

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ф Е Д О Т О В
АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)-
1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ

Специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Гейн Владимир Леонидович

Пермь — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА.....	8
1.1. Синтез производных тетрагидропиримидина.....	9
1.2. Химические свойства производных тетрагидропиримидина.....	23
1.3. Биологическая активность производных тетрагидропиримидина.....	31
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)- 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ.....	45
3.1 Синтез N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5- карбоксамидов.....	45
3.2 Синтез N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5- карбоксамидов.....	51
3.3 Синтез N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин- 5-карбоксамидов.....	56
3.4 Синтез диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5- дикарбоксилатов.....	61
3.5 Взаимодействие N-ариламинов ацетилуксусной кислоты с ароматическим альдегидом в присутствии аналогов мочевины и цианоганидина.....	66
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	70
ГЛАВА 5. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	73
5.1 Антибактериальная активность.....	73
5.2 Противогрибковая активность.....	76
5.3 Противовоспалительная активность.....	77
5.4 Анальгетическая активность.....	78
5.5 Острая токсичность.....	79
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА 3,4- ДИМЕТИЛ-6-(3-ПИРИДИЛ)-N-ФЕНИЛ-2-ОКСО-1,2,3,6- ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДА.....	80
6.1 Получение стандартизированных образцов субстанции 3,4-диметил-6-(3- пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.....	80
6.2 Установление подлинности субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N- фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.....	82
6.3 Определение родственных примесей субстанции 3,4-диметил-6-(3- пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.....	84
6.4 Количественное определение субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N- фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Ie).....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия гетероциклических соединений с течением времени приобретает все более выраженный интерес со стороны органической и медицинской химии. Особую нишу занимают различные методики многокомпонентного одностадийного синтеза гетероциклических соединений. Одну из таких методик в 1893 году предложил Пьетро Биджинелли, когда используя мочевины, ароматический альдегид и этилацетоацетат ученый синтезировал различные производные тетрагидропиримидина. Как выяснилось позже, данный ряд соединений проявляет широкий спектр биологической активности.

Согласно литературным данным, среди производных тетрагидропиримидина, обнаружены вещества, обладающие антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, противовирусной, противотуберкулезной, противораковой, антигипертензивной активностью, а также найдены блокаторы кальциевых каналов. В отечественной и зарубежной литературе за последние 15 лет мы обнаружили мало рядов тетрагидропиримидинов Биджинелли, содержащих в своей структуре амидную группу. Принимая во внимание растущий интерес к подобным соединениям, как со стороны органической химии, так и со стороны фармакологии, нами была поставлена цель получения и исследования биологической активности тетрагидропиримидинов, содержащих в своем составе амидную группу. Мы использовали в качестве β -дикарбонильного реагента N-арилацетоацетамида и натриевую соль диэтилоксалилацетата, ароматические альдегиды, а также исследовали применение N-метилмочевины и дициандиамида вместо мочевины. Для наиболее биологически активного и перспективного соединения разработали стандартный образец, методики качественного и количественного определения субстанции, методики определения родственных примесей.

Степень разработанности темы исследования. Проводимые в разные годы исследования были посвящены синтезу соединений П. Биджинелли. Результаты исследований отражены в работах С.В. Вдовиной, В.А. Мамедова,

В.Л. Гейна, Т.М. Замараевой, Ю.А. Титовой, О.А. Мажукиной и др. Изучению проблем посвящены и исследования зарубежных ученых С.О. Карре, W. Su, J. Li, Z. Zheng, O.M. Singh, N.S. Devi и др.

Принимая во внимание широкий спектр биологической активности и многообразие методик получения соединений П. Биджинелли, нам представилась возможность синтезировать ранее неописанные соединения.

Цель и задачи. Целью научной работы является изучение взаимодействия N-арилацетоацетамидов со смесью мочевины, ее производных и ароматических альдегидов, исследование биологической активности полученных соединений и разработка методик оценки качества наиболее перспективного соединения.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать конденсацию Биджинелли, используя N-арилацетоацетамид, ароматический альдегид и мочевины или ее производные.
2. Изучить влияние дициандиамида в конденсации Биджинелли.
3. Определить биологическую активность и острую токсичность полученных соединений.
4. Разработать методики оценки качества наиболее перспективного соединения с использованием современных инструментальных методов.

Научная новизна. Изучена одностадийная трехкомпонентная реакция N-замещенного ацетоацетанилида, мочевины (N-метилмочевины и дициандиамида) с ароматическими альдегидами. Осуществлен синтез ранее не описанных соединений ряда N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

На основании ИК, ЯМР ^1H , масс-спектров и рентгеноструктурного анализа установлена структура полученных соединений.

Проведено изучение антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической активности в сравнении с препаратами эталонами, используемыми в клинической практике. Также исследована острая

токсичность. Впервые разработаны методики оценки качества наиболее перспективного соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов с использованием современных инструментальных методов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан метод синтеза N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

Представленный метод синтеза позволяет получать соединения с заданной комбинацией заместителей, и могут быть использованы в синтетической органической и фармацевтической химии.

В процессе исследования синтезировано 54 соединения, 43 из которых не описано ранее. 42 из полученных соединений были изучены на антибактериальную, 22 – на противогрибковую, 5 – на противовоспалительную, 1 – наиболее перспективное соединение исследовано на анальгетическую активность и острую токсичность. Разработаны методики анализа наиболее перспективного соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (IIe) с использованием современных инструментальных методов: спектрометрии в инфракрасной области, спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и ВЭЖХ для оценки качества субстанции.

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 18.01.2018г.).

Методология и методы диссертационного исследования. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием ряда физико-химических методов: масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения, ИК спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , рентгеноструктурного анализа. Анализ биологической активности проводили

матодами: двукратных серийных разведений, оценки прироста объема воспаленной стопы крыс, «уксусных корчей», Прозоровского. Стандартизация наиболее перспективного соединения, определение его родственных примесей методом ВЭЖХ и количественное определение методами ВЭЖХ и спектрофотометрией в УФ области.

Степень достоверности. Обоснованность и достоверность полученных данных подтверждена с помощью использования современных приборов для определения структуры и контроля чистоты синтезированных соединений. Для проведения фармакологического скрининга использовались стандартные утвержденные методики.

Апробация результатов. Материалы исследований доложены в виде тезисов и обсуждены на 1-ой международной интернет-конференции молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», Запорожье 2012 г., в сборнике материалов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», Чебоксары 2012 г. и в сборнике научных трудов Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск 2012 г.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лекционный и практический курс учебной дисциплины «органическая химия», а также в научно-исследовательскую работу студентов, аспирантов кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синтез N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.
2. Синтез диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов

3. Исследование структуры полученных соединений на основании данных ИК, ЯМР ^1H , масс-спектров и рентгеноструктурного анализа.

4. Биологический скрининг, полученных соединений.

5. Разработка методик стандартизации для наиболее активного соединения и фармацевтического анализа полученной субстанции, их валидация.

Исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Личный вклад автора состоит в выполнении экспериментальной части работы, проведении анализа и обработки данных физико-химических методов исследования, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, п. 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ», п. 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств».

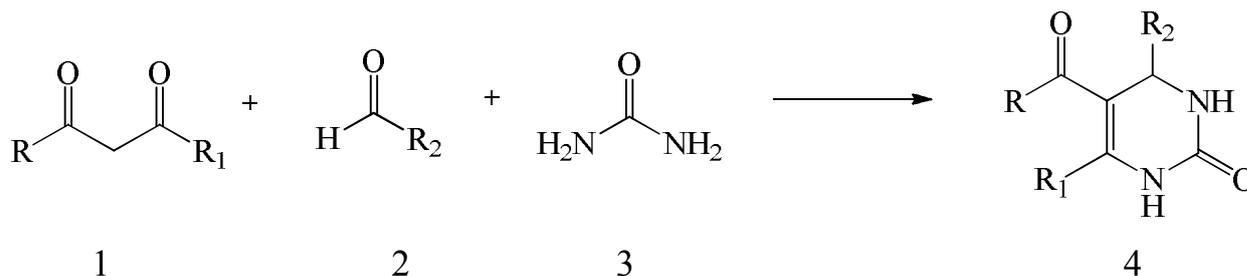
Публикации по теме диссертации. По теме диссертационной работы опубликовано 7 статей (из них 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, Минобрнауки РФ и входящих в базу цитирования SCOPUS), 1 патент РФ, 3 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 112 страниц компьютерного набора состоит из введения, 6 глав, заключения, библиографического списка, включающего 110 наименований работ, 26 отечественных и 84 зарубежных авторов. Работа содержит 21 таблицу, 18 рисунков, 48 схем и 1 приложение.

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА

В XIX веке исследователем Пьетро Биджинелли была открыта реакция синтеза соединений, содержащих в своей структуре пиримидиновый цикл. Данное взаимодействие протекало с участием трех компонентов: β -дикарбонильного соединения (1), ароматического альдегида (2) и мочевины (3) [2].

Схема 1.1.



В результате реакции были получены 4,6-дизамещенные-5-ацил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны (4) [58].

Спустя некоторое время к этой реакции было приковано внимание многих исследователей с целью изучения ее механизма и условий протекания [58]. Было показано, что изменения условий реакции и введение катализаторов увеличивает выход реакции и снижает процент примесей, ускоряет и упрощает процесс взаимодействия.

В качестве катализаторов использовали: бромид магния (II) и хлорид магния (II) [52], тиамин гидрохлорид [32], висмута (III) нитрат основной [67], йодид цинка (II) [56], трифлат стронция (II) [78], циркония хлорид (IV) и хлороокись циркония (IV) [88], фенилборную кислоту [83], бромид тантала (V) [28], тетрахлорсилан [86], бромид лития (I) [66], трифлат итербия (III) [51], ангидрид пропилфосфорной кислоты [85], *p*-толуилсульфоновую кислоту [62, 108], *L*-пролин [65], карбонат калия (I) [30], *N,N'*-дихлорбис(2,4,6-трихлорфенил)мочевину [73], полифосфатный эфир [79].

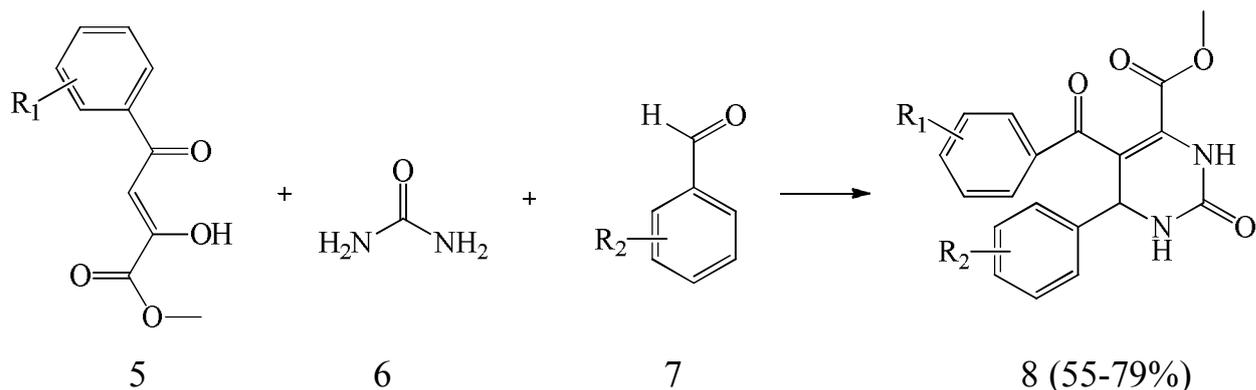
Для создания среды применяли: воду [88, 62, 30], этанол [88, 28, 65, 73, 108], ДМФА [86], ацетонитрил [28, 51, 66, 83, 86], этилацетат [85], тетрагидрофуран [79].

Варьировали способы проведения реакции: облучение микроволнами [67] или ультразвуком [32] и различные способы нагревания [28, 30, 51, 52, 56, 62, 65, 66, 67, 73, 79, 83, 85, 86, 88, 108,].

1.1. Синтез производных тетрагидропиримидина *β -дикарбонильные соединения в реакции Биджинелли*

Для исследования способности эфиров ароилпировиноградных кислот вступать в реакцию конденсации Биджинелли, авторы работы [22] изучили реакцию метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот (5) со смесью мочевины (6) и ароматического альдегида (7) при 130-150⁰С в течение 30 мин. В итоге были получены метиловые эфиры 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот (8).

Схема 1.2.

