

В. Ф. Седова, О. П. Шкурко

**ДВА НАПРАВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА
С ЗАМЕЩЕННЫМИ АЦЕТОФЕНОНАМИ И МОЧЕВИНОЙ.
СИНТЕЗ АРИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-2-ОНА
И ГЕКСАГИДРОПИРИМИДО[4,5-*d*]ПИРИМИДИН-2,7-ДИОНА**

Конденсация 4-бромбензальдегида, мочевины и 4-алкилзамещенных ацетофенонов в зависимости от природы заместителя в кольце ацетофенона и растворителя (*i*-PrOH, BuOH, AcOH) приводит к замещенным гексагидро-1Н,8Н-пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дионом или 1Н-пиримидин-2-онам. При бромировании этих соединений образуются соответствующие 5-бромпиримидин-2-оны. Строение соединений подтверждено данными ИК, УФ и ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: 4-алкилацетофеноны, аминопиримидины, 4-бромбензальдегид, 5-бром-1Н-пиримидин-2-оны, гексагидро-1Н,8Н-пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион, 4,6-диарил-1Н-пиримидин-2-оны, хлорпиримидины, бромирование, конденсация.

Возросший интерес к реакции Биджинелли – трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов, мочевины и карбонильных соединений (β -кетозэфиров, β -дикетонов и др.), позволяющей получать гидрированные пиримидин-2-оны, среди которых обнаружены соединения с высокой биологической активностью [1–4], является причиной, побудившей нас продолжить исследования по модификации реакции Биджинелли с использованием ароматических кетонов. Для синтеза гидрированных пиримидин-2-онов [5] в этой реакции мы использовали 4-бромбензальдегид (**1**) и ряд ароматических кетонов с целью получения 4-бромфенилпроизводных пиримидин-2-она. В качестве ароматических кетонов были выбраны ацетофенон (**2a**), 4-метилацетофенон (**2b**) и 4-бутилацетофенон (**2c**).

Конденсация альдегида **1**, ацетофенона **2a** и мочевины в 2-пропанол в присутствии конц. HCl при соотношении компонентов 1:1:4 не привела к образованию ожидаемых соединений 4-(4-бромфенил)-6-фенил-3,4-дигидро-1Н-пиримидин-2-он (**3a**) или 4-(4-бромфенил)-6-фенил-1Н-пиримидин-2-она (**4a**). Продуктом реакции в этих условиях оказался 4,5-бис(4-бромфенил)-8a-фенил-3,4,4a,5,6,8a-гексагидро-1Н,8Н-пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион (**5**) (схема 1, табл. 1). Состав и строение его были подтверждены данными микроанализа, ИК, УФ и ЯМР ^1H спектров. Так, в ИК спектре соединения **5** наблюдаются две полосы валентных колебаний карбонильных групп при 1695 и 1668 cm^{-1} , а в УФ спектре отсутствует поглощение в области выше 260 нм. Последнее свидетельствует о

наличии в молекуле несопряженных ароматических группировок. Увеличение концентрации раствора и изменение соотношения реагентов до 1.5:1:3 позволило обнаружить и выделить из реакционной смеси, наряду с соединением **5**, также пиримидин-2-он **4a** (табл. 1).

