

KİMYA

КАСКАДНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ
 α -ТИОЦИАНАТОАЛЬДЕГИДОВ В ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЕ
МОЧЕВИНА-АЦЕТОУКСУСНЫЙ ЭФИР-АЛЬДЕГИДХ.А.АСАДОВ¹, Г.Г.МИКАИЛОВ², С.Н.ГУСЕЙНОВА²,
М.А.АЛЛАХВЕРДИЕВ², Ф.И.ГУСЕЙНОВ¹, А.М.МАГЕРРАМОВ²¹Казанский Государственный Технологический Университетmikail_05@mail.ru²Бакинский Государственный Университет

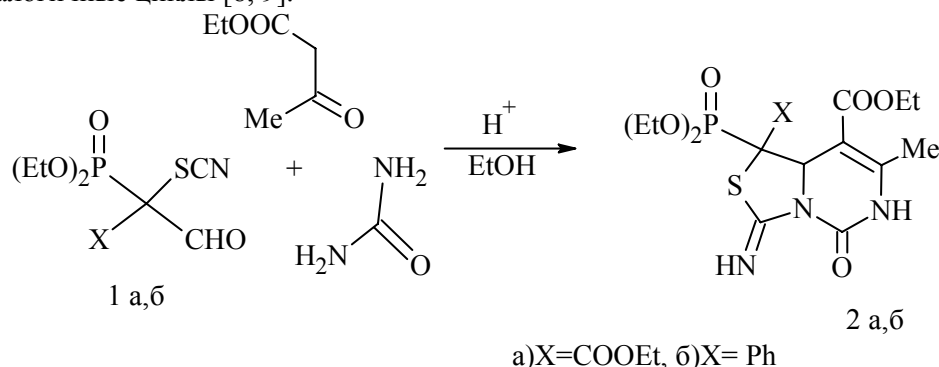
Впервые изучено поведение фосфорилированных α -тиоцианатоацетальдегидов в реакции Биджинелли — кислотно- катализируемой циклоконденсации в трехкомпонентной системе мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида, результатом которой явился синтез ранее неизвестного конденсированного производного тетрагидропиримидинона — 7-диэтоксифосфорил-9-имино-4-метил-2-оксо-5,7-диэтоксикарбонил-3Н,6Н-1,3-диазо-8-тиабицикло[3,4,0] нонана.

Кислотно-катализируемая циклоконденсация в трехкомпонентной системе мочевины, 1,3-дикарбонильного соединения и альдегида или кетона, приводящая к функциональнозамещенным 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онам, представляющих собой весьма интересную группу органических соединений и привлекающих внимание в связи с их высокой практической значимостью (блокаторы кальциевых каналов, противогипертоническая, антивирусная, противоопухолевая активность, α_{1a} -адренергические антагонисты и антагонисты нейропептида) и значительным синтетическим потенциалом, получила название реакции Биджинелли [1-4]. Использование в указанной реакции ароматических альдегидов приводит к целевым продуктам с достаточно высоким выходом. Однако, в случае алифатических альдегидов, препаративная ценность реакции Биджинелли не столь высока вследствие низких выходов пиримидинов и отсутствия универсальной методики их синтеза [5, 6].

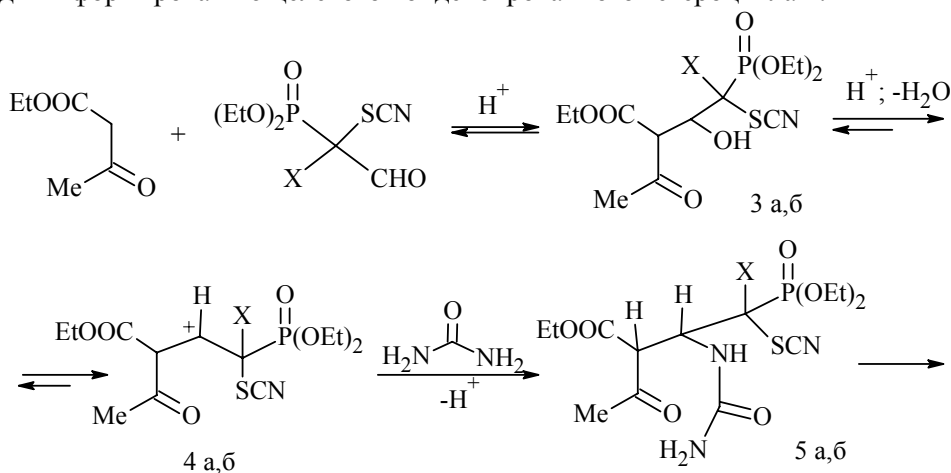
Неудовлетворительные результаты при использовании алифатических альдегидов в конденсации Биджинелли объясняются побочными реакциями этих соединений.