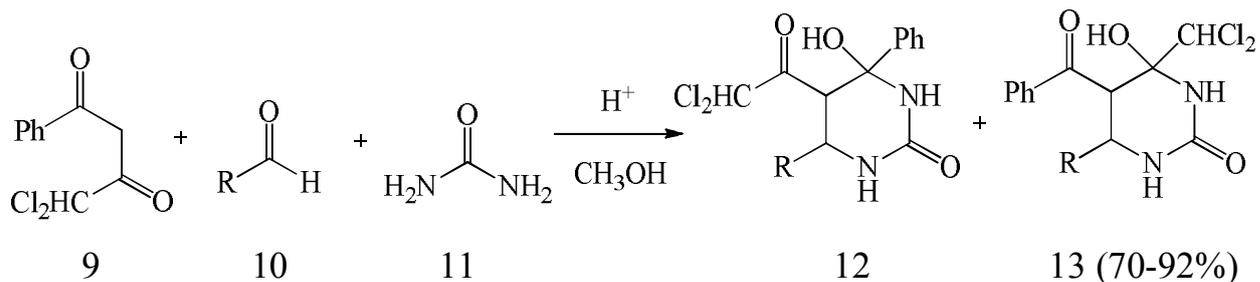


$R_1 = H; R_2 = H; 3-CH_3O; 3, 4-(CH_3O)_2; 3-CH_3O, 4-HO$

$R_1 = Cl; R_2 = H; 3-CH_3O$

Было обнаружено, что использование в качестве β -дикарбонильного соединения дихлорметилбензоилметана (9) в реакции с ароматическим альдегидом (10) и мочевиной (11) в среде метанола приводит к образованию смеси изомеров пергидропиримидинов (12,13) [40]. Целевыми продуктами были 6-замещенные-5-бензоил-4-дихлорметил-4-гидроксипергидро-пиримидин-2-оны (13).

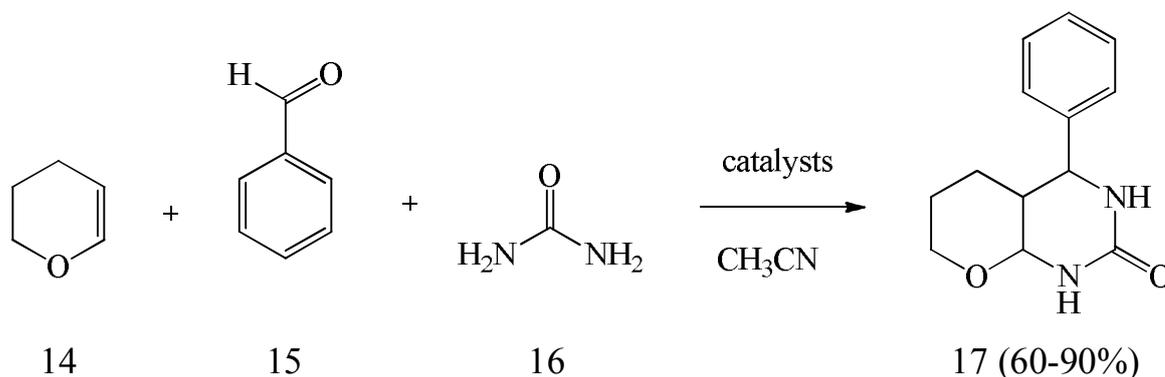
Схема 1.3.



R = C₆H₅; *p*-CH₃OC₆H₄; *p*-BrC₆H₄; *p*-IC₆H₄

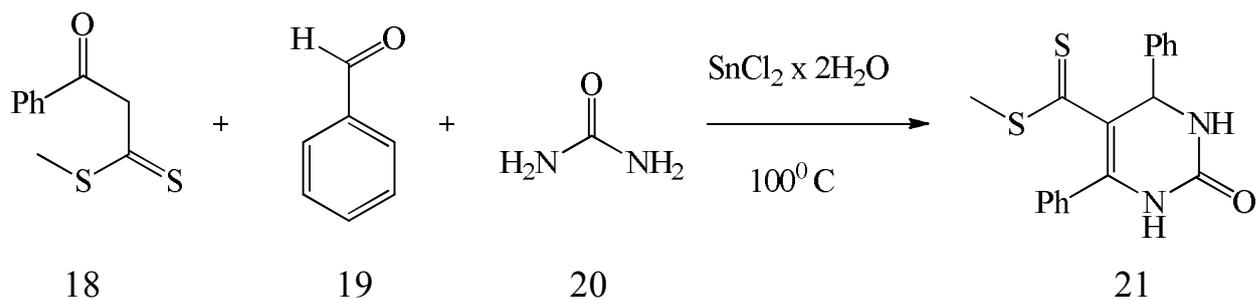
При введении в реакцию Биджинелли 3,4-дигидро-2(*H*)-пирана (14) в среде ацетонитрила при использовании различных катализаторов, среди которых: *L*-пролин, хлорид меди, четырех хлористое олово. Было обнаружено, что для наилучшего выхода необходимо использовать *L*-пролин и трифторуксусную кислоту 3:1 в среде ацетонитрила. В результате реакции образовался 4-фенилгексагидро-1*H*-пирано[2,3-*d*] пиримидин-2(8*H*)-он (17). [82]

Схема 1.4.



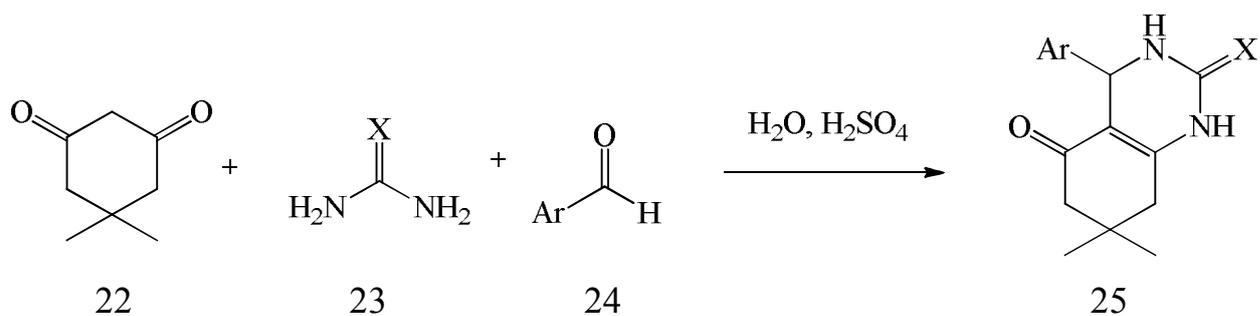
Авторы работы [94] описали синтез на основе β-оксодитиоэфира (18), бенzalдегида (19) и мочевины (20). Целевым продуктом был 5-метилмеркаптокарбонил-4,6-дифенил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он (21). Условиями данного синтеза были: введение хлорида олова (II) при комнатной температуре с дальнейшим нагреванием до 100 °С. Снижение количества катализатора не привело к уменьшению выхода продукта, однако, при значительном снижении, авторы наблюдали резкое уменьшение выхода. В отсутствие катализатора целевой продукт не образуется.

Схема 1.5.



Опубликована [53] реакция получения производных октогидрохиназолина (25). Синтез осуществили с использованием мочевины (тиомочевины) (23), димедона (22) и ароматического альдегида (24). Продукты конденсации имели выходы 90-98%. Реакция протекала в водной среде в присутствии 2-х капель H_2SO_4 .

Схема 1.6.

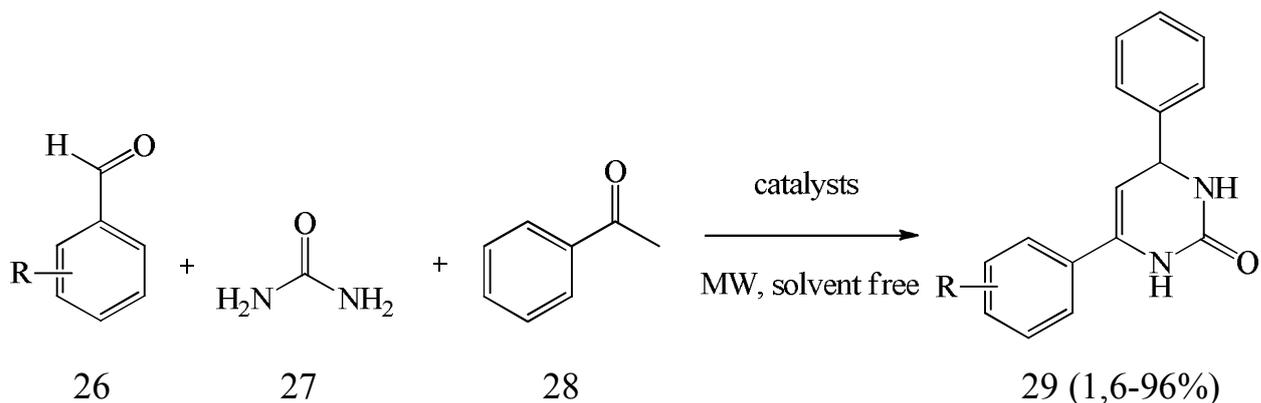


X = S, O

Ar = C_6H_5 ; 4- ClC_6H_4 ; 4-(*i*-Pr) C_6H_4 ; naphthyl

Реакция ароматического альдегида (26), мочевины (27) и ацетофенона (28) в присутствии различных катализаторов [71], с использованием микроволнового излучения без растворителя приводит к 4-арил-6-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онам (29). Наибольший выход, 49%, наблюдали при использовании ZnI_2 . Однако, при увеличении мощности микроволн с 525 до 750 В и продлении времени реакции с 5 до 8 минут, выход конечного продукта увеличился до 96%.

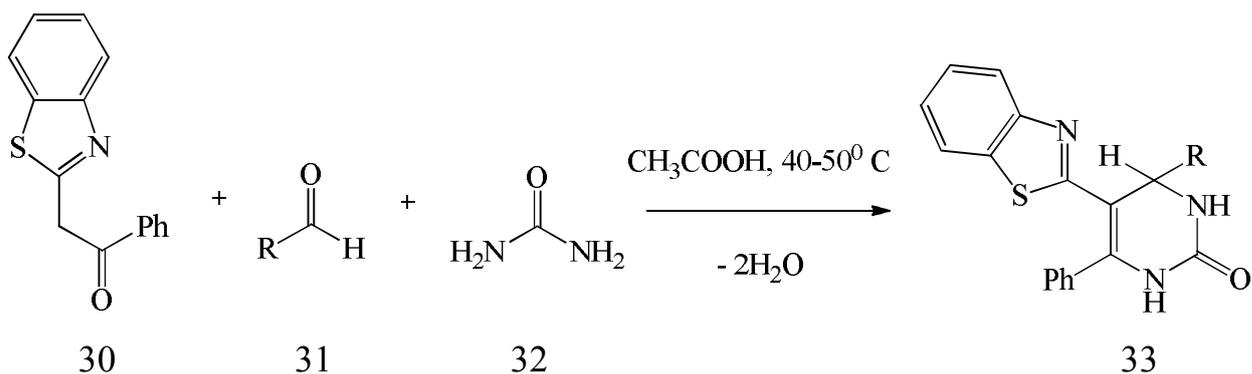
Схема 1.7.



R = H; 3-CH₃O; 4-Cl; 2,6-Cl₂; 2,4-Cl₂; 3-Br; 4-HO; 3-CH₃O; 4-HO; 2-CH₃O; 4-(CH₃)₃C; 3,5-Br₂; 4-HO; 4-CH₃; 4-CH₃O; 3,4-(CH₃O)₂; 2-Cl; 4-CH₃O

Описано, что при участии в конденсации Биджинелли 2-бензоилметилбензотиазола (30), продуктом реакции являлся тетрагидропиримидин (33) с остатком бензотиазола в 5-ом положении [46]. После кипячения в этаноле с хлороводородной кислотой реакционная смесь содержала высокий процент примесей. Конечный продукт был выделен с помощью перекристаллизации. Авторы ввели ледяную уксусную кислоту и повысили выход 4-арил-5-(2-бензотиазолил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (33) до 72-97%.

Схема 1.8.

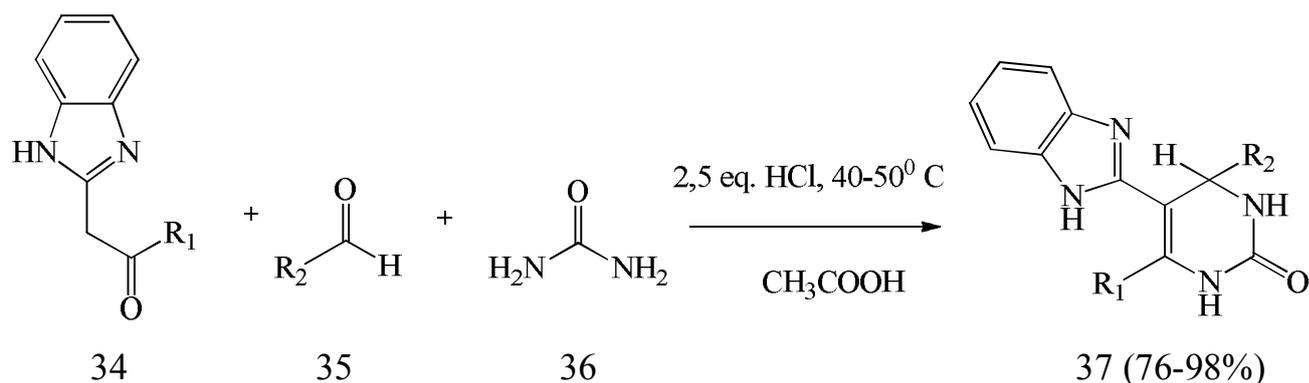


R = 4-O₂NC₆H₄; 3-O₂NC₆H₄; 2-O₂NC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 2-ClC₆H₄; C₆H₅; 4-CH₃OC₆H₄; 4-(CH₃)₂NC₆H₄; 4-pyridyl; 2-thienyl

Взаимодействием 2-ацилметил-1*H*-бензимидазола (34), ароматического альдегида (35) и мочевины (36) получили тетрагидропиримидин (37), имеющий бензимидазольный заместитель в 5-ом положении. При стандартных условиях

проведения реакции Биджинелли (кипячение в этаноле в присутствии хлороводородной кислоты) [57], реакционная смесь на выходе имела высокую долю примесей. Однако, при введении в реакцию концентрированной хлороводородной кислоты в эквиваленте 2,5 в присутствии ледяной уксусной кислоты, процесс становился более селективным и эффективным [45]. В итоге были получены 6-замещенные-4-арил-5-(2-бензимидазолил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины (37).