Схема 1

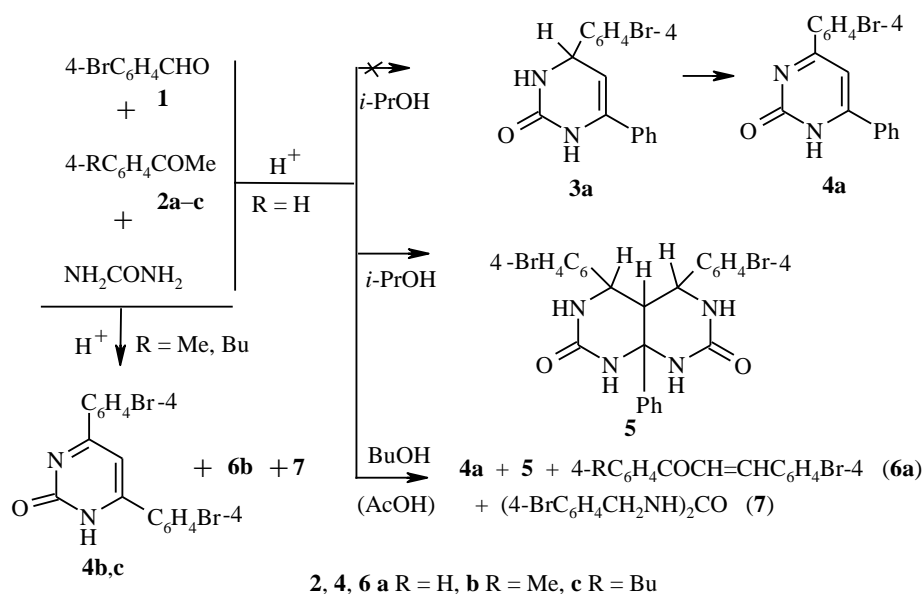


Таблица 1

Конденсация 4-бромбензальдегида (**1**) с ацетофенонами (**2**) и мочевиной (**М**)

Опыт	Ацетофенон	Условия реакции			Продукты реакции и выход, %			
		Среда	Время реакции, ч	Соотношение реагентов 1 : 2 : М	4	5	6	7
1	2a	<i>i</i> -PrOH/HCl	6	1 : 1 : 4	–	63	–	–
2	2a	<i>i</i> -PrOH/HCl	6	1.5 : 1 : 3	13 (4a)	49	–	–
3	2a	BuOH/HCl	6	1.5 : 1 : 3	21 (4a)	42	16 (6a)	–
4	2a	BuOH/HCl	14	1.5 : 1 : 3	17 (4a)	25	23 (6a)	–
5	2a	AcOH/HCl	5	1.5 : 1 : 3	34 (4a)	5	4 (6a)	7
6	2b	<i>i</i> -PrOH/HCl	8	1.5 : 1 : 3	48 (4b)	–	10 (6b)	21
7	2c	<i>i</i> -PrOH/HCl	6	1.5 : 1 : 3	15 (4c)	–	–	7
8	2c	BuOH/HCl	6	1.5 : 1 : 3	25 (4c)	–	–	10

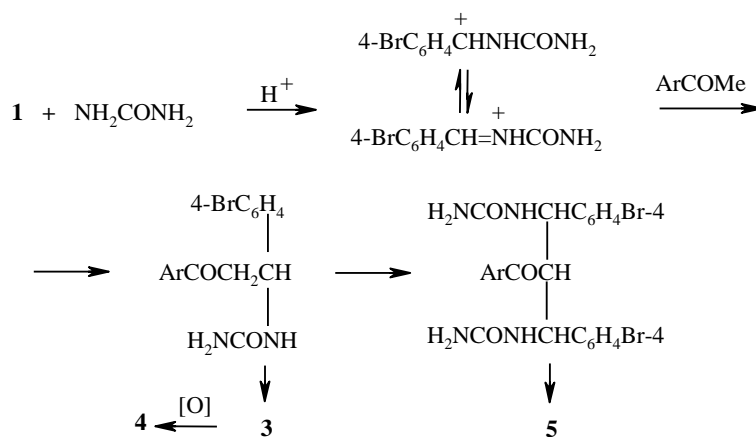
Проведение реакции в бутаноле привело к увеличению выхода производного **4a**, однако основным продуктом реакции оставался пиридино-пиримидин **5** (табл. 1). Из реакционной смеси был также выделен 4-бромхалкон **6a**, а по спектрам ЯМР ^1H удалось зафиксировать образование N,N'-бис(4-бромбензил)мочевины (**7**). Увеличение продолжительности реакции приводит к снижению выхода соединения **5** и возрастанию выхода халкона **6a**, что может быть связано с гидролитическим разложением пиридинопиримидина **5**. Так, было показано, что соединение **5** при кипячении в бутаноле, содержащем конц. HCl, полностью превращается в пиридин **4a** и халкон **6a** (ср. [6]).

Конденсация соединений **1**, **2a** и мочевины в уксусной кислоте протекает с преимущественным образованием пиридин-2-она **4a** (табл. 1). Это соединение было получено также присоединением мочевины к халкону **6a** в условиях кислотного катализа по аналогии с данными работ [7, 8].

Поведение ацетофенонов **2b** и **2c** в изучаемой трехкомпонентной конденсации отличалось от поведения ацетофенона **2a**, и в результате реакции были получены, соответственно, 4-(4-бромфенил)-6-(4-толил)-1H-пиридин-2-он (**4b**) и 4-(4-бромфенил)-6-(4-бутилфенил)-1H-пиридин-2-он (**4c**) наряду с дизамещенной мочевиной **7** и халконами **6b** (см. схему 1) (табл. 1, опыт 6–8). В этих опытах пиридинопиримидины, аналогичные соединению **5**, выделены не были.

