от количества катализатора. Например, в случае масляного альдегида при использовании 0,05, 0,10 и 0,25 эквивалентов *n*-толуолсульфиновой кислоты продукт Пв образуется с выходами 35,5, 33,1 и 33,5% соответственно (см. табл.).

Выходы 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов Па—е (%) при конденсации мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегидов Ia—e

Продукт реакции	<i>n</i> -Толуолсульфиновая кислота* (по предложенной авторами методике)				Литературные данные
	5	10	25	100	
Па	—	41,4	40,2	—	25,8 [4], 46,9* <sup>2</sup> [4], 20 [5]
Пб	—	—	38,0	—	15 [5]
Пв	35,5	33,1	33,5	—	—
Пг	—	27,2	28,1	34,3	32,4* <sup>3</sup> [6]
Пд	—	—	23,0	—	7,6 [4], 12,4 [5], 37* <sup>4</sup> [7]
Пе	—	—	72,8	—	78,5 [4], 40 [5], 80 [7]

\* Количество кислоты (в мол. % по отношению к количеству мочевины).

\*<sup>2</sup> При воспроизведении методики [4] продукт получен с выходом 33,9%.

\*<sup>3</sup> При воспроизведении методики [6] продукт получен с выходом 14,7%.

\*<sup>4</sup> При воспроизведении методики [7] продукт получен с выходом 6,8%.

*n*-Толуолсульфиновая кислота катализирует реакцию Биджинелли и с ароматическими альдегидами, что было продемонстрировано на примере бензальдегида: в присутствии 0,25 эквивалента *n*-толуолсульфиновой кислоты с выходом 72,8% получен 6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (Пе).

Для оценки предложенной в настоящей работе методики целесообразно было сравнить ее с литературными методиками, обеспечивающими наибольшие выходы целевых продуктов (см. табл.). Мы повторили некоторые описанные ранее синтезы соединений Па,г,д. При этом было показано, что кипячение смеси мочевины, ацетоуксусного эфира и уксусного альдегида в 1,4-диоксане в течение 1 ч, последующее подкисление реакционной массы соляной кислотой и дополнительное ее кипячение 2 ч приводит к смеси пиримидина Па и плохо растворимого в спирте продукта, из которой соединение Па было выделено с общим выходом 33,9%. Эта методика синтеза соединения Па была описана в работе [4], где указано, что этот продукт получается с выходом 46,9%. Кипячение 6 ч смеси мочевины, ацетоуксусного эфира и изомасляного альдегида в спирте в присутствии HCl также приводило к образованию смеси целевого пиримидина Пг и плохо растворимого в спирте продукта. Соединение Пг было выделено нами с общим выходом 14,7%, в то время как в работе [6] указано, что в аналогичных условиях оно получается с выходом 32,4% после фильтрации выпавшего из реакционной массы осадка. Наконец, мы провели конденсацию мочевины, ацетоуксусного эфира и энантиомерного альдегида в ДМФА в присутствии (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl, как это описано в работе [7]. Однако при обработке реакционной смеси согласно методике цитируемой работы нам не удалось получить соединение Пд в кристаллическом виде — получено маслообразное вещество, содержащее помимо продукта Пд большое количество примесей. Соединение Пд было выделено нами из полученной смеси лишь с выходом 6,8%, в то время как его выход, по данным работы [7], составлял 37%. На основании полученных данных можно сделать заключение, что в ряде случаев описанные в литературе выходы продуктов

реакции Биджинелли при использовании алифатических альдегидов являются завышенными.

Таким образом, *n*-толуолсульфиновая кислота может быть использована в качестве достаточно эффективного катализатора синтеза 4-алкилзамещенных тетрагидропиримидинов по Биджинелли. Преимуществами предложенного варианта проведения этой конденсации по сравнению с приводимыми в литературе методами являются его универсальность, более высокие и хорошо воспроизводимые выходы целевых продуктов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры в области 400...3600 см<sup>-1</sup> записывали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker MSL-200 (200 МГц) для растворов образцов в ДМСО-*D*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol или Kieselgel 60 F254 в системах хлороформ—метанол, 9 : 1 и 20 : 1, пятна обнаруживали в парах иода.

*n*-Толуолсульфиновую кислоту получали по методике, описанной в работе [8], высушивали над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и хранили при 0 °С.

В работе использовали свежеперегнанные альдегиды Ia—e, ацетоуксусный эфир сушили над CaCl<sub>2</sub> и перегоняли в вакууме. В качестве растворителя для проведения реакции Биджинелли применяли, как правило, 95,6% этиловый спирт.

Выходы продуктов реакции определяли при условии их хроматографической чистоты и полного совпадения их ИК спектров со спектрами очищенных перекристаллизацией образцов.