Схема 1.9.



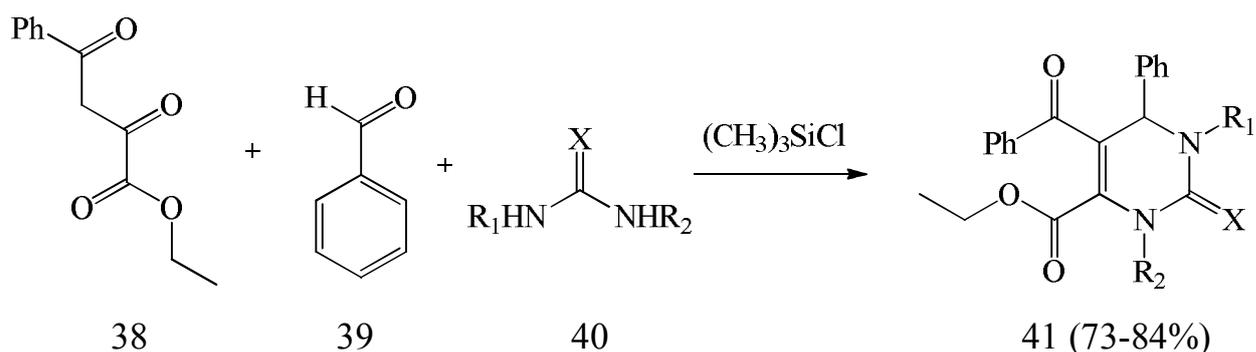
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$;

$R_2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $2\text{-IC}_6\text{H}_4$; C_6H_5 ;

$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$; 4-pyridyl; 2-thienyl

Была изучена реакция Биджинелли, в которой этил 2,4-диоксо-4-фенилбутаноат (38) реагирует с бензальдегидом (39) и N,N'-дизамещенной мочевиной (тиомочевиной) (40). В результате был получен ряд дигидропиримидинов (41), имеющих в своей структуре сложноэфирную группу [27]. Выход реакции увеличивался при использовании системы триметилхлорсилан/ДМФА.

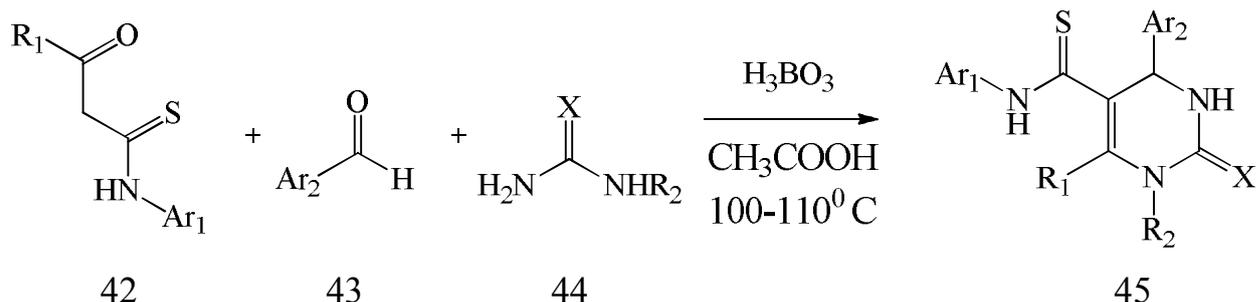
Схема 1.10.



$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3; R_2 = \text{H}, \text{CH}_3; X = \text{O}; \text{S}$

Описан [9] синтез на основе N-арилацетилтиоацетамида (42), мочевины (тиомочевины) (44) с альдегидами (43). Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте при 100-110 °С в присутствии борной кислоты. Продуктами реакции были 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карботиоамиды (45), выходы которых варьировались в пределах 53-72%.

Схема 1.11.



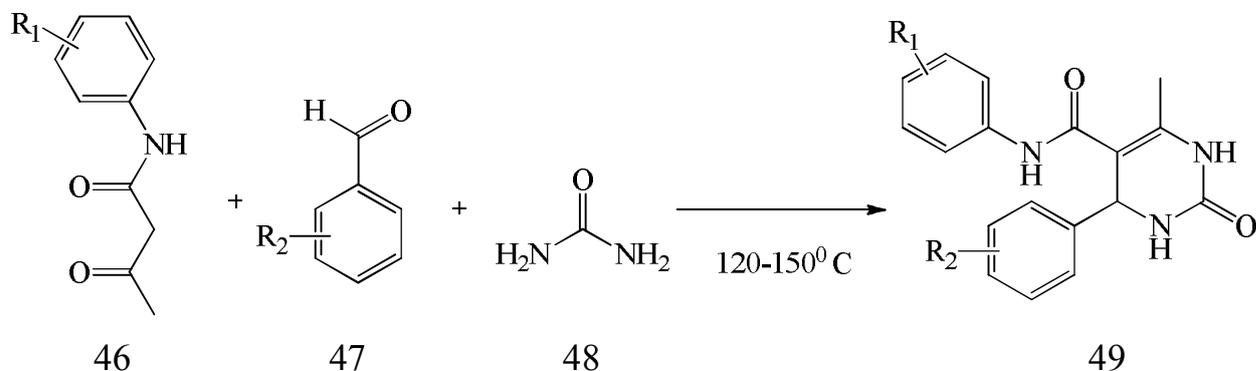
$\text{Ar}_1 = \text{C}_6\text{H}_5; 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4; 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

$\text{Ar}_2 = \text{C}_6\text{H}_5; 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4; 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4; 4\text{-FC}_6\text{H}_4; 2\text{-thienil}; 2\text{-furyl}$

$R_1 = \text{CH}_3; \text{C}_6\text{H}_5; R_2 = \text{H}; \text{CH}_3; X = \text{O}; \text{S}$

Авторы работы [26] провели трехкомпонентную конденсацию ацетоацетанилидов (46), мочевины (48) и ароматических альдегидов (47). Результатом реакции стали N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды (49) с выходами 27-82%. Реакцию проводили при 120-150 °С в течение 5-7 мин без растворителя.

Схема 1.12.

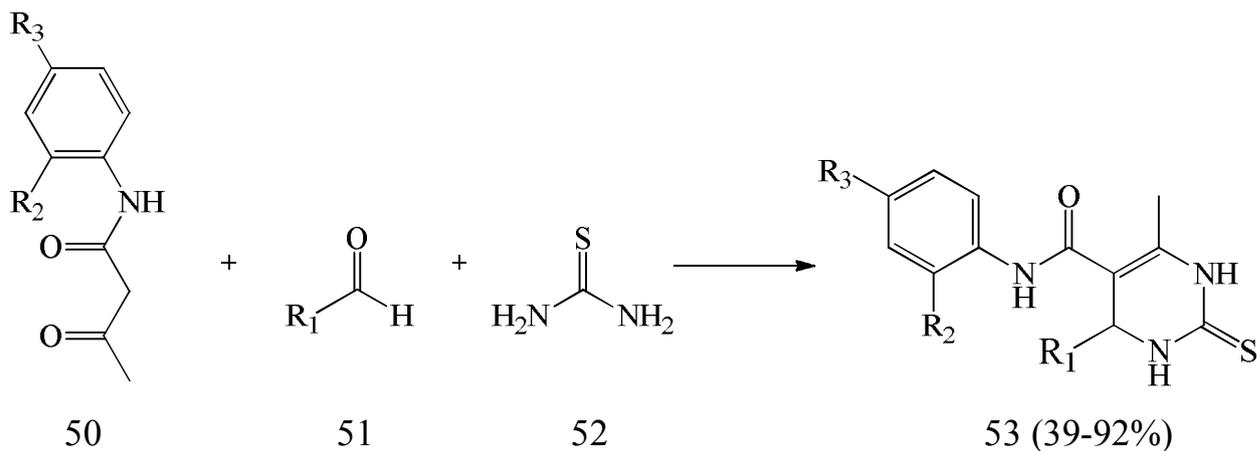


$R_1 = \text{H}, 2\text{-CH}_3, 2, 4\text{-(CH}_3)_2, 2\text{-CH}_3\text{O}; R_2 = 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}, 3\text{-NO}_2, 2\text{-Cl}, 2\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}$

В работах [15, 109] были описаны схемы получения биологически активных соединений с использованием мочевины (тиомочевины) и ацетоацетанилида. С

целью расширения ряда подобных соединений, была осуществлена трехкомпонентная конденсация ацетоацетанилидов (50), ароматических альдегидов (51) и тиомочевины (52) [20]. При эквимольном соотношении реагентов без растворителя и катализатора при температуре 120-150 °С в течение 5-7 мин были выделены N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды (53).

Схема 1.13.



R₁ = 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-FC₆H₄, C₆H₅, 2-ClC₆H₄, 4-C₂H₅C₆H₄, 2-pyridil

R₂ = R₃ = H;

R₁ = C₆H₅, 4-HO-3-C₂H₅C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 3-FC₆H₄,

R₂ = CH₃, R₃ = H;

R₁ = C₆H₅, 4-HO-3-C₂H₅OC₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄,

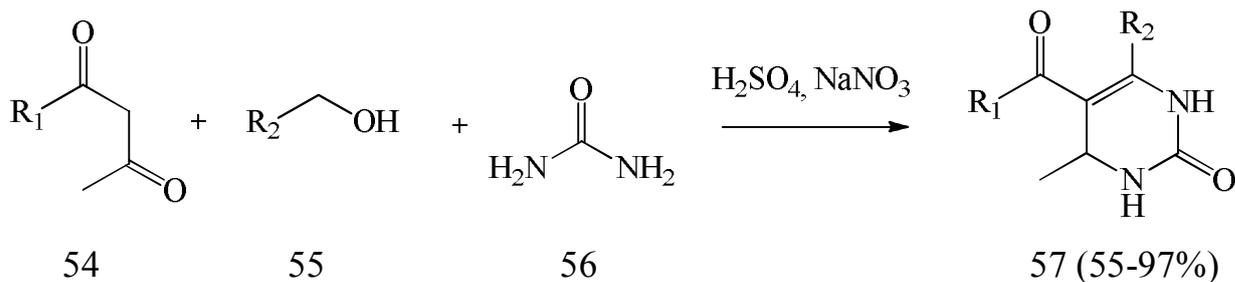
3-HOC₆H₄, 4-(CH₃)₃CC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 2,5-(CH₃O)₂C₆H₃,

R₂ = R₃ = CH₃; R₁ = C₆H₅, 4-HOC₆H₄,

Альдегиды в реакции Биджинелли

Основным недостатком классической реакции Биджинелли является низкий выход целевого продукта, особенно при использовании замещенных ароматических альдегидов, вследствие чего были исследованы различные способы модификации данного процесса [32, 97, 36, 48]. Авторы [50] описали реакцию ацетоацетатов (54), спирта (55) и мочевины (56), которую они проводили в присутствии серной кислоты и нитрата натрия при температуре 80° С в течение 2-4 часов. Результатом реакции были 3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-оны (57).

Схема 1.14.