В соответствии с данными работ [5, 9] можно представить схему этой реакции. На первой стадии происходит кислотнокатализируемая конденсация альдегида и мочевины с образованием промежуточного иммониевого иона. Далее этот ион при взаимодействии с ацетофеноном дает открытоцепные уреидопроизводные, постепенно циклизирующиеся в дигидропиридиноны **3** (схема 2).

Схема 2



В зависимости от условий проведения реакции, а также вследствие повышенной реакционной способности иммониевого иона и относительно

Т а б л и ц а 2

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
		С	Н	Br (Cl)	N	[M] ⁺ , m/z		
4a	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O	<u>58.44</u>	<u>3.40</u>	<u>24.30</u>	<u>8.42</u>	<u>326.0055</u>	272–275 (EtOH–диоксан)	34
		58.73	3.39	24.43	8.56	326.0055		
4b	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O	<u>59.98</u>	<u>3.76</u>	<u>23.50</u>	<u>8.49</u>	<u>340.0199</u>	335–337 (EtOH–ДМФА)	47
		59.83	3.84	23.42	8.21	340.0212		
4c	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O	<u>62.57</u>	<u>4.86</u>	<u>20.40</u>	<u>7.19</u>	<u>382.0675</u>	310–312 (EtOH–ДМФА)	25
		62.67	4.99	20.85	7.31	382.0681		
5	C ₂₄ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₂	<u>51.42</u>	<u>3.71</u>	<u>29.30</u>	<u>9.77</u>	*	327–329 (80% AcOH)	63
		51.82	3.62	28.73	10.07			
6b	C ₁₆ H ₁₃ BrO	<u>62.97</u>	<u>4.40</u>	<u>27.60</u>	–	<u>300.0</u>	157–159 (EtOH)	23
		63.80	4.35	26.53		300.0		
7	C ₁₅ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	<u>45.52</u>	<u>3.52</u>	<u>39.90</u>	<u>6.79</u>	<u>395.9499</u>	265–267 [14] (EtOH)	21
		45.25	3.54	40.15	7.04	395.9474		
8a	C ₁₆ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O	<u>47.47</u>	<u>2.69</u>	<u>39.06</u>	<u>6.36</u>	<u>403.9185</u>	268–272 (EtOH–диоксан)	55
		47.32	2.48	39.35	6.90	403.9161		
8d	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O	<u>58.43</u>	<u>3.44</u>	<u>25.10</u>	<u>8.79</u>	<u>326.0066</u>	246–251 (EtOH)	57
		58.73	3.39	24.43	8.56	326.0055		

8d	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O	<u>58.43</u> 58.73	<u>3.44</u> 3.39	<u>25.10</u> 24.43	<u>8.79</u> 8.56	<u>326.0066</u> 326.0055	246–251 (EtOH)	57
8e	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O	<u>47.35</u> 47.83	<u>2.74</u> 2.81	<u>32.00</u> 31.83	<u>10.82</u> 11.16	<u>249.9741</u> 249.9742	207–211 (EtOH)	68
9a	C ₁₆ H ₁₀ BrClN ₂	<u>55.67</u> 55.59	<u>2.83</u> 2.92	<u>(10.00)</u> (10.26)	<u>8.01</u> 8.11	<u>343.9715</u> 343.9716	154–155 (EtOH)	74
9b	C ₁₇ H ₁₂ BrClN ₂	<u>56.96</u> 56.77	<u>3.33</u> 3.36	<u>(10.08)</u> (9.86)	<u>7.68</u> 7.79	<u>357.9873</u> 357.9873	156–159 (EtOH)	68
9c	C ₂₀ H ₁₈ BrClN ₂	<u>60.10</u> 59.79	<u>4.61</u> 4.51	<u>(9.02)</u> (8.82)	<u>6.99</u> 6.97	<u>400.0343</u> 400.0342	74–76 (EtOH)	50
9d	C ₁₆ H ₉ Br ₂ ClN ₂	<u>45.74</u> 45.26	<u>2.37</u> 2.14	<u>(8.20)</u> (8.35)	<u>6.40</u> 6.60	<u>421.8818</u> 421.8822	205–207 (EtOH)	70
10a	C ₂₁ H ₂₀ BrN ₃	<u>64.32</u> 63.96	<u>5.18</u> 5.11	<u>20.99</u> 20.27	<u>10.80</u> 10.66	<u>393.0837</u> 393.0841	159–161 (EtOH)	75
10b	C ₂₂ H ₂₂ BrN ₃	<u>64.08</u> 64.71	<u>5.28</u> 5.43	<u>19.20</u> 19.57	<u>10.42</u> 10.29	<u>407.0989</u> 407.0997	178–180 (EtOH)	94
10c	C ₂₅ H ₂₈ BrN ₃	<u>67.16</u> 66.66	<u>6.19</u> 6.26	<u>17.40</u> 17.74	<u>9.46</u> 9.33	<u>449.1474</u> 449.1467	112–113 (EtOH)	88
10d	C ₂₁ H ₁₉ Br ₂ N ₃	<u>53.31</u> 53.30	<u>4.07</u> 4.05	<u>33.90</u> 33.76	<u>8.85</u> 8.88	<u>470.9939</u> 470.9947	170–174 (EtOH)	80