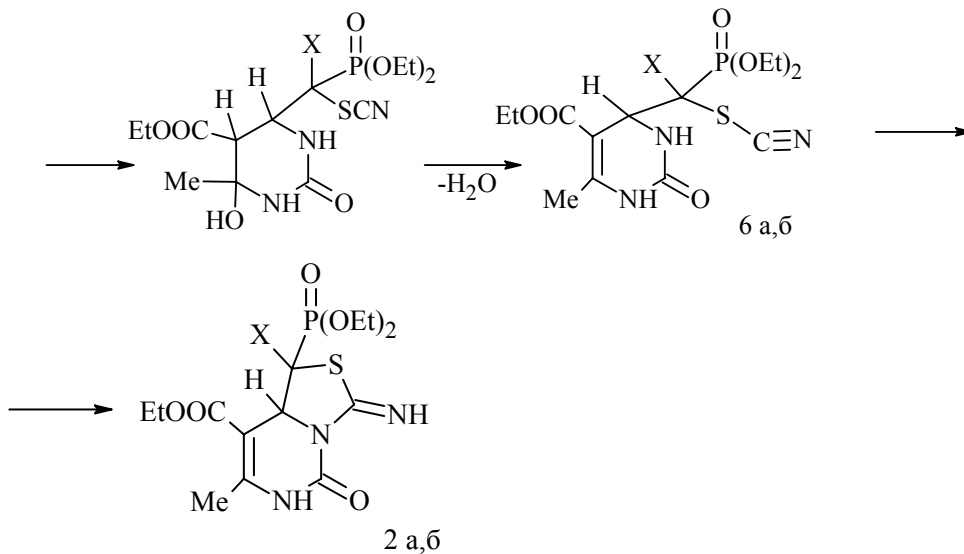
В продолжение изучения синтетического потенциала ранее синтезированного нами тиоцианатоацетальдегида 1 [7] была поставлена задача изучения поведения фосфорилзамещенных ацетальдегидов в условиях реакции Биджинелли. Анализ литературных данных показал, что для аналогичных объектов данная реакция не изучена.

Нами выявлено, что при кипячении в спирте мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида 1 при мольном соотношении 1:1,1:1 в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора, осуществляется каскадная гетероциклизация и образуется с выходом 44% ранее неизвестное производное тетрагидропиримидина 2, содержащее сложнэфирную, имино- и фосфорильную группы, способные к разнообразным трансформациям и трудно вводимые иными путями в аналогичные циклы [8, 9].