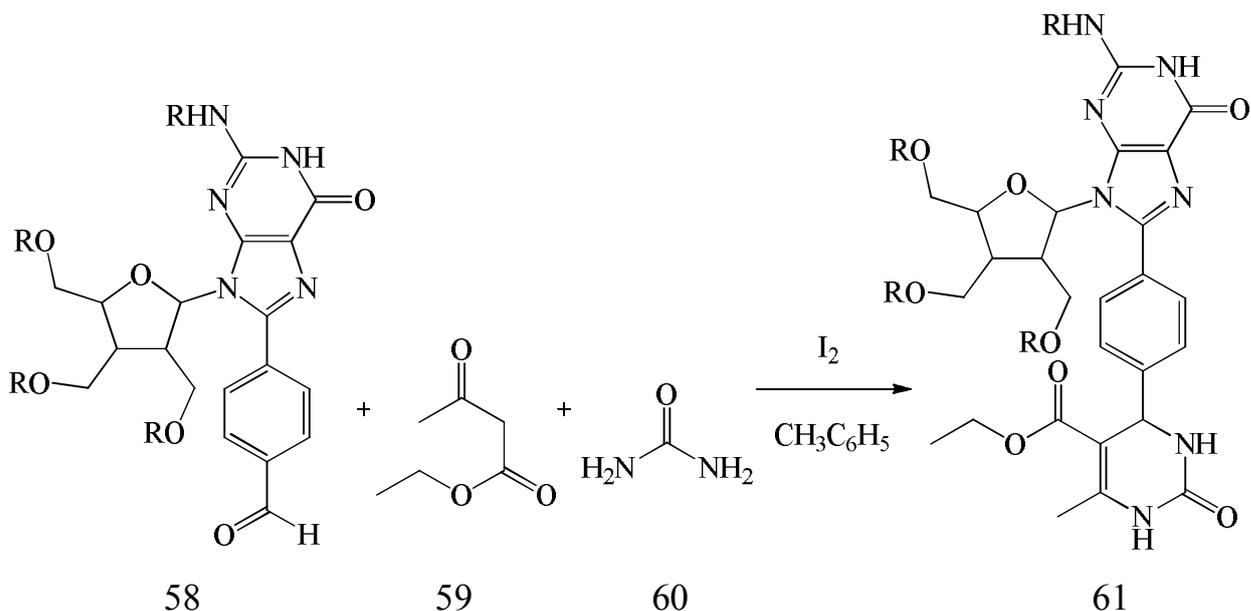


$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{CH}_3\text{O}, \text{CH}_3;$

$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-HO C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, n\text{-butyl}, n\text{-propyl}$

В работе [31] описана реакция альдегида (58) этилацетоацетата (59) и мочевины (60). При проведении реакции в толуоле в присутствии йода в качестве катализатора в течение 3-5 часов происходит образование 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она (61), с выходом 90%.

Схема 1.15.

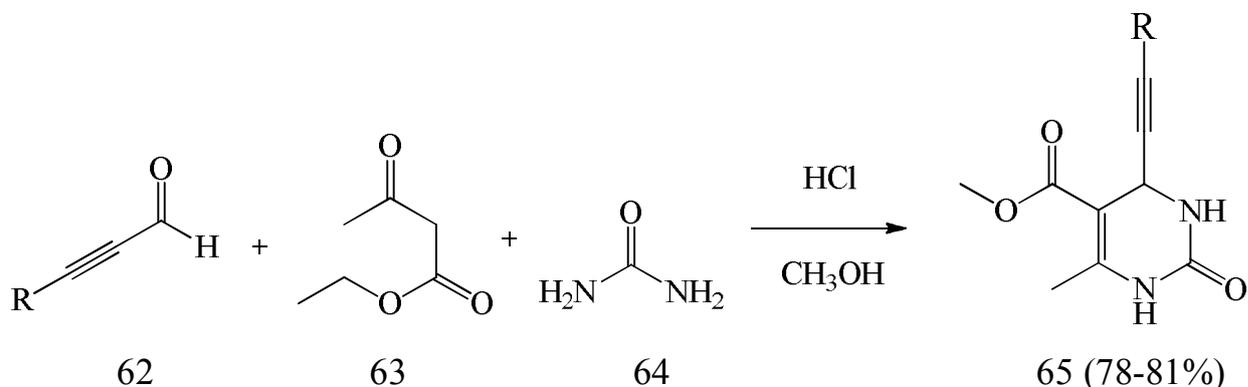


$\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$

Исследуя реакцию Биджинелли авторы [49] обнаружили, что взаимодействие 3-триметилсилил(триэтилгермил)-2-пропин-1-оля (62), этилацетоацетата (63) и мочевины (64) в присутствии LiClO_4 не приводит к образованию целевого тетрагидропиримидина. Однако, в среде метанола с добавлением хлороводородной кислоты при кипячении 25 часов образовался

этил-6-метил-2-оксо-(2-триметилсилил(триэтилгермил))-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (65).

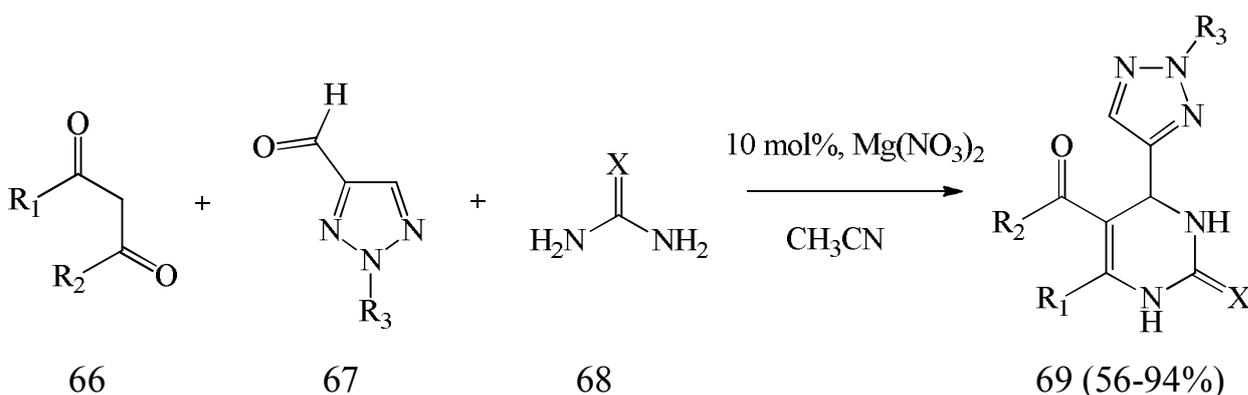
Схема 1.16.



R = (CH₃)₃Si; (C₂H₅)₃Ge

Добавление 2-(4-бромфенил)-триазол-4-оля (67) к смеси β-дикарбонильного компонента (66) и мочевины (тиомочевины) (68) в среде ацетонитрила в присутствии Mg(NO₃)₂ при 80⁰ С приводит к 4-(2-замещенным 1,2,3-триазол-4-ил)-5-алкоксикарбонил-6-метил(фенил)-3,4-дигидро-пиримидин-2(1H)-онам (тионам) (69). В отсутствие нитрата магния конечный продукт получен не был. [64]

Схема 1.17.



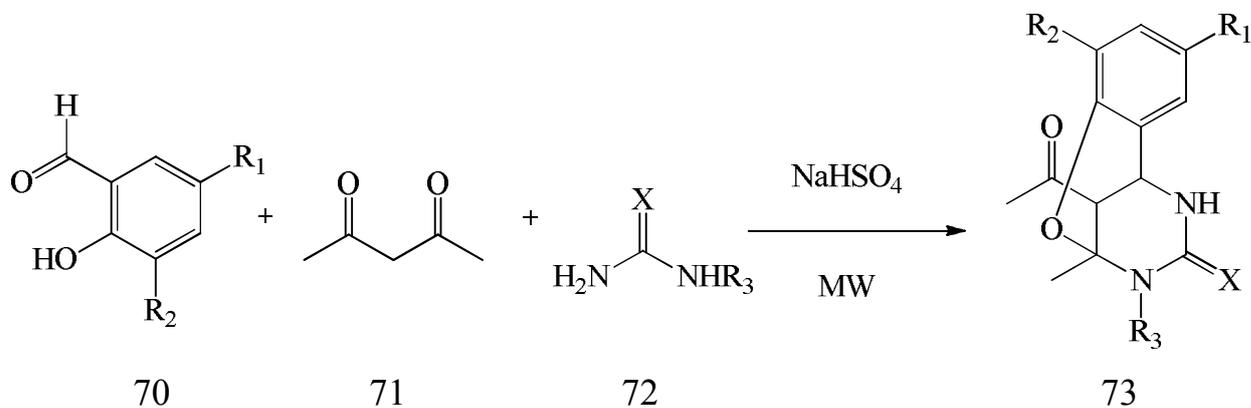
R₁ = CH₃, C₆H₅; R₂ = C₂H₅O, CH₃O, (CH₃)₂CHO, (CH₃)₃CO, CH₃, C₆H₅;

R₃ = 4-BrC₆H₄; X = O; S

Введение салицилового альдегида в реакцию Биджинелли [95] способствует образованию соединений, имеющих кислородный мостик. Для расширения библиотеки подобных соединений, авторы работы [77] провели реакцию салицилового альдегида (70), ацетилацетона (71) и мочевины (тиомочевины) (72).

Синтез проводили в присутствии NaHSO_4 под воздействием микроволнового излучения. В качестве конечного продукта получили 13-ацетил-9-метил-11-оксо(тиоксо)-8-окса-10,12-дiazатрицикло-[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4,6-триены (73). Выходы продуктов реакции составили 82-93%.

Схема 1.18.



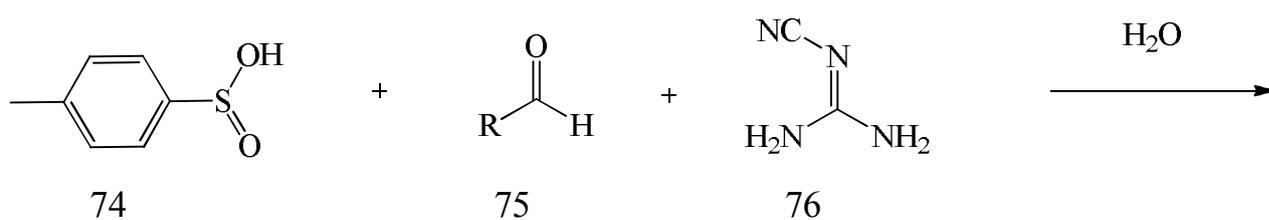
$\text{R}_1 = \text{H, Cl, Br, NO}_2, \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{R}_2 = \text{H, NO}_2, \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{R}_3 = \text{H, C}_6\text{H}_5$; $\text{X} = \text{O, S}$

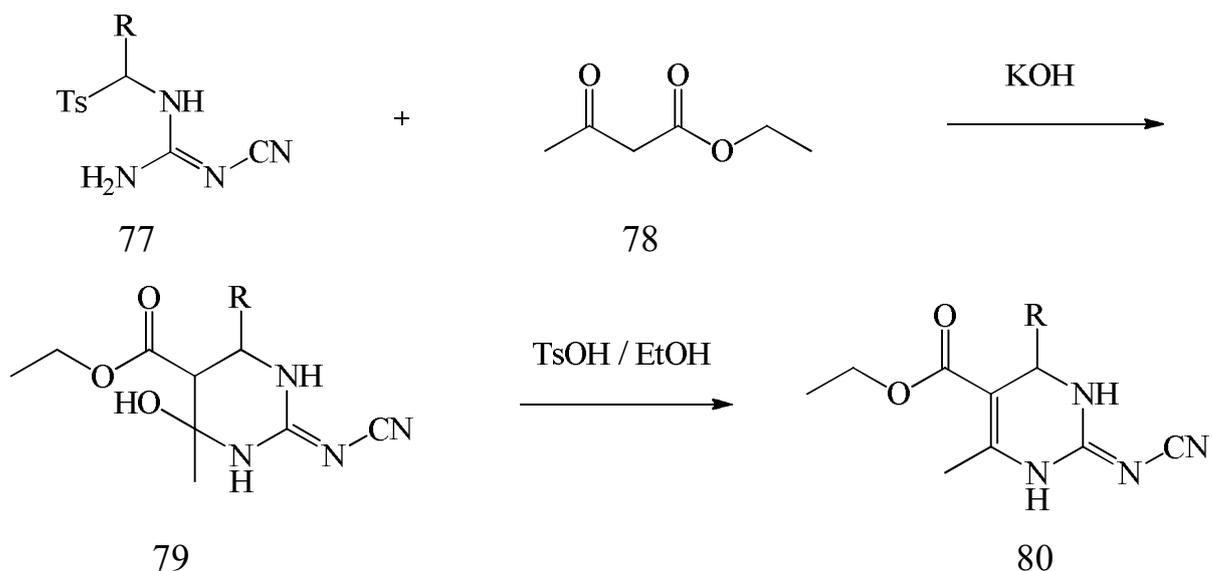
Производные мочевины (тиомочевины) и их альтернатива в реакции

Биджинелли

Установлено, что при использовании N-цианоганидина (76) вместо мочевины в присутствии *n*-толуолсульфиновой кислоты (74). Синтез проходит в несколько стадий [38] и включает получение α -тозил-замещенного-N-цианоганидина (77), которое в присутствии этилацетоацетата (78) и KOH приводил к образованию 5-этоксикарбонил-2-цианамино-4-гидрокси-дигидропиримидина (79). На последней стадии происходит дегидратация в кислой среде и образование 4-алкил-2-цианамино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов (80).

Схема 1.19.