* Данные масс-спектров высокого разрешения, кроме соединения **6b**. Соединение **5** вместо [M]⁺ (*m/z* 554) дает осколочный ион (*m/z* 327.0113), вычислено для C₁₆H₁₂BrN₂O[M–BrC₆H₄CH=NHCONH₂]⁺ *m/z* 327.0133.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

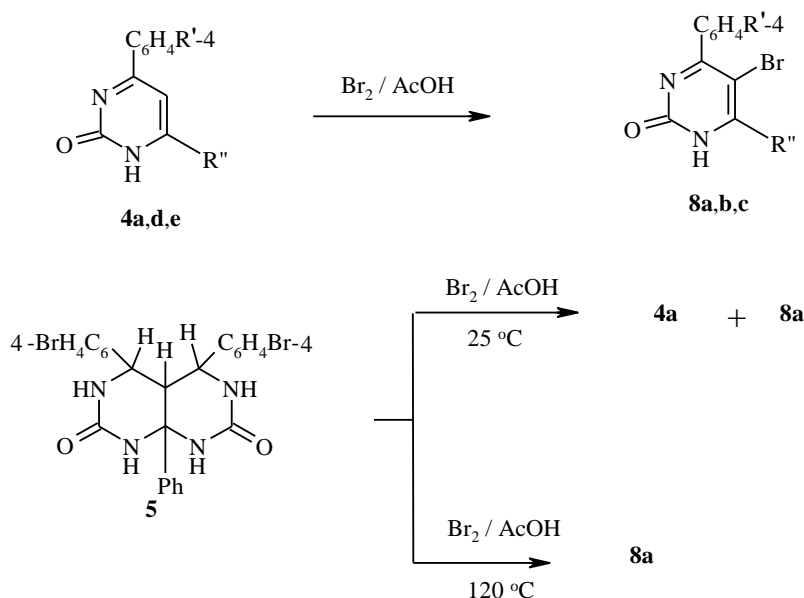
Со- еди- не- ние	ИК спектр, $\nu_{C=O}$, cm^{-1}	УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ)	Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц) в CF_3COOH
1	2	3	4
4a	1625	278.6 (4.062), 348.4 (3.994)	7.74 (1H, с, $C_{(5)}-H$); 7.87 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 8.02 (5H, с, Ph); 8.16 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄)
4b	1618	7.6 (3.928), 349.9 (3.880)	2.66 (3H, с, CH ₃); 7.70 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.77 (1H, с, $C_{(5)}-H$); 8.02 (4H, с, p -CH ₃ C ₆ H ₄); 8.12 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄)
4c	1615	7.1 (4.310), 349.4 (4.272)	1.08 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃); 1.56 (2H, м, CH ₂); 1.83 (2H, м, CH ₂); 2.95 (2H, т, $J = 8.0$, CH ₂); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.78 (1H, с, $C_{(5)}-H$); 7.96–8.10 (4H, м, p -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄); 8.15 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄)
5 *	1695, 1668	253.5 (3.336)	2.91 (1H, т, $J = 6.0$, ArCH–CH–CHAr); 4.21 (2H, д, $J = 6.0$, Ar–CH–); 6.76 (2H, с, 2NH); 6.94 (4H, д, $J = 8.5$, o,o' -H, $2p$ -BrC ₆ H ₄); 6.99–7.01 (5H, м, m,m' -H, p -H, C ₆ H ₅ , 2NH); 7.11– 7.19 (2H, м, o,o' -H, C ₆ H ₅); 7.27 (4H, д, $J = 8.5$, m,m' -H, $2p$ -BrC ₆ H ₄)
6b	1658	225 (3.436), 317 (3.700)	2.56 (3H, с, CH ₃); 7.48 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.58–7.76 (5H, м, p -CH ₃ C ₆ H ₄ , –COCH=CH–); 7.97 (1H, д, $J = 15.0$, –COCH=CH–); 8.01 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄)
7	1665	261 (3.070), 270 (3.070), 276 (2.861)	4.55 (4H, с, 2CH ₂); 7.16 (4H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, $2p$ -BrC ₆ H ₄); 7.56 (4H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, $2p$ -BrC ₆ H ₄)
8a **	1675	248 (4.062), 343 (3.725)	7.95 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.94 (2H, д, $J = 7.5$, o,o' -H, C ₆ H ₅); 7.83 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.74–7.94 (3H, м, m,m' -H, p -H, C ₆ H ₅)
8d	1668	244 (4.110), 345 (3.844)	7.75–7.97 (6H, м, m,m' -H, p -H, 2C ₆ H ₅); 7.99 (4H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, 2C ₆ H ₅)
8e	1662	228 (4.045), 338 (3.616)	7.76–7.96 (3H, м, m,m' -H, p -H, C ₆ H ₅); 8.00 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, C ₆ H ₅); 9.09 (1H, с, $C_{(6)}-H$)
9a	–	257 (4.395), 313 (4.410)	7.83 (2H, д, $J = 7.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.90–8.10 (3H, м, m,m' -H, p -H, C ₆ H ₅); 8.22 (2H, д, $J = 7.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄); 8.26 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, C ₆ H ₅); 8.57 (1H, с, $C_{(5)}-H$)
9b	–	261 (4.075), 285 (3.994), 316 (4.125)	2.62 (3H, с, CH ₃); 7.63 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.93 (2H, д, $J = 8.5$, o,o' -H, p -CH ₃ C ₆ H ₄); 8.13 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄); 8.23 (2H, д, $J = 8.5$, m,m' -H, p -CH ₃ C ₆ H ₄); 8.51 (1H, с, $C_{(5)}-H$)
9c	–	262 (4.376), 285 (4.298), 317 (4.420)	1.09 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃); 1.56 (2H, м, CH ₂); 1.83 (2H, м, CH ₂); 2.91 (2H, т, $J = 8.0$, CH ₂); 7.67 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.93 (2H, д, $J = 8.5$, o,o' -H, p -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄); 8.18 (2H, д, $J = 8.0$, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄); 8.25 (2H, д, $J = 8.5$, m,m' -H, p -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄); 8.54 (1H, с, $C_{(5)}-H$)
9d **	–	256 (4.243), 304 (4.130)	7.68–7.83 (3H, м, m,m' -H, p -H, C ₆ H ₅); 7.86 (4H, с, o,o' -H, m,m' -H, p -BrC ₆ H ₄); 7.87 (2H, д, $J = 8.0$, o,o' -H, C ₆ H ₅)