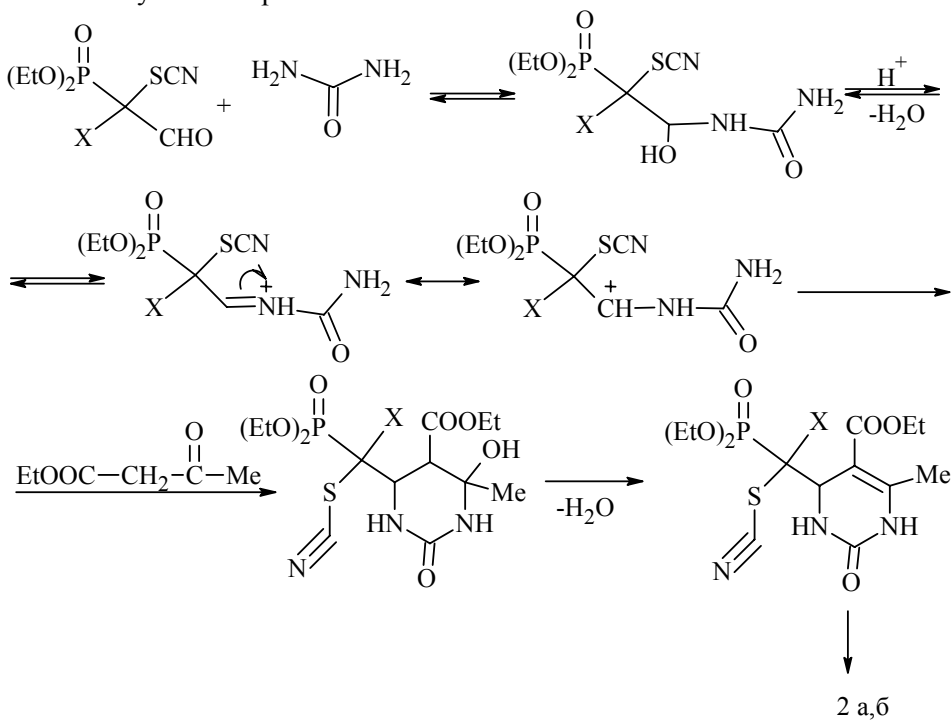


Исходя из структуры использованных карбонильных соединений и литературных данных о механизме реакции Биджинелли [2], можно было предположить, что в присутствии кислоты тиоцианатоальдегид 1 и ацетоуксусный эфир будут реагировать по типу альдольной конденсации, давая соответствующий альдоль 3, который дегидратируется в присутствии H^+ до резонансно стабилизированного карбокатиона 4. Взаимодействие 5 с мочевиной дает уреид 5, который дегидратируется в соответствующий гетероцикл 6 — 4-замещенный 6-метил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он. Дальнейшая циклизация 6 с участием вторичной аминогруппы в положении 3 и тиоцианатофрагмента приводит к формированию целевого конденсированного гетероцикла 2.





Однако, исходя из последних представлений о механизме реакции Биджинелли [2, 4, 8] можно предложить альтернативный вариант механизма взаимодействия в изучаемой трехкомпонентной системе:

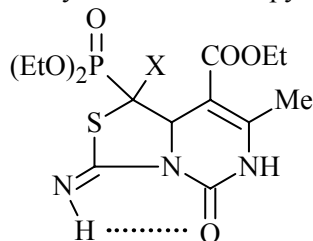


Как известно, реакция альдольной конденсации катализируется как кислотами, так и основаниями. Поэтому, в целях выяснения протекания реакции по первому предложенному механизму, мы изучили циклоконденсацию в трехкомпонентной системе мочевины, ацетоуксусного эфира и тиоцианатоальдегида 1 в присутствии оснований (CH_3ONa , Et_3N). Реакция сопровождается сильным ос-

молением реакционной массы, из которой не удается выделить соединение 2. Эти данные косвенно свидетельствуют о протекании реакции циклоконденсации по второму предложенному механизму.

Для оценки, предложенной нами методики проведения реакции Биджинелли, целесообразно было сравнить ее с литературными методиками. Мы повторили методику, предложенную в работе [9]. При этом было показано, что кипячение смеси мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида 1 в 1,4-диоксане в течение 1 ч, последующее подкисление реакционной массы соляной кислотой и дополнительное ее кипячение в течение 2 ч, приводит к смеси пиримидинона 2 и плохо растворимого в спирте масла, из которого соединение 2 было выделено с общим выходом 26%. Также была использована методика работы [5], по которой после фильтрации выпавшего из реакционной массы осадка, соединение 2 было выделено нами с общим выходом 32%. Использование в реакции Биджинелли вместо ацетоуксусного эфира дихлордиметилароилметанов в качестве синтетических эквивалентов двууглеродных синтонов [4] и применение уксусной кислоты как катализатора дает с высоким и средним выходами (70-92%) производные пиримидинтионов с дихлорметильным и бензоильным фрагментами в положениях 4 и 5. Эти данные показывают, что сравнительно низкий выход соединения 2 (44%) в случае проведения реакции Биджинелли для альдегида 1 в присутствии CH_3COOH , является не таким уж плохим результатом.

Структура конденсированного гетероцикла установлена с помощью спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{31}P . Анализ ИК-спектра показывает расщепление валентных колебаний карбонильной группы в области $1695 - 1720 \text{ см}^{-1}$, в которой более коротковолновую полосу можно отнести к валентным колебаниям свободной группы $\text{C}=\text{O}$, а более длинноволновую - связанной группы $\text{C}=\text{O}$.