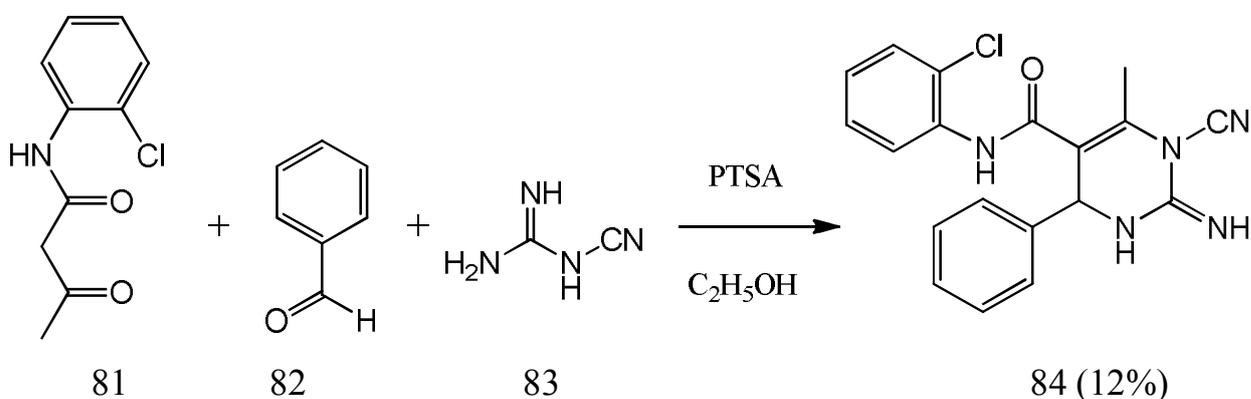




R = CH₃; C₂H₅; C₃H₇

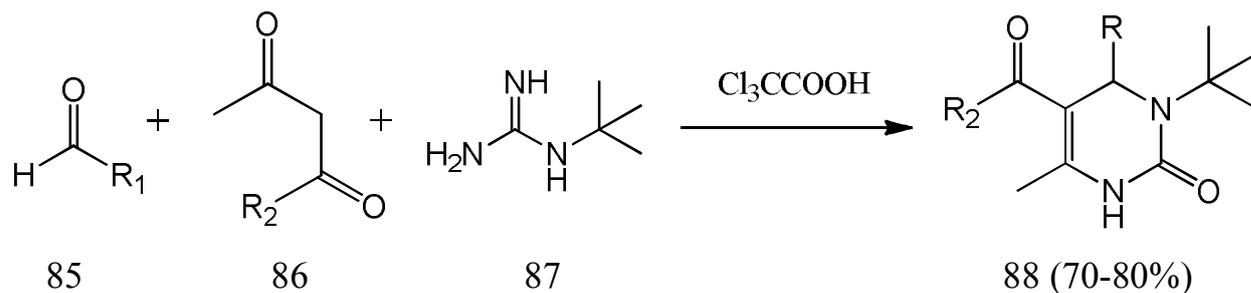
Дициандиамид (83) реагирует со смесью *o*-хлорацетоананилида (81) и бензальдегида (82), образуя в качестве единственного продукта *N*-арил-2-имино-4-метил-6-фенил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (84) с выходом 12%. Реакция протекает в присутствии *n*-толуол сульфокислоты (PTSA) в среде этанола [74].

Схема 1.20.



Известно, что производные 4-арилдигидропиримидина являются блокаторами кальциевых каналов [42]. С целью расширения ряда соединений с подобным фармакологическим действием был предпринят одностадийный синтез, в котором использовали *трет*-бутилкарбамид (87) в присутствии трихлоруксусной кислоты [8]. В результате реакции были получены 4-замещенные-3-третбутил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилаты (88).

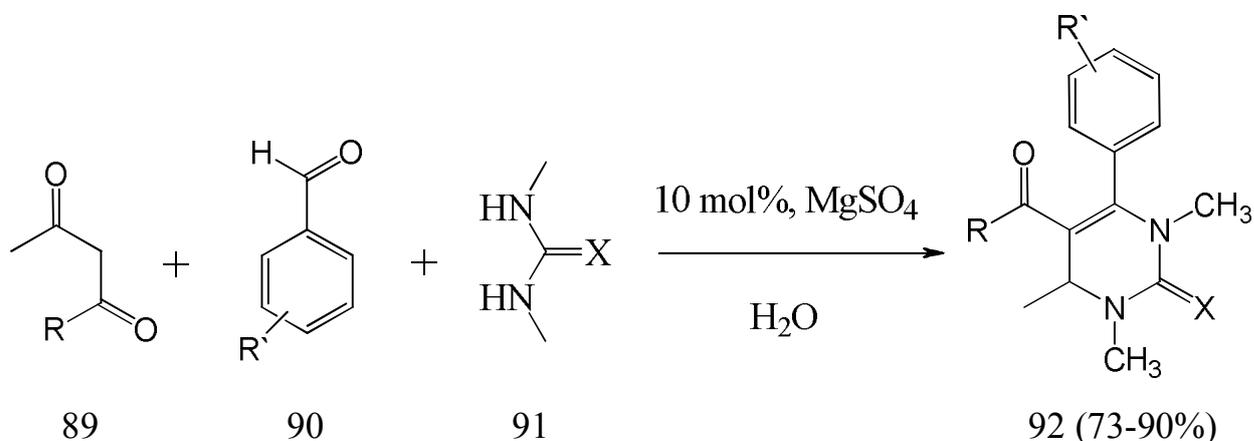
Схема 1.21.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-HO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-HO-5-BrC}_6\text{H}_3$; $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{CH}_3$

Важность $\text{N,N}'$ -дизамещенных тетрагидропиримидинов заключается в том, что данные соединения обладают высокой липофильностью [91]. Для получения $\text{N,N}'$ -дизамещенных соединений, авторы работы [69] синтезировали ряд с использованием β -дикарбонильных соединений (89), ароматических альдегидов (90) и N,N -диметилмочевины (тиомочевины) (91). При использовании в качестве катализатора MgSO_4 в воде были получены $\text{N,N}'$ -диметил-4-арилдигидропиримидоны (тионы) (92).

Схема 1.22.



$\text{R} = \text{CH}_3; \text{CH}_3\text{O}; \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$

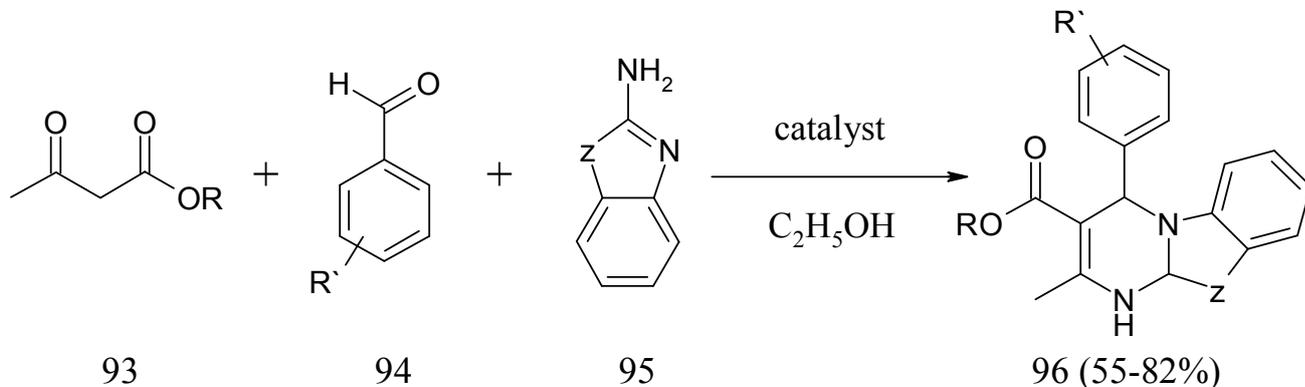
$\text{R}' = 4\text{-Cl}; 4\text{-CH}_3\text{O}; 4\text{-HO-3-CH}_3\text{O}; 3\text{-HO}; 3\text{-NO}_2; 2,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2; 4\text{-CN}; 4\text{-NO}_2; \text{H}; 2\text{-furyl}; 2\text{-Cl}; 2\text{-NO}_2; 4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{N}$

$\text{X} = \text{O}; \text{S}$

Установлено, что $\text{N,N}'$ -дихлорбис(2,4,6-трихлорфенил) мочевины является стабильным и безопасным реагентом, а также имеет высокое содержание активного хлора [87] и применяется в различных реакциях [72]. Поэтому для авторов работы [73] представило интерес использовать ее как катализатор для

синтеза пиримидинов, используя 2-аминобензимидазол (95) и 2-аминобензотиазол (95) в качестве альтернативы мочеvine. Реакцию проводили в среде этанола при кипячении. Так были получены конденсированные тетрагидропиримидины (96).

Схема 1.23.



R = C₂H₅; CH₃;

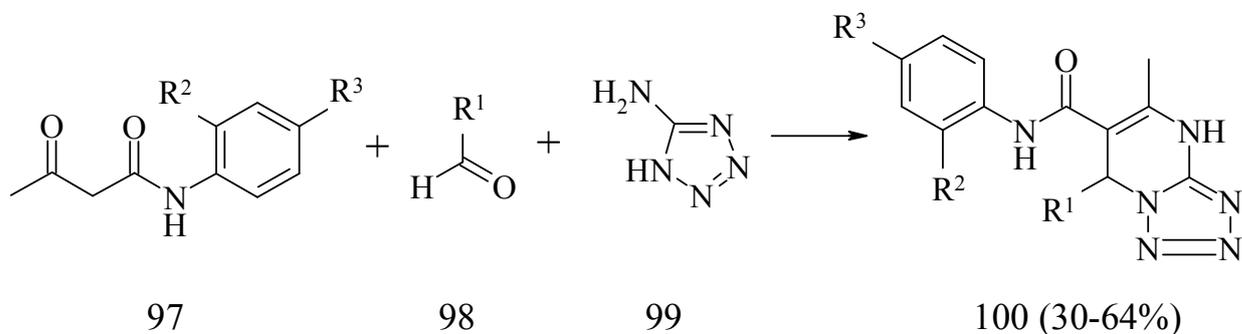
R' = 4-CH₃O; 4-C₂H₅O; 4-C₂H₅; 4-(CH₃)₂CH; 4-F; 4-NO₂; 3-NO₂; 4-HO; 3-HO;

4-(CH₃)₂N; 4-CF₃; 3,4,5-(CH₃O)₃;

Z = N; S

Для получения ряда конденсированных гетероциклических соединений Биджинелли использовали 5-аминотетразол (99) [12, 13, 25]. В трехкомпонентной реакции ацетоацетанилида (97) со смесью ароматического альдегида (98) и 5-аминотетразола (99) при температуре 120-150 °С в течение 10-15 мин образуются N,7-диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-6-карбоксамиды (100) [21].

Схема 1.24.



R¹ = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, R² = R³ = H;

R¹ = C₆H₅, 4-HOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-FC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, R² = CH₃, R³ = H;

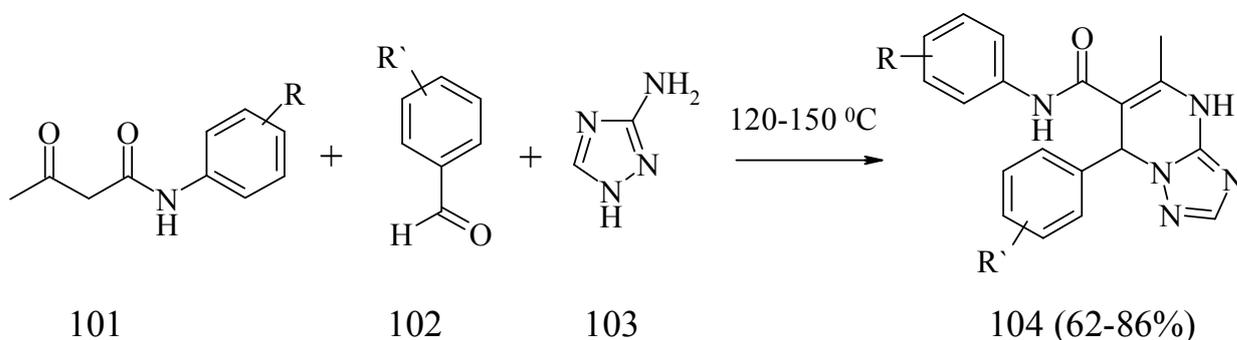
R¹ = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-ClC₆H₄, R² = R³ = CH₃;

$R^1 = C_6H_5, 4-NO_2C_6H_4, 4-HOC_6H_4, R^2 = H, R^3 = Cl;$

$R^1 = C_6H_5, 4-CH_3OC_6H_4, 4-ClC_6H_4, R^2 = CH_3O, R^3 = H$

В работе [6] описали получение N,7-диарил-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамидов (104) трехкомпонентной конденсацией N-ариламидов ацетилуксусной кислоты (101), ароматического альдегида (102) и 3-амино-1,2,4-триазола (103). Полученные соединения имели выходы 62-86%. Реакцию проводили в отсутствие катализатора при температуре 120-150 °C в течение 5 минут.

Схема 1.25.



