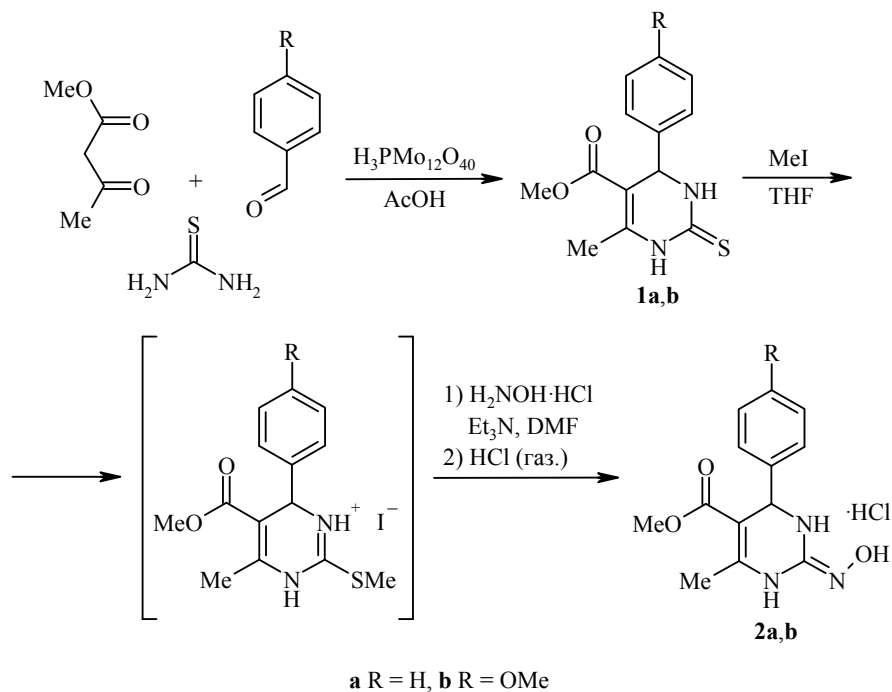


## СИНТЕЗ 2-ГИДРОКСИИМИНО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ

**Ключевые слова:** гидроксиминопроизводные, тетрагидропиримидины, ингибиторы, Zn-содержащие ферменты.

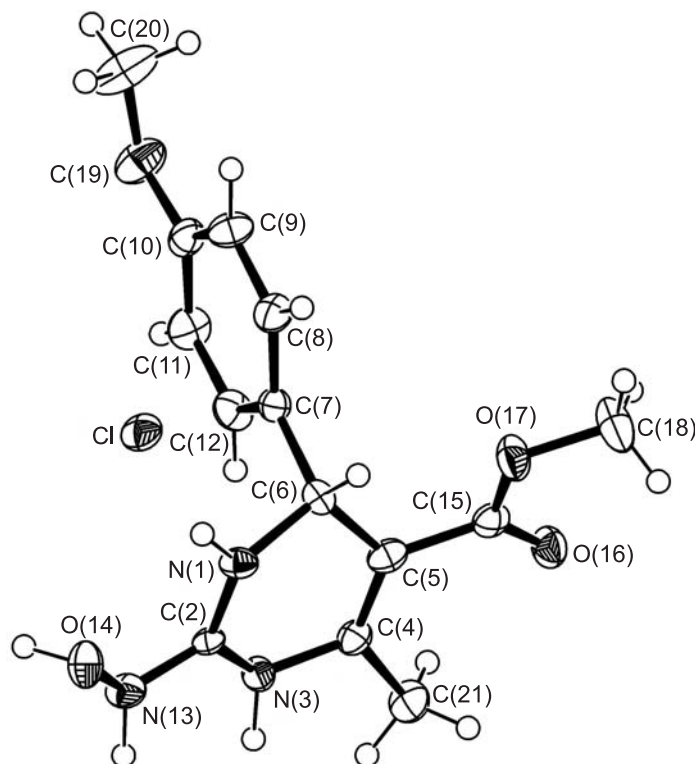
Интерес к эфирам 2-имино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот обусловлен прежде всего тем, что они являются структурными субъединицами ряда морских алкалоидов (батзелладин В), проявляющих широкий спектр биологической активности [1]. Соединения этого класса, содержащие при экзоциклическом атоме азота гидроксильную группу, до сих пор не были описаны. Между тем некоторые гидроксиминосоединения других классов известны в качестве ингибиторов Zn-содержащих ферментов. Так, амидоксимы известны как ингибиторы гистоновых деацетилаз [2], гидроксамовые кислоты и их гетероциклические аналоги – как ингибиторы матриксных металлопротеиназ [3].

Мы предлагаем достаточно простую и удобную синтетическую схему, позволяющую получать эфиры 2-гидроксимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот **2a,b** с приемлемыми выходами.



Структура полученных соединений **2a,b** подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, элементного анализа, а также рентгеноструктурным анализом соединения **2b** (рисунок).

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu FTIR IR Prestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Varian 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$  относительно сигналов растворителя (2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Элементный анализ проведён на аппарате Carlo Erba Elemental Analyzer EA 1108. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt. Для колоночной хроматографии использовался силикагель 0.035–0.070 мм (Acros).



Строение молекулы соединения **2b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Соединения **1a,b** получены трёхкомпонентной конденсацией Биджинелли с использованием фосфорно-молибденовой кислоты в качестве катализатора [4], их физико-химические характеристики и спектральные данные соответствуют литературным [4, 5].