В ИК-спектре также наблюдаются валентные колебания $=\text{NH}$ -группы (при 2500 см^{-1} -связанная $=\text{NH}$ и 2800 см^{-1} -свободная $=\text{NH}$), скелетные колебания бензольного кольца при $1590-1595 \text{ см}^{-1}$, фосфорильной группы при 1280 см^{-1} , $\text{C}=\text{C}$ -группы при 1640 см^{-1} , сложноэфирной группы при 1070 см^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) и 1745 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), валентные колебания вторичной аминогруппы при 3310 см^{-1} . Отсутствие полосы тиоцианатофрагмента при $2130-2160 \text{ см}^{-1}$ свидетельствует о вовлечении его в циклизацию.

Спектр ЯМР ^1H , кроме характерных сигналов этоксильных и фенильного фрагментов, содержит дублет метинового фрагмента при 4.9 м.д. с $^3J_{\text{PH}}=15 \text{ Гц}$, синглет вторичной аминогруппы при 8.2 м.д., и уширенный сигнал протона иминогруппы $=\text{NH}$ при 6.6 м.д.. Такое сильное смещение протона $=\text{NH}$ -группы в область сильных полей подтверждает ее участие в образовании внутримолекулярной водородной связи. Спектр ЯМР ^{31}P гетероцикла (2) характеризуется резонансным сигналом фосфора при 15.54 м.д.

Таким образом, нами впервые изучено поведение фосфорилированных α -тиоцианатоацетальдегидов в реакции Биджинелли — кислотно- катализируемой циклоконденсации в трехкомпонентной системе мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида, результатом которой явился синтез ранее неизвестного конденсированного производного тетрагидропиримидинона-7-диэтоксифосфорил-9-имино-4-метил-2-оксо-5,7-диэтоксикарбонил(фенил)-3Н,6Н-1,3-диазо-8-тиабицикло[3,4,0]нонана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры суспензий образцов в вазелиновом масле или таблетках КВг получали на спектрометре UR-20, спектры ЯМР ^1H растворов в ацетоне- d_6 – на спектрометре TESLA BW-567 (100МГц, ГМДС), спектры ЯМР ^{31}P – на спектрометре Bruker WR-80 (32.38 МГц, 85% H_2SO_4).

7-диэтоксифосфорил-9-имино-4-метил-2-оксо-7-фенил-5-этоксикарбонил-3Н,6Н-1,3-диазо-8-тиабицикло[3,4,0]нонан(2б). К раствору 1.5 г (0.011 моль) ацетоуксусного эфира в 10 мл этанола и 20 мл уксусной кислоты прибавляют 3.13 г (0.01 моль) тиоцианатоальдегида 1 и 0.6 г (0.01 моль) мочевины. Реакционную смесь нагревают в течение 6 часов, растворитель удаляют в вакууме, полукристаллическую массу растирают в эфире, кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетонитрила или смеси спирта и воды (1:1). Выход 2.05 г (44%). Т. пл. 116-118 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1070 (C-O-C), 1280 (P=O), 1590-1595 (Ph), 1640 (C=C), 1695 (C=O-связ.), 1720 (C=O), 2500 (NH-связ.), 2800 (=NH), 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H , ((C_2D_5) $_2\text{CO}$, ГМДС, J, Гц), δ , м.д.: 1.15 (9H, м, 3 CH_3); 2.1 (3H, с, CH_3); 3.80 (4H, м, 2 OCH_2); 4.20 (2H, м, OCH_2); 4.90 (1H, д, CH-O, $^3J_{\text{PH}}=15\text{Гц}$); 6.6(1H, у.с, =NH); 7.2 (3H, м, Ph); 7.75 (2H, м, Ph); 8.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 15.54. Найдено, %: N 8.95; P 6.68; S 6.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$. Вычислено, %: N 8.99; P 6.64; S 6.85.