$R = H, R' = 3-NO_2; R = H, R' = 2-CH_3O; R = 2-CH_3, R' = 4-HO;$

$R = CH_3, R' = 3-NO_2; R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 2-CH_3O;$

$R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 4-NO_2; R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 3-NO_2;$

$R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 4-t-Bu; R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 4-C_2H_5O;$

$R = 2,4-(CH_3)_2, R' = 4-HO; R = 4-Cl, R' = 2-CH_3O;$

$R = 4-Cl, R' = 3-NO_2; R = 4-Cl, R' = H$

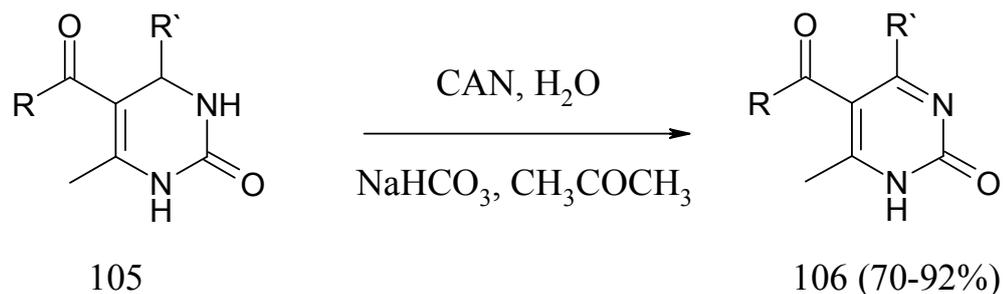
Анализ литературных источников по получению соединений, содержащих пиримидиновое кольцо, трехкомпонентной конденсацией Биджинелли позволяет сделать вывод о возможности варьирования в широких пределах, как структурные особенности реагентов, так и условия протекания реакции (растворитель, температуру, катализатор).

1.2. Химические свойства производных тетрагидропиримидина

Окисление

Для окисления соединений Биджинелли (105) авторы [47] использовали церия аммония нитрат (CAN), растворенный в 3 эквивалентах воды в смеси с гидрокарбонатом натрия в среде ацетона. В результате были получены 5-ацил-1,2-дигидро-6-метил-2-оксо-4-арилпиримидины (106).

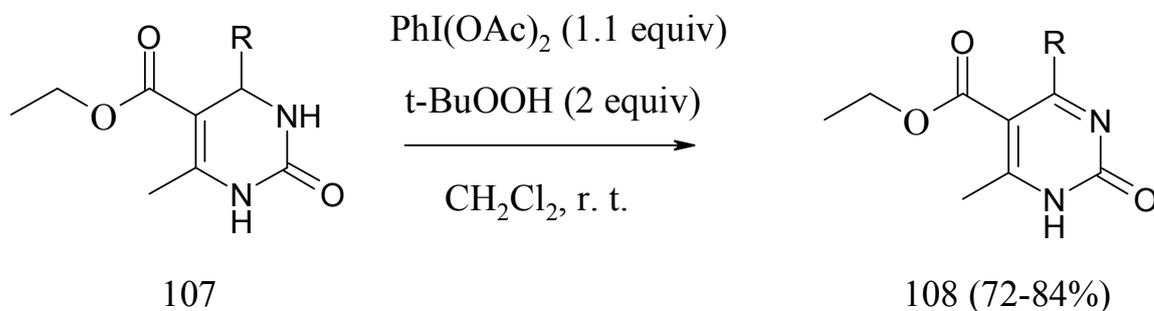
Схема 1.26.



$R' = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3,$
 $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4; R = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$

Увеличивающийся интерес к окислительным свойствам соединений йода привел к использованию диацетоксийодобензола в качестве окисляющего агента [68]. Результат исследования [34] показал, что применение только диацетоксийодобензола не способствует существенному выходу 1,2-дигидропиримидинов (108). Авторы ввели трет-бутилгидропероксид в среде дихлорметана и ускорили протекание данной реакции, кроме того получили возможность проведения ее при комнатной температуре.

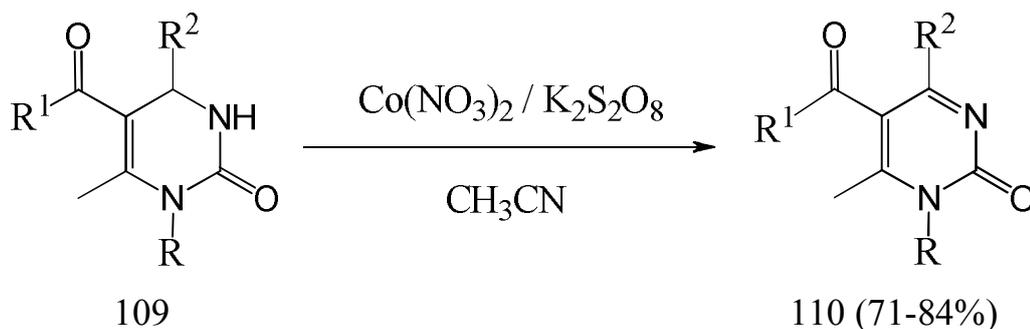
Схема 1.27.



$R = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, (\text{CH}_3)_2\text{CH}, (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$

В литературе описано, что смесь ионов $\text{Co}^{2+}/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ обладает сильными окислительными свойствами [100]. Так реакция окисления тетрагидропиримидинов (109) с помощью $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ в среде водного ацетонитрила при $80\text{ }^\circ\text{C}$ [89] приводит к 5-ацил-4-арил(гетерил)-пиримидин-2(1*H*)-онам (110).

Схема 1.28.

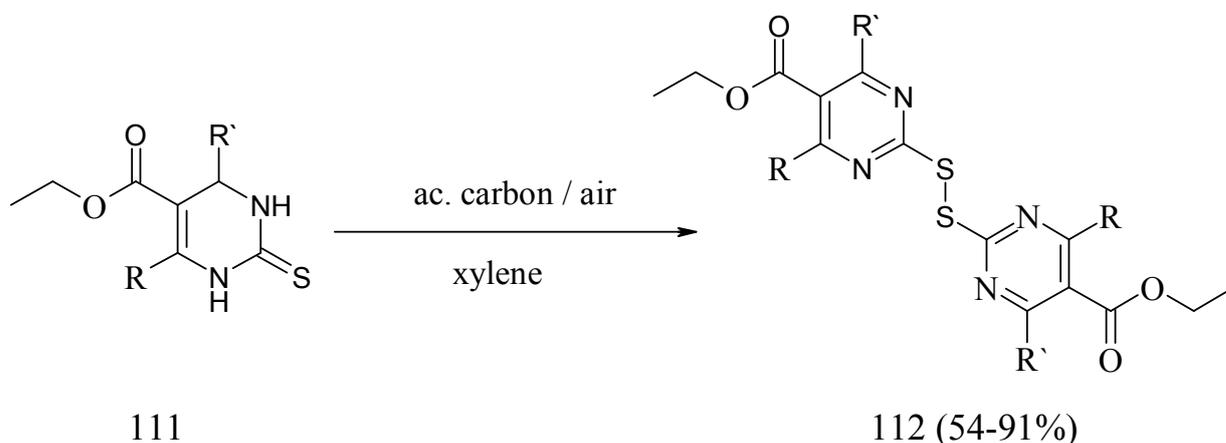


$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{CH}_3\text{O}, \text{CH}_3$;

$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 1\text{-naphthyl, biphenyl, } 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

3,4-Дигидропиримидин-2(1*H*)-оны могут окислиться до соответствующих пиримидин-2(1*H*)-онов с помощью системы активированный уголь/молекулярный кислород [80]. Данная система используется для окисления 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов (111) [81]. Реакция проводится в среде ксилола при $140\text{ }^\circ\text{C}$, и приводит к образованию 4,6-дизамещенных-2,2'-дитиобис-5-этоксикарбонилпиримидинов (112).

Схема 1.29.

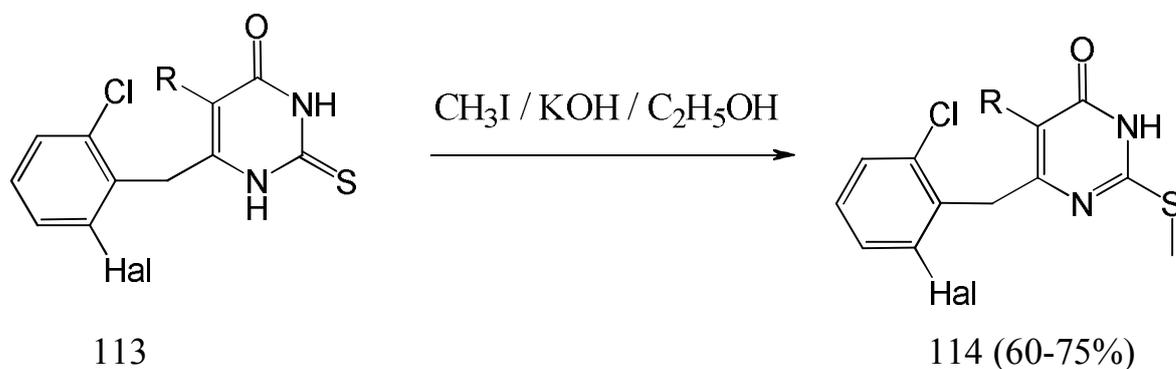


$R = C_6H_5, CH_3$; $R' = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4, 4-CH_3OC_6H_4, 3-CH_3OC_6H_4, 2-CH_3OC_6H_4, 3-HOC_6H_4, 1-naphthyl, CH_3$

Алкилирование

В литературе описан пример S-моноалкилирования соединения (113) йодистым метилом в системе карбоната калия и ДМФА [39], при этом получены полиалкил замещенные продукты. В дальнейшем было установлено, что S-моноалкил производные 6-арилметил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (114) можно получить в системе гидроксида калия и этилового спирта, или в системе метилат натрия в метаноле [110].

Схема 1.30.

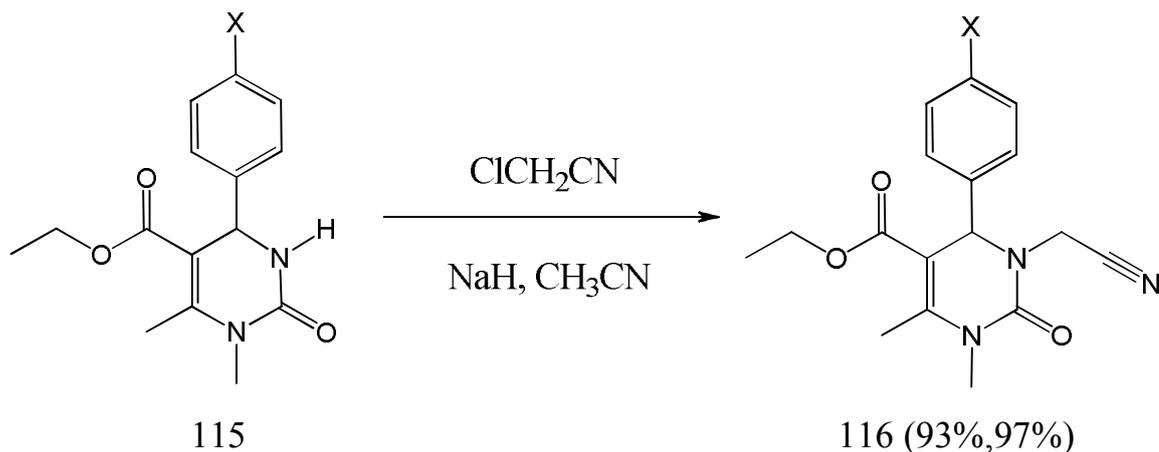


$R = H, CH_3, C_2H_5$;

$Hal = Cl, F$

Изучена реакция N-алкилирования соединения Биджинелли (115), в которой алкилирующим агентом выступает хлорацетонитрил [63]. Реакция протекает в ацетонитриле в присутствии гидрида натрия при $0^{\circ}C$ в течение 18 часов. В результате образуются этиловые эфиры 4-галогенофенил-3-цианометил-1,6-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот (116).

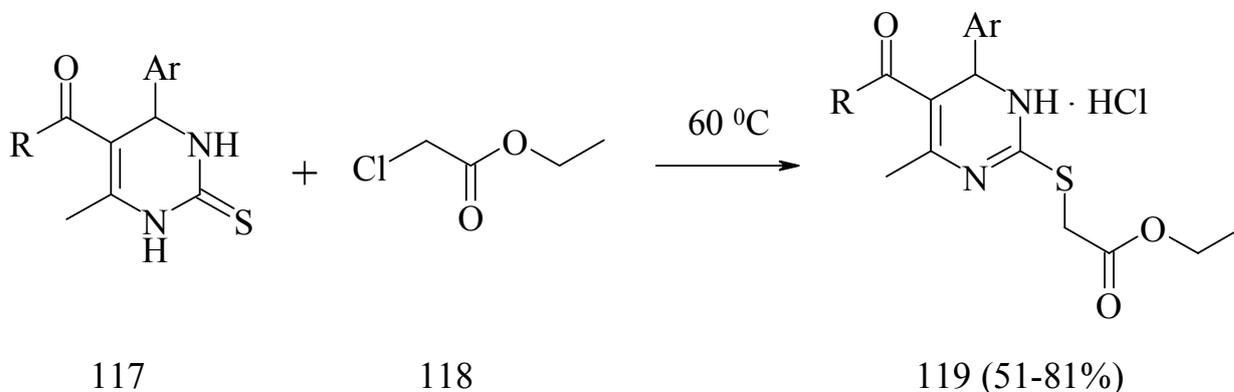
Схема 1.31.