**(2E)-N-Гидрокси-6-метил-5-метоксикарбонил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-иминий хлорид (2a)**. Раствор 1.99 г (7.58 ммоль) соединения **1a** и 1.62 г (11.39 ммоль) метилиодида в 25 мл абс. ТГФ перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут., затем упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в 8 мл безводного ДМФА, добавляют 2.63 г (37.9 ммоль)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ , 5.36 г (53.06 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 250 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют при пониженном давлении. Продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$ , 15:1) в виде основания и сразу же переводят в гидрохлорид, пропуская через элюат газообразный  $\text{HCl}$  в течение нескольких минут. После выпаривания растворителя продукт перекристаллизовывают из  $\text{MeOH}$ . Выход 1.13 г (50%). Бесцветные призмы. Т. пл. 220–222 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 950 (N–O), 1690 (C=N), 1730 (C=O), 3450 (O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.40 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.59 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 5.42 (1H, д,  $J = 2.8$ , 4-CH); 7.25–7.44 (5H, м, H Ph); 9.92 (1H, уш. с, NH); 10.55 (1H, уш. с, NH); 10.96 (1H, уш. с, NH); 11.41 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.5 (6- $\text{CH}_3$ ); 51.5 ( $\text{COOCH}_3$ ); 51.7 (C-4); 102.9 (C-5); 126.5; 128.2; 128.8; 141.7; 144.7 (C-2); 151.2 (C-6); 164.9 (C=O). Найдено, %: C 52.46; H 5.37; N 13.98.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 52.44; H 5.42; N 14.11.

**(2E)-N-Гидрокси-6-метил-5-метоксикарбонил-4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-иминий хлорид (2b)**. Получают из 0.59 г (2 ммоль) соединения

**1b** аналогично соединению **2a**. Выход 0.29 г (44%). Бесцветные призмы. Т. пл. 194–196 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 950 (N–O), 1690 (C=N), 1730 (C=O), 3450 (O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.58 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{ArOCH}_3$ ); 5.36 (1H, д,  $J = 2.3$ , 4- $\text{CH}$ ); 6.79–7.01 (2H, м, H Ar); 7.09–7.32 (2H, м, H Ar); 9.85 (1H, уш. с, NH); 10.51 (1H, уш. с, NH); 10.91 (1H, уш. с, NH); 11.35 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.5 (6- $\text{CH}_3$ ); 51.2 (C-4); 51.5 ( $\text{COOCH}_3$ ); 55.2 (C  $\text{ArOCH}_3$ ); 103.0 (C-5); 114.1; 127.9; 133.7 (C Ar); 144.4 (C-2); 151.2 (C-6); 159.1 (C Ar); 164.8 (C=O). Найдено, %: C 51.22; H 5.39; N 12.69.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 51.30; H 5.54; N 12.82.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 2b.** Монокристаллы соединения **2b** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ,  $M$  327.77) получены кристаллизацией из водно-метанольного раствора. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3632 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  измерены при температуре 190 К на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker-Nonius Карра CCD (MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda$  0.71073 Å). Кристаллы соединения **2b** ромбические:  $a$  8.6118(2),  $b$  14.3429(4),  $c$  25.133(1) Å;  $V$  3104.4(2) Å<sup>3</sup>;  $Z$  8;  $d_{\text{выч}}$  1.403 г/см<sup>3</sup>; пространственная группа  $Pbc2_1$ . Структура расшифрована прямым методом [6] и уточнена полноматричным МНК по программе SHELX [7, 8]. Окончательное значение факторов расходимости  $R$  0.064 и  $wR(F^2)$  0.160. Кристаллографические характеристики, координаты атомов и их тепловые параметры, длины связей, значения валентных углов в молекуле соединения **2b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 890695).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского социального фонда (№ 2009/0203/IDP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. S. Franklin, S. K. Ly, G. H. Mackin, L. E. Overman, A. J. Shaka, *J. Org. Chem.*, **64**, 1512 (1999).
2. C. B. Botta, W. Cabri, E. Cini, L. De Cesare, C. Fattorusso, G. Giannini, M. Persico, A. Petrello, F. Rondinelli, M. Rodriguez, A. Russo, M. Taddei, *J. Med. Chem.*, **54**, 2165 (2011).
3. D. T. Puerta, M. O. Griffin, J. A. Lewis, D. Romero-Perez, R. Garcia, F. J. Villareal, S. M. Cohen, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **11**, 131 (2006).
4. M. M. Heravi, K. Bakhtiari, F. F. Vamoharram, *Catal. Commun.*, **7**, 373 (2006).
5. C. Ramalingan, Y.-W. Kwak, *Tetrahedron*, **64**, 5023 (2008).
6. M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Casciarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **38**, 381 (2005).
7. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
8. G. M. Sheldrick, *SHELXS/L-97. Programs for Crystal Structure Determination*, University of Göttingen, Göttingen, 1997.

**И. В. Возный, Д. П. Степанов, А. Ф. Мишнёв, Р. Жалубовскис\***

*Латвийский институт органического синтеза,  
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия  
e-mail: raivis@osi.lv*

*Поступило 9.07.2012*

ХГС. – 2012. – № 11. – С. 1846