1	2	3	4
10a	–	229 (4.527), 270 (4.660), 366 (3.855)	1.98 (6H, с, 3CH ₂); 4.17 (4H, с, 2CH ₂); 7.58 (1H, с, C ₍₅₎ -H); 7.74 (2H, д, <i>J</i> = 7.5, <i>o,o'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 7.75–7.91 (3H, м, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -H, C ₆ H ₅); 8.00 (2H, д, <i>J</i> = 7.5, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 8.08 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, <i>o,o'</i> -H, C ₆ H ₅)
10b	–	232 (4.399), 270 (4.453), 366 (3.710)	1.98 (6H, с, 3CH ₂); 2.58 (3H, с, CH ₃); 4.16 (4H, с, 2CH ₂); 7.48 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, <i>o,o'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 7.57 (1H, с, C ₍₅₎ -H); 7.73 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, <i>o,o'</i> -H, <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄); 8.02 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 8.17 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄)
10c	–	232 (4.466), 267 (4.560), 366 (3.854)	1.07 (3H, т, <i>J</i> = 7.5, CH ₃); 1.52 (2H, м, CH ₂); 1.77 (2H, м, CH ₂); 1.99 (6H, с, 3CH ₂); 2.88 (2H, т, <i>J</i> = 8.0, CH ₂); 4.18 (4H, с, 2CH ₂); 7.57 (1H, с, C ₍₅₎ -H); 7.58 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, <i>o,o'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 7.84 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, <i>o,o'</i> -H, <i>p</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄); 7.93 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -BrC ₆ H ₄); 8.08 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, <i>m,m'</i> -H, <i>p</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄)
10d	–	267 (4.535), 360 (3.667)	1.94 (6H, с, 3CH ₂); 4.08 (4H, с, 2CH ₂); 7.63–7.76 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.76–7.98 (5H, м, C ₆ H ₄)

* Спектр ЯМР ¹H записан в ДМСО-d₆.** Спектр ЯМР ¹H записан на частоте 400.13 МГц.