X=Cl, Br

С целью изучения избирательности реакции этилхлорацетата (118) с 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионами (117), был проведен синтез [1] при 60 °С в течение 4-5 часов и получены гидрохлориды этил 6-арил-4-метил-2-[(2-оксо-2-этоксиэтил)-сульфанил]-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилатов и этил[(5-ацетил-6-арил-4-метил-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил] ацетатов (119).

Схема 1.32.



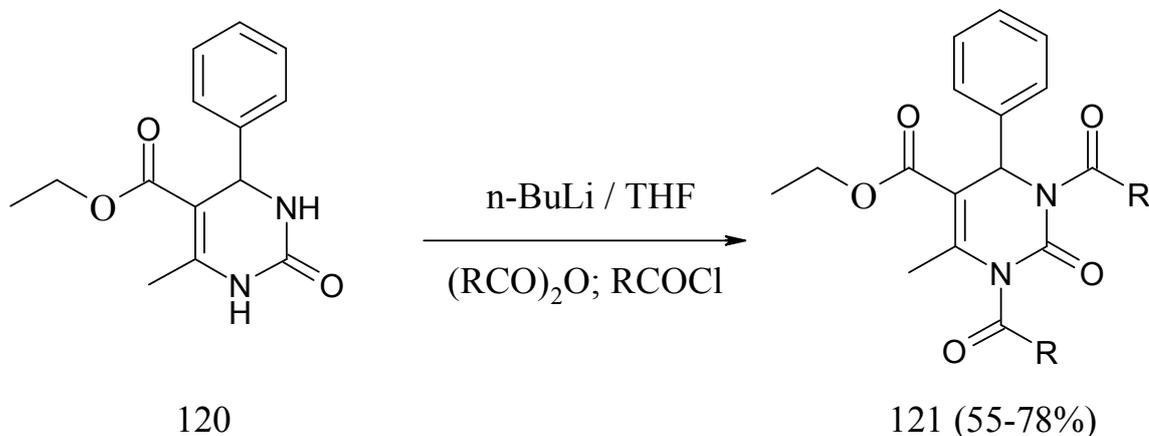
R = C₂H₅O, CH₃; Ar = C₆H₅, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃

Ацилирование

Известна реакция преобразования 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (120) в N1,N3-диацилзамещенное соединение (121) с низким выходом под действием соответствующих галогенангидридов [90]. С целью получения N,N-диацилзамещенных соединений Биджинелли с более высоким выходом, авторы [92] провели реакцию ацилирования с помощью ангидридов или ацилгалогенидов

в тетрагидрофуране в присутствии *n*-бутил лития (*n*-BuLi) при -20°C . Продуктом реакции были этил 1,3-диацил-5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны (121).

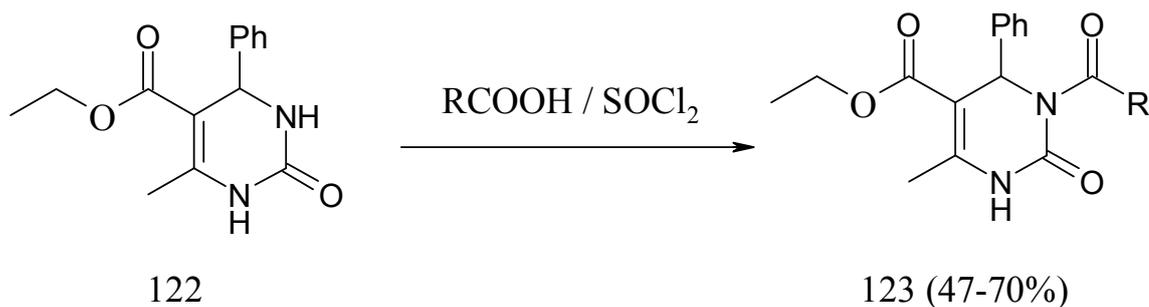
Схема 1.33.



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_3, n\text{-propyl}, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

Был разработан метод синтеза N3-ацилпроизводного соединения (123) путем кипячения соответствующей карбоновой кислоты и тионил хлорида в 10-кратном избытке относительно исходного соединения (122) [59]. В данных условиях были получены 3-ацил-5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2-оны (100) с выходом 47-70%.

Схема 1.34.



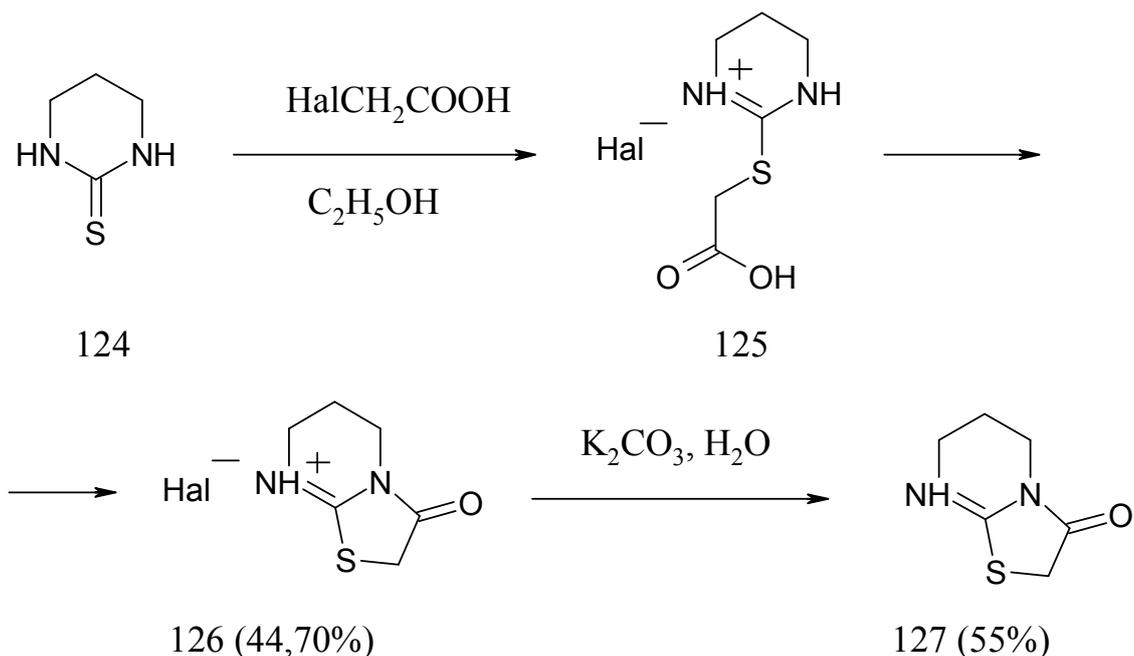
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-propyl}, n\text{-butyl}, n\text{-amyl}$

Образование конденсированных систем из гетероциклов

В начале можно рассмотреть формирование конденсированных систем из гетероциклов на примере такой простой модели как гексагидропиримидин-2(1H)-тион.

В результате алкилирования соединения (124) с помощью хлор- и бромуксусных кислот в кипящем этаноле образуются 6,7-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-3(2*H*)-он гидробромид или гидрохлорид (126) [70], которые после обработки водным K_2CO_3 образуют 6,7-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*] пиримидин-3(2*H*)-он (127). Циклизация интермедиата (125) в данных условиях реакции протекает очень быстро и не детектируется.

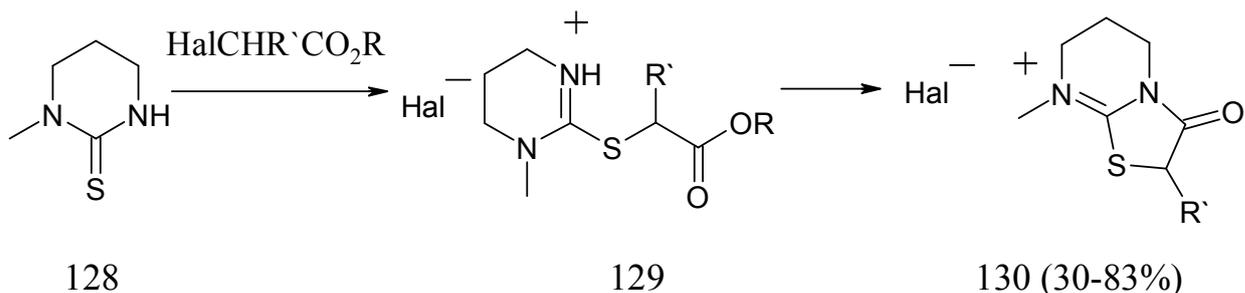
Схема 1.35.



Hal=Cl, Br

Реакция *N*-метилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-тиона (128) с альфа-галогенкарбоновыми кислотами приводит к тиазоло[3,2-*a*] пиримидин гидрохлоридам, или -бромидам (130) [76]. Алкилирование этилбром- или этилхлорацетатом в мягких условиях (при комнатной температуре в безводном ацетоне) останавливается на стадии образования *S*-карбэтоксиметилпропилентиомочевины гидрохлорида, -бромид (129). Невозможность циклизации объясняется присутствием метильного радикала при атоме *N* в 1-ом положении, препятствующем циклизации интермедиата в реакции с альфа-галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами. Однако, в дальнейшем было обнаружено, что эти интермедиаты лабильны и в мягких условиях быстро циклизуются в соответствующие бициклические соединения (130).

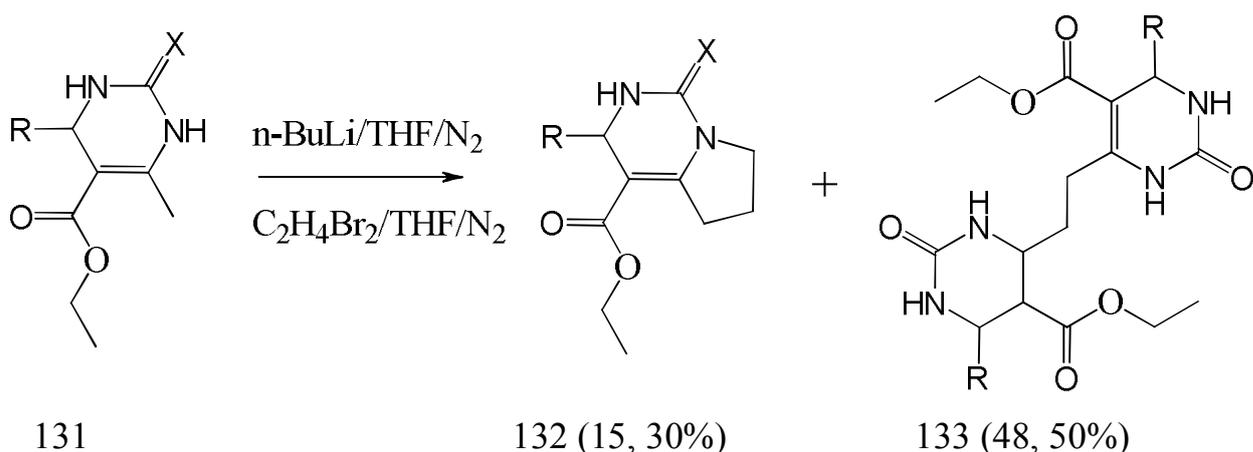
Схема 1.36.



Hal = Cl, Br; R' = H, C₂H₅; R = H, CH₃, C₂H₅, C₄H₉

В статье [93] описан синтез конденсированных дигидропиримидинов (132). После обработки дигидропиримидинов (131) свежеприготовленным *n*-BuLi (3,5 эквивалента в гексане), в тетрагидрофуране при -10⁰С, в атмосфере азота с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавили 3,0 эквивалента 1,2-дибромэтана при -10⁰С и перемешивали 12 часов при комнатной температуре. В результате образовались этиловые эфиры 3-арил-1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидропирроло[1,2-*c*]-пиримидин-4-карбоновых кислот (132). Получение соединений (132) сопровождалось образованием соединений (133). Причиной образования последних, по мнению авторов, является 1,2-дибромэтан, как источник электрофильного брома.

Схема 1.37.