Аналогичным образом с выходом 72% получают **1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (2а)**. Т. пл. 109-110 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1085 (C-O-C), 1285 (P=O), 1630 (C=C), 1685 (C=O-связ.), 1715 (C=O), 2520 (NH-связ.), 2900 (=NH), 3330 (NH). Спектр ЯМР ^1H , ((C_2D_5) $_2\text{CO}$, ГМДС, J, Гц), δ , м.д.: 1.2 (12H, м, 4 CH_3); 2.1 (3H, с, CH_3); 3.80 (4H, м, 2 OCH_2); 4.20 (4H, м, 2 OCH_2); 4.90 (1H, д, CH-O, $^3J_{\text{PH}}=15\text{Гц}$); 6.6(1H, у.с, =NH); 8.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 16.73. Найдено, %: N 9.15; P 6.63; S 6.86. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{PS}$. Вычислено, %: N 9.07; P 6.69; S 6.91.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biginelli P. *Über Aldehyduramide des Axtessigathers*. Ber. 1981, B.24, S.1317–1319.
2. Oliver Kappe. A Reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydroperimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate. // *J.Org.Chem.* 1997, V.62, P.7201-7202.
3. Шуталев А.Д., Сивова Н.В. Синтез 4-алкилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов реакцией Биджинелли. // *ХГС* 1998, № 7, С.979-982.
4. Мамедов В.А., Мустакимова Л.В., Губайдуллин А.Т., Вдовина С.В, Литвинов И.А., Резник В.С. Дихлорацетиларилметаны в качестве двууглеродных синтонов в реакции Биджинелли. // *ХГС*. №9, 2006. С.1414-1417.
5. Бузуева А.М. Ацетилирование 2-окси и 2-меркапто-4-метил-5-карбэтокси-6-алкилдигидропиримидинов. // *ХГС*. №2, 1969. С.345.

6. Завьялов С.И., Куликова Л.Б. ClSiMe_3 -ДМФА – новая система для реакции Биджинелли. //Хим.– фарм. журнал. 1992, Т.26, №7-8, С.116
7. Гусейнов Ф.И., Асадов Х.А., Бурангулова Р.Н. //ЖОрХ. 2002, №8, С.1267.
8. Bakibaev A.A. //Zh. Org. Chem. 1994, №11, P.1686-1687.
9. Folkers K., Harwood H.J., Johnson T.B. Researches on Pyrimidines. Synthesis of 2-Koto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. //J.Amer. Chem .Soc. 1932, V.54, №9, P.3751.

**KARBAMİD, ASETOSİRKƏ EFİRİ VƏ ALDEHİDDƏN İBARƏT OLAN
ÜÇKOMPONENTLİ SİSTEMDƏ FOSFORLAŞMIŞ
 α -TİOSİANATOALDEHİDLƏRİN KASKAD HETEROTSİKLLƏŞMƏSİ**

**X.Ə.ƏSƏDOV, Q.Q.MİKAYİLOV, S.N.HÜSEYNOVA,
M.Ə.ALLAHVERDİYEV, F.İ.HÜSEYNOV, A.M.MƏHƏRRƏMOV**

XÜLASƏ

Turşu katalizatoru iştirakında karbamid-asetosirkə efiri- aldehiddən təşkil olunan üçkomponentli sistemin tsiklokondensləşməsi – Bidjinelli reaksiyasında ilk dəfə olaraq fosforlaşdırılmış α -tiosianatoasetaldehidlərin xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir. Bu tsiklokondensləşmədən əvvəl məlum olmayan məhsul – tetrohütopirimidinonun törəməsi olan – 7-dietoksifosforil-9-imino-4-metil-2-oxo-5,7-dietoksikarbonil-3H,6H-1,3-diazo-8-tiabiçiklo [3,4,0]nonan sintez edilmişdir.

**THE CASCADE HETEROCYCLIZATION OF PHOSPORYL
THIACYANATOALDEHYDES IN THREE-COMPONENT SYSTEM
CARBAMIDE-ACETOACETIC ETHER-ALDEHYDE**

**Kh.A.ASADOV, G.G.MIKAILOV, S.N.GUSEYNOVA, M.A.ALLAKHVERDIYEV,
F.I.GUSEYNOV, A.M.MAGERRAMOV**

SUMMARY

In first time has been studied the behavior of phosphoryl α - thiocyanatoacetaldehydes in Bidjinelly reaction – the cyclocondensation of three component system, consisted from the carbamide, acetoacetic ether and aldehyde, which catalyzed by acid. The earlier unknown derivative of tetrohütopirimidinone – 7-diethoxyphosphoril-9-imino-4-methyl-2-oxo-5,7-diethoxycarbonyl-3H,6H-1,3-diaza-8-thiabiçyclo[3,4,0]nonane – has been synthesized from this cyclocondensation.