пониженной реакционной способности карбонильной группы в уреидо-производном одновременно с образованием соединения **3** может происходить диуреидоалкилирование с последующей циклизацией до пиримидо-пиримидинов **5**. В течение реакции иммониевый ион является акцептором водорода при дегидрировании дигидропиримидинона **3**, превращаясь при этом в замещенную бензил- или дибензилмочевину **7** [10].

Схема 3



4a, 8a R' = Br, R'' = Ph; **4d, 8b** R' = H, R'' = Ph; **4e, 8c** R' = R'' = H

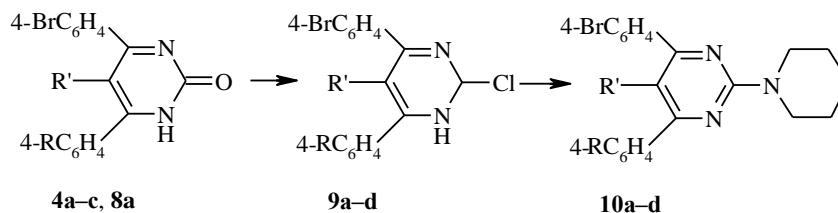
Бромирование производных пиримидина по положению 5 кольца легко протекает при наличии донорных заместителей [11]. Известен пример бромирования незамещенного пиримидин-2-она, для которого показано [12], что бромированию предшествует ковалентная гидратация, облегчающая реакцию. Сведения о поведении арилзамещенных пиримидин-2-онов в литературе не обнаружены.

Нами было установлено, что легкое бромирование арилзамещенных пиримидинонов – явление достаточно общее. Так, 4,6-дифенил- (**4d**) и 4-фенил-1H-пиримидин-2-он (**4e**) при бромировании образуют соответствующие 5-бромпроизводные **8b** и **8c** (схема 3).

Соединение **5** при действии брома в хлороформе не претерпевало изменений, а при бромировании в уксусной кислоте оно оказалось неустойчивым и из реакционной смеси были выделены два продукта, представляющие собой арилзамещенные пиримидин-2-оны. Один из них является соединением **4a**, а другой – продуктом бромирования последнего, что было подтверждено бромированием соединения **4a**. На основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C полученному соединению приписано строение 5-бром-4-(4-бромфенил)-6-фенил-1H-пиримидин-2-она (**8a**). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода $\text{C}_{(5)}\text{-Br}$ пиримидинового кольца наблюдается в сильном поле при 101.59 м. д.

При обработке соединений **4a–c** и **8a** POCl_3 были получены 4,6-диарил-5R'-2-хлорпиримидины **9a–d**. Последние реакцией нуклеофильного замещения с пиперидином превращены в 4,6-диарил-5R'-2-пиперидинопиримидины **10a–d** (схема 4).

Схема 4



9a, 10a R = R' = H, **9b, 10b** R = Me, R' = H, **9c, 10c** R = Bu, R' = H; **9d, 10d** R = H, R' = Br

Таким образом, показано различие в поведении ацетофенона и его 4-алкилзамещенных в конденсации с 4-бромбензальдегидом и мочевиной. Установлено, что бромирование арилзамещенных пиримидин-2-онов бромом в уксусной кислоте протекает легко и однозначно, приводя к получению соответствующих 5-бромпиримидин-2-онов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты в таблетках KBr на спектрофотометре Bruker Vector 22. УФ спектры соединений в этаноле записаны на спектрофотометре Sperecord M-40. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT-8200 при прямом вводе образца в источник ионов. Спектры ЯМР ^1H соединений в трифторуксусной кислоте записаны на приборах Bruker AC-200 (200 МГц) и Bruker WP-200 SY (200 МГц), соединений **8a** и **8d** – на приборе Bruker AM-400 (400 МГц), внутренний стандарт CH_2Cl_2 (5.32 м. д.). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **8a** в DMSO-d_6 записан на приборе Bruker AM-400 (100 МГц). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент CHCl_3 . Данные для новых соединений приведены в табл. 2 и 3.