**4,6-Диметил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (IIa).** Раствор 1,166 г (19,42 ммоль) мочевины, 3,033 г (23,31 ммоль) ацетоуксусного эфира, 0,854 г (19,39 ммоль) уксусного альдегида и 0,757 г (4,85 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты в 6 мл спирта кипятят при перемешивании 5 ч; выдерживают при -5 °С 12 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным спиртом, высушивают. Получают 1,369 г соединения IIa. Маточный раствор упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 3 мл спирта, смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодной смесью спирт—вода, 3 : 5. Получают дополнительно 0,175 г продукта IIa. Общий выход соединения IIa составляет 1,544 г (40,2%). Соединение IIa перекристаллизовывают из ацетонитрила или смеси спирт—вода, 1 : 1. *T*<sub>пл</sub> 198,5...199,5 °С (ацетонитрил). Лит. *T*<sub>пл</sub> 195...196 (спирт—вода) [3]; 189...190 (спирт—вода) [4]; 198...199 °С [5]. ИК спектр: 3229, 3104, 1703, 1656, 1235, 1102, 766 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР (ДМСО-*D*<sub>6</sub>): 8,88 (1H, уш. с, N<sub>(1)</sub>—H); 7,11 (1H, уш. с, J<sub>NH,4H</sub> = 3,2 Гц, N<sub>(3)</sub>—H); 4,13 (1H, м, 4-H), 4,10 (1H, д. к, J<sub>AB</sub> = 10,8 Гц, H<sub>A</sub> в OCH<sub>2</sub>); 4,06 (1H, д. к, H<sub>B</sub> в OCH<sub>2</sub>); 2,16 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 1,20 (3H, т, J = 7,2 Гц, CH<sub>3</sub> в OEt); 1,11 м. д. (3H, д, J = 6,4 Гц, 4-CH<sub>3</sub>).

Соединение IIa получают по аналогичной методике с выходом 41,4% (21,8% выпадает при охлаждении реакционной смеси и 19,6% получается при обработке маточного раствора) при использовании *n*-толуолсульфиновой кислоты в количестве 10 мол. % от количества мочевины.

**6-Метил-4-этил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (IIб)** получают аналогично соединению IIa при взаимодействии ацетоуксусного эфира, мочевины и пропионового альдегида в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты, взятой в количестве 25 мол. % от количества мочевины. Общий выход 38,0% (16,2% выпадает при охлаждении реакционной смеси и 21,8% получается при обработке маточного раствора). *T*<sub>пл</sub> 184...185 °С (спирт). Лит. *T*<sub>пл</sub> 184...185 °С [5]. ИК спектр: 3248, 3118, 1730, 1706, 1676, 1647, 1285, 1237, 1119 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР (ДМСО-*D*<sub>6</sub>): 8,84 (1H, уш. с, N<sub>(1)</sub>—H); 7,20 (1H, уш. с, N<sub>(3)</sub>—H); 4,08 (1H, д. к, J<sub>AB</sub> = 10,8 Гц, H<sub>A</sub> в OCH<sub>2</sub>); 4,05 (1H, д. к, H<sub>B</sub> в OCH<sub>2</sub>); 3,99...4,10 (1H, м, 4-H); 2,17 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 1,43 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 1,19 (3H, т, J = 7,0 Гц, CH<sub>3</sub> в OEt); 0,80 м. д. (3H, т, J = 7,3 Гц, CH<sub>3</sub> в 4-Et).

**6-Метил-4-пропил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (IIв)** получают аналогично соединению IIa при взаимодействии ацетоуксусного эфира, мочевины и масляного альдегида в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты. Общие выходы соединения IIв 35,5 (24,0+11,5), 33,1 (24,5+8,6) и 33,5% (26,9+6,6%)\* при использовании *n*-толуолсульфиновой

\* Первая цифра в скобках соответствует выходу продукта, выпавшего из реакционной смеси, вторая — выходу при обработке маточного раствора.

кислоты, взятой соответственно в количестве 5, 10 и 25 мол. % от количества мочевины.  $T_{пл}$  184,5...185 °С (спирт). Найдено, %: С 58,39; Н 7,87; N 12,39.  $C_{11}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 58,39; Н 8,02; N 12,38. ИК спектр: 3237, 3104, 1722, 1703, 1671, 1646, 1281, 1238, 1092  $cm^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 8,37 (1H, уш. с,  $N_{(1)}-H$ ); 6,12 (1H, уш. с,  $N_{(3)}-H$ ); 4,29 (1H, м,  $J_{4-H,NH} + J_{4-H,4-SH'} + J_{4-H,4-SH''} = 14,3$  Гц, 4-H); 4,17 (1H, д. к,  $J_{AB} = 10,9$  Гц,  $H_A$  в  $OCH_2$ ); 4,14 (1H, д. к,  $H_B$  в  $OCH_2$ ); 2,26 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 1,27...1,65 (4H, м,  $CH_2-CH_2$ ); 1,26 (3H, т,  $J = 7,2$  Гц,  $CH_3$  в ОEt); 0,89 м. д. (3H, т,  $J = 6,9$  Гц,  $CH_3$  в 4-Pr).