4,5-Бис(4-бромфенил)-8a-фенил-3,4,4a,5,6,8a-гексагидро-1H,8H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (5) и 4-(4-бромфенил)-6-фенил-1H-пиримидин-2-он (4a). К раствору 9.0 г (150 ммоль) мочевины в 70 мл 2-пропанола и 5 мл конц. HCl добавляют 9.2 г (50 ммоль) 4-бромбензальдегида, реакционную смесь перемешивают и оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпадает объемистый осадок. К реакционной смеси добавляют 6.0 г (50 ммоль) ацетофенона, кипятят 3 ч, добавляют еще 3.0 г (50 ммоль) мочевины и продолжают кипятить 3 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, раствором NaHCO_3 , водой, этанолом, сушат и получают 6.9 г пиримидопиримидина **5**. Из фильтрата при разбавлении метанолом или этанолом дополнительно получают 1.85 г соединения **5**. Общий выход 8.75 г (63%) (опыт 1, табл. 1).

Аналогично проводят опыты 2–4 (табл. 1). В опыте 2 при обработке фильтрата этанолом осаждается 2.5 г (13%) соединения **4a**. В опытах 3 и 4 выделенный осадок представляет собой смесь соединений **4a**, **5** и **6a**. Осадок кипятят с 75 мл метанола и фильтруют. Из фильтрата выпадает осадок 4-бромхалкона **6a**, т. пл. 127–129 °С [13]. Дополнительное количество халкона можно высадить из метанольного фильтрата водой. Нерастворившийся в кипящем метаноле остаток кипятят с 50 мл смеси этанол–диоксан, 2:1, и фильтруют. Из фильтрата выпадает пиримидин **4a**. Нерастворившийся остаток растворяют в кипящей смеси этанол–уксусная кислота, 1:2. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают раствором NaHCO_3 , водой, этанолом, сушат и получают соединение **5**. Дополнительное количество этого соединения можно получить добавлением к фильтрату равного объема этанола.

При проведении реакции в уксусной кислоте (опыт 5) выпавший осадок представляет собой замещенную дибензилмочевину **7**. К фильтрату добавляют равный объем метанола, выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом и получают пиримидин **4a**. К фильтрату добавляют 150 мл воды, выпавший осадок отделяют, кипятят с этанолом, фильтруют. Из этанольного фильтрата выпадает халкон **6a**. Нерастворившийся в этаноле остаток представляет собой смесь соединений **5** и **7** (по данным спектра ЯМР ^1H).

4-(4-Бромфенил)-6-фенил-1H-пиримидин-2-он (4a). А. Смесь 4.6 г (16 ммоль) 4-бромхалкона **6a** и 3.0 г (50 ммоль) мочевины в 30 мл 2-пропанола и 5 мл конц. HCl кипятят 7.5 ч. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом, раствором NaHCO_3 , водой, снова этанолом и получают 3.0 г (49%) пиримидина **4a**.

Б. Смесь 10.0 г (18 ммоль) соединения **5** кипятят в 60 мл бутанола и 10 мл конц. HCl 13 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и получают 1.1 г халкона **6a**. К фильтрату добавляют 100 мл метанола и осаждают дополнительно 1.2 г халкона. Общий выход халкона **6a** 45%. При добавлении 150 мл воды к метанольному фильтрату осаждают 2.6 г (44%) пиримидина **4a**.

4-(4-Бромфенил)-6-(4-толил)-1H-пиримидин-2-он (4b). Реакцию проводят аналогично описанным выше опытам 1 и 2. Получают 12.8 г смеси пиримидина **4b**, халкона **6b** и мочевины **7** в соотношении 63 : 13 : 24 (по данным спектра ЯМР ^1H). Осадок кипятят с 50 мл этанола, отфильтровывают, из фильтрата выпадает халкон **6b**. Кристаллизация нерастворившегося остатка из смеси этанол–DMFA дает пиримидин **4b** (опыт 6, табл. 1).

4-(4-Бромфенил)-6-(4-бутилфенил)-1H-пиримидин-2-он (4c) получают аналогично соединению **4b** (опыты 7, 8, табл. 1).