4-Изопропил-6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (Пг) получают аналогично соединению Па при взаимодействии ацетоуксусного эфира, мочевины и изомасляного альдегида в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты. Общие выходы соединения Пг 27,2 (23,8 + 3,4), 28,1 (8,4 + 19,7) и 34,3% (10,9 + 23,4%) при использовании *n*-толуолсульфиновой кислоты, взятой соответственно в количестве 10, 25 и 100 мол. % от количества мочевины.  $T_{пл}$  205...206,5 °С (спирт). Лит.  $T_{пл}$  198 °С (метанол) [6]. ИК спектр: 3228, 3101, 1724, 1702, 1644, 1284, 1235, 1083  $cm^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 8,31 (1H, уш. с,  $N_{(1)}-H$ ); 6,00 (1H, уш. с,  $J_{NH,4-H} = 3,5$  Гц,  $N_{(3)}-H$ ); 4,21 (1H, д. д,  $J_{4-H,4-SH'} = 3,5$  Гц, 4-H); 4,17 (1H, д. к,  $J_{AB} = 10,8$  Гц,  $H_A$  в  $OCH_2$ ); 4,14 (1H, д. к,  $H_B$  в  $OCH_2$ ); 2,27 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 1,85 (1H, м, 4-SH); 1,26 (3H, т,  $J = 7,2$  Гц,  $CH_3$  в ОEt); 0,90 (3H, д,  $J = 6,9$  Гц,  $CH_3$  в *i*-Pr); 0,84 м. д. (3H, д,  $J = 6,9$  Гц,  $CH_3$  в *i*-Pr).

4-Гексил-6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (Пд) получают аналогично соединению Па с общим выходом 23,0% (13,6% выпадает при охлаждении реакционной смеси и 9,4% получается при обработке маточного раствора) в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты, взятой в количестве 25 мол. % от количества мочевины.  $T_{пл}$  158...159 °С (ацетонитрил). Лит.  $T_{пл}$  151...152 (спирт—вода) [4]; 150...152 °С (спирт) [7]. ИК спектр: 3233, 3108, 1729, 1705, 1649, 1238, 1085, 773  $cm^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 8,47 (1H, уш. с,  $N_{(1)}-H$ ); 6,07 (1H, уш. с,  $N_{(3)}-H$ ); 4,27 (1H, м,  $J_{4-H,NH} + J_{4-H,4-SH'} + J_{4-H,4-SH''} = 13,8$  Гц, 4-H); 4,17 (1H, д. к,  $J_{AB} = 11,0$  Гц,  $H_A$  в  $OCH_2$ ); 4,14 (1H, д. к,  $H_B$  в  $OCH_2$ ); 2,26 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 1,17...1,63 (10H, м, 5 $CH_2$ ); 1,26 (3H, т,  $J = 7,1$  Гц,  $CH_3$  в ОEt); 0,84 м. д. (3H, т,  $J = 6,2$  Гц,  $CH_3$  в 4- $C_6H_{13}$ ).

6-Метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (Пе) получают аналогично соединению Па с общим выходом 72,8% (61,6% выпадает при охлаждении реакционной смеси и 11,2% получается при обработке маточного раствора) в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты, взятой в количестве 25 мол. % от количества мочевины.  $T_{пл}$  212,5...213,5 °С (спирт). Лит.  $T_{пл}$  202...204 [4]; 203...204 [5]; 206...208 °С (спирт) [7]. ИК спектр: 3228, 3100, 1728, 1702, 1645, 1600, 1287, 1226, 1091, 754, 695  $cm^{-1}$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kappe C. O. // *Tetrahedron*. — 1993. — Vol. 49, N 32. — P. 6937.
2. Цаугг Г., Мартин В. // *Органические реакции* / Под ред. И. Ф. Луценко. — М: Мир, 1967. — Т. 14. — С. 98.
3. Biginelli P. // *Gazz. chim. ital.* — 1893. — Vol. 23. — P. 360.
4. Folkers K., Harwood H. J., Johnson T. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1932. — Vol. 54. — P. 3751.
5. Ehsan A., Karimullah // *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* — 1967. — Vol. 10. — P. 83; С. А. — 1968. — Vol. 68. — 78231.
6. Бузуева А. М. // *ХГС*. — 1969. — № 2. — С. 345.
7. Завьялов С. И., Куликова Л. Б. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26. — С. 116.
8. Вейганд-Хильгетат // *Методы эксперимента в органической химии*. — М.: Химия, 1968. — С. 607.
9. Meijer H., Tel R. M., Strating J., Engberts J. B. F. N. // *Rec. trav. chim. Pays-Bas.* — 1973. — Vol. 92. — P. 72.
10. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А. // *ХГС*. — 1991. — № 2. — С. 228.
11. Шуталев А. Д., Кукса В. А. // *ХГС*. — 1995. — № 1. — С. 97.
12. Шуталев А. Д., Кукса В. А. // *ХГС*. — 1997. — № 1. — С. 105.