Бромирование соединения 5. А. К раствору 18.0 г (320 ммоль) соединения **5** в 90 мл

уксусной кислоты прибавляют по каплям раствор 10.4 г (65 ммоль) брома, перемешивают при комнатной температуре 8 ч. Реакционную смесь упаривают, добавляют 100 мл метанола и 20 мл пиридина, кипятят 1 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом и получают 6.8 г пиридина **4а**.

К фильтрату прибавляют равный объем воды. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом и получают 3.0 г (24%) **5-бром-4-(4-бромфенил)-6-фенил-1Н-пиридин-2-она (8а)**. Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц), ДМСО- d_6 , δ , м. д.: 101.59 ($\text{C}_{(5)}$), 122.44 ($\text{C}-\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.44 ($\text{C}_{m,m'}$, C_6H_5), 128.52 ($\text{C}_{o,o'}$, C_6H_5), 128.85 (C_p , C_6H_5), 130.52, 130.71 ($\text{C}_{o,o'}$, $\text{C}_{m,m'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 137.93 (C_i , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 138.66 (C_i , C_6H_5), 158.82 ($\text{C}_{(4)}$), 164.86 ($\text{C}_{(6)}$), 166.16 ($\text{C}=\text{O}$).

Б. Реакционную смесь, полученную добавлением брома к соединению **5** в уксусной кислоте, как описано в предыдущем опыте, кипятят 0.5 ч и обрабатывают аналогичным образом. Получают 7.1 г (55%) соединения **8а**.

5-Бром-4,6-дифенил-1Н-пиридин-2-он (8b). К раствору 1.0 г (4 ммоль) соединения **4d** в 10 мл уксусной кислоты добавляют раствор 0.8 г (5 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Через 1–2 мин из реакционной смеси выпадает осадок. Смесь кипятят 1 ч, охлаждают и осадок отфильтровывают. К осадку добавляют 15 мл метанола и 1 мл пиридина, нагревают 15 мин, охлаждают, добавляют 10% раствор HCl до кислой реакции. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0.75 г пиридина **8d**.

Аналогично получают соединения **8а** и **8с**.

4-(4-Бромфенил)-6-фенил-2-хлорпиридин (9а). Смесь 21.0 г (64 ммоль) пиридинона **4а** и 75 мл POCl_3 кипятят 4 ч, избыток POCl_3 отгоняют в вакууме, остаток выливают на лед, растирают и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают раствором NaHCO_3 , водой и получают 16.4 г (74%) хлорпиридина **9а**.

Аналогично получают соединения **9b,c,d**.

4-(4-Бромфенил)-6-фенил-2-пиперидинопиридин (10а). Смесь 1.0 г (2.9 ммоль) хлорпиридина **9а**, 0.8 г (9.0 ммоль) пиперидина и 10 мл этанола кипятят 5 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 0.85 г (75%) соединения **10а**.

Аналогично получают соединения **10b,c,d**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. О. Карпе, *Molecules*, **3**, 1 (1998).
2. С. О. Карпе, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 879 (2000).
3. С. О. Карпе, К. Peters, Е.-М. Peters, *J. Org. Chem.*, **62**, 3109 (1997).
4. D. Nagarathnam, G. Chiu, T. G. Dhar, W. C. Wong, M. R. Marzabadi, C. Gluchowski, V. Lagu, S. Miao, *PCT Int. Appl. WO 96 14846; Chem. Abstr.*, **125**, 142759 (1996).
5. В. П. Мамаев, В. Ф. Седова, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, вып. 3, 87 (1969).
6. В. Ф. Седова, В. П. Мамаев, *ХТС*, 691 (1970).
7. G. Zigeuner, W. Nischk, B. Juraczovits, *Monatsh.*, **B97**, 1611 (1966).
8. G. Zigeuner, M. Rauer, F. Paltauf, E. Fuchs, *Monatsh.*, **B98**, 22 (1967).
9. С. О. Карпе, *J. Org. Chem.*, **62**, 7201 (1997).
10. В. Ф. Седова, В. А. Самсонов, В. П. Мамаев, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, вып. 2, 112 (1972).
11. D. J. Brown, *The Pyrimidines*, J. Wiley, N. Y., 1994, 349.
12. O. S. Tee, S. Banerjee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1032 (1972).
13. W. B. Black, R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5134 (1955).
14. А. Бакибаев, *ЖОХ*, **30**, 1684 (1994).

Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск 630090
e-mail: oshk@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 06.07.2001