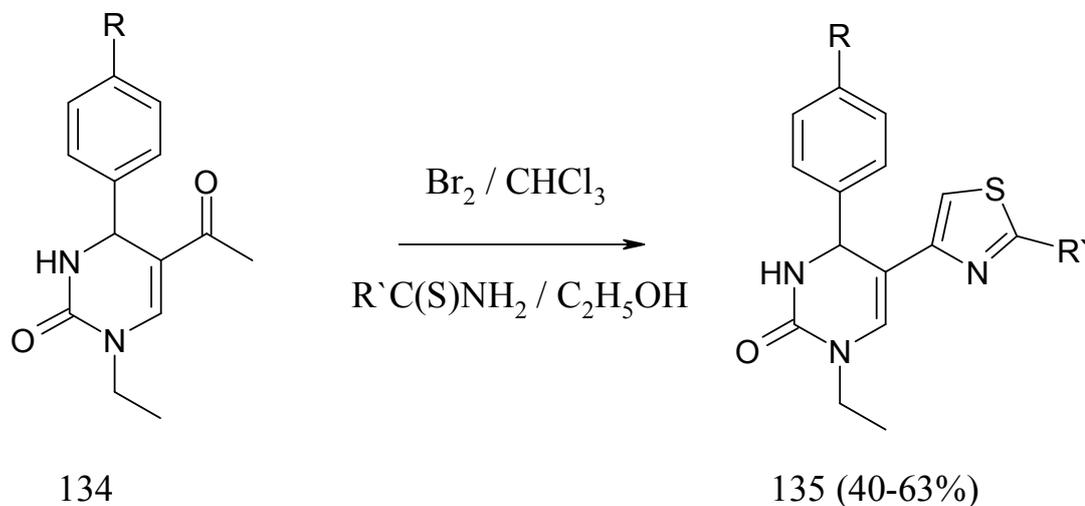


X = O, S; R = C₆H₅, H

Известно несколько публикаций по синтезу 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов, содержащих гетероциклические фрагменты в 5-ом положении [27, 29]. Авторы [60] установили, что после бромирования тетрагидропиримидина

(134) в среде хлороформа при добавлении тиаамидов в этаноле образуются 5-тиазолдигидропиримидины (135).

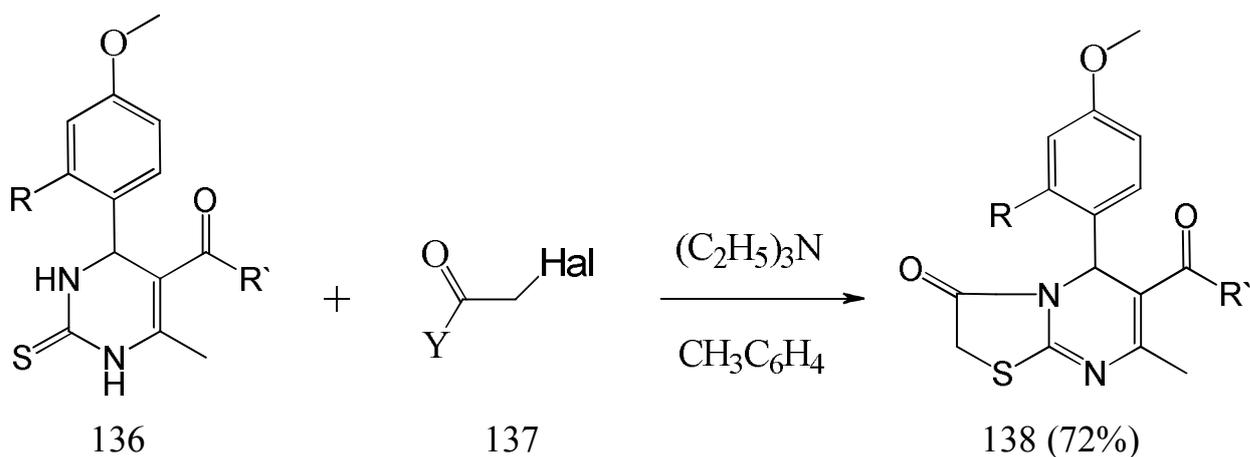
Схема 1.38.



R = H, CH₃O; R' = NH₂, CH₃, HN-N=CHC₆H₅, HN-N=CHC₆H₄OCH₃-p

Алкилирование соединения (136) при нагревании с метил хлорацетатом в присутствии триэтиламина в толуоле [61] приводит к этиловым эфирам 5-арил-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2-тиазоло[2,3-*a*]-пиримидин-6-карбоновых кислот (138), по-видимому, вследствие внутримолекулярной циклизации.

Схема 1.39.



R = H, CH₃O; R' = C₂H₅O, CH₃O

Y = CH₃O; Hal = Cl; Br

Анализ литературных данных показывает, что тетрагидропиримидины могут быть успешно использованы для получения конденсированных гетероциклических систем. Это может привлечь интерес химиков-синтетиков для

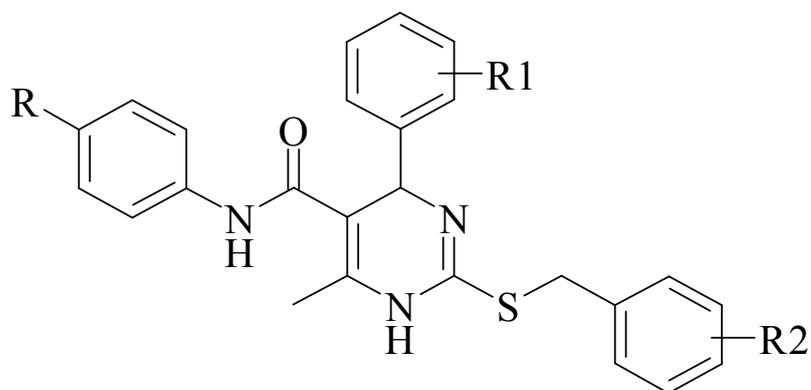
разработки методов синтеза различных конденсированных систем из гетероциклов, содержащих пиримидиновое кольцо.

1.3. Биологическая активность производных тетрагидропиримидина

Биологическое действие соединений Биджинелли очень разнообразно. К настоящему времени получены разнообразные продукты реакции Биджинелли, которые проявили следующие виды активности: антигипертензивную, противоопухолевую, антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную, противотуберкулезную, антиоксидантную и некоторые другие.

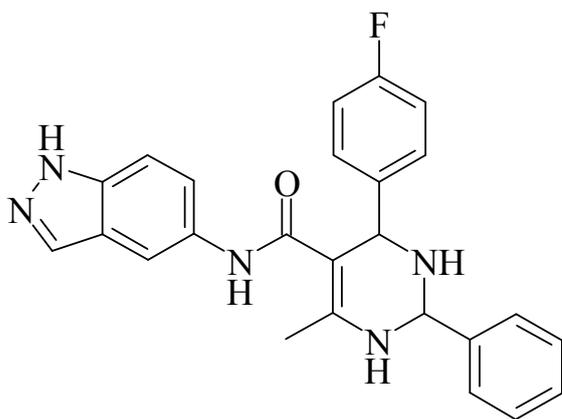
Антигипертензивная активность

Исследуя соединения Биджинелли ряда (139), авторы [35] отметили их способность к блокаде кальциевых каналов. У некоторых из них эта способность выше по сравнению с контролем – нифедипином.

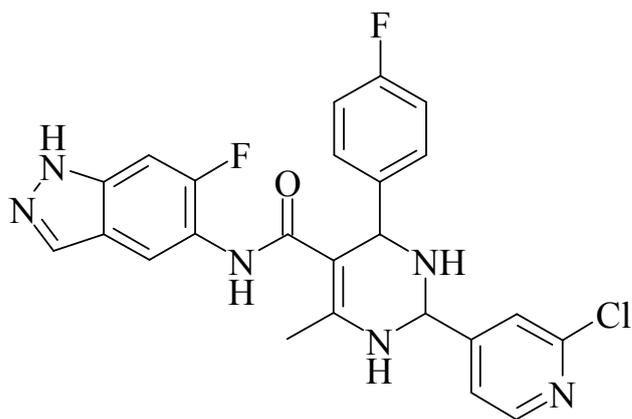


139

В литературе [84] описаны соединения (140,141), которые также обладают антигипертензивной активностью.

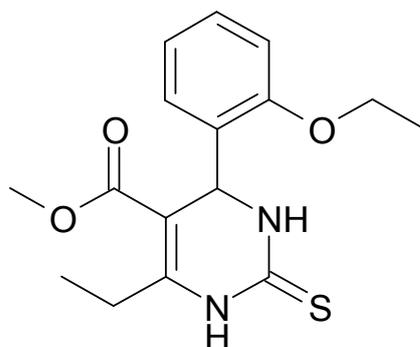


140



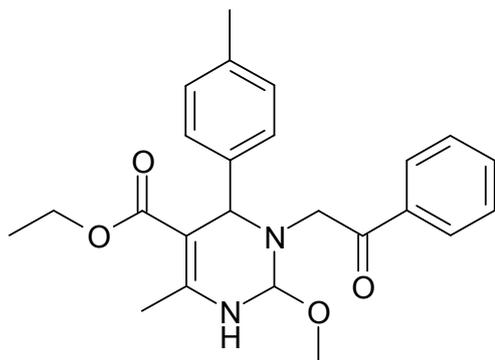
141

Авторы [107] определили спазмолитическую и сосудорасширяющую активность у продукта реакции Биджинелли (142).

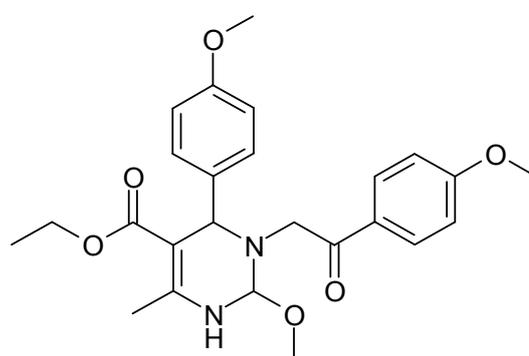


142

Установлено [105] наличие противовоспалительной и антигипертензивной активности у соединений (143, 144).



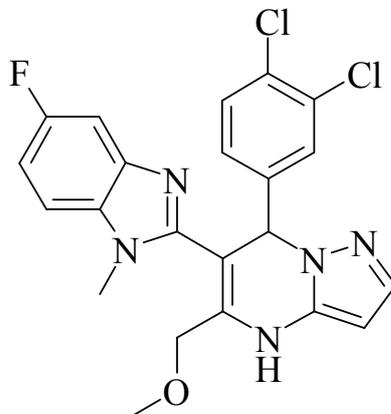
143



144

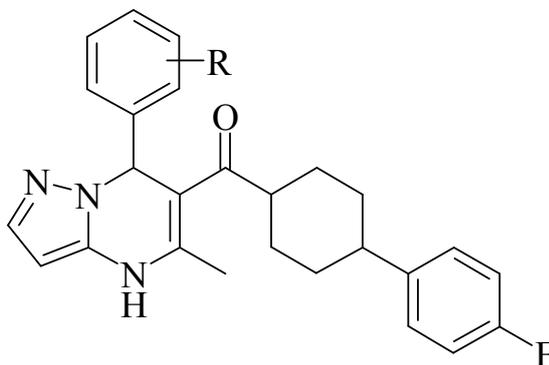
Антагонисты калиевого канала

В статье [43] описано, что у соединения (145), из полученного ряда дигидропиразолопиримидинов с гетероциклом в 6-ом положении, обнаружена способность к блокировке калиевого канала.



145

Также указано о наличии способности к блокировке калиевого канала у дигидропиразолопиримидинов (146) [44].

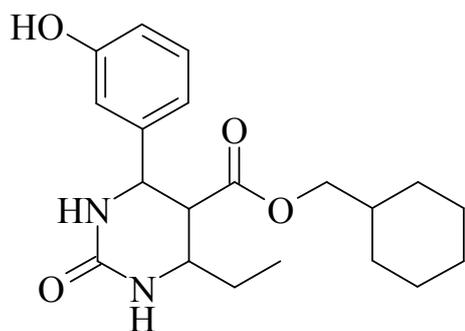


146

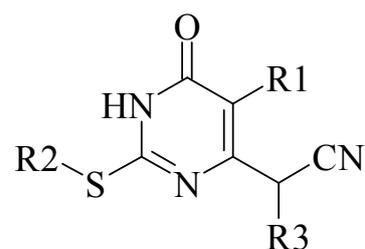
Анти-ВИЧ активность

Из натуральных морских источников были получены Бацелладин А и Бацелладин Б, которые проявили анти-ВИЧ активность [75].

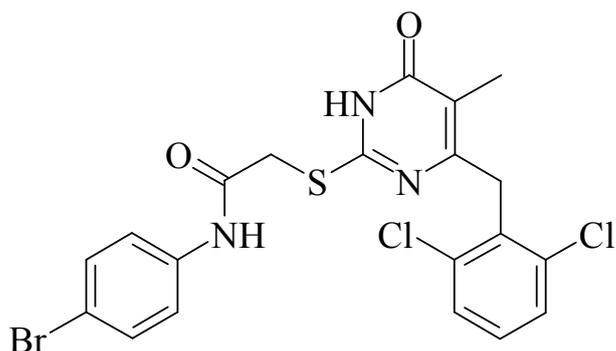
С целью расширения библиотеки соединений Биджинелли обладающих анти-ВИЧ активностью, авторы работ [33, 99, 101, 102] заключили, что соединения (147-150) хорошо зарекомендовали себя как анти-ВИЧ агенты.



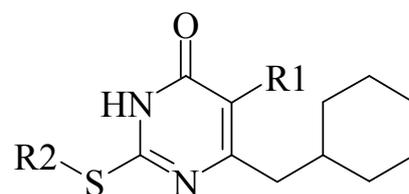
147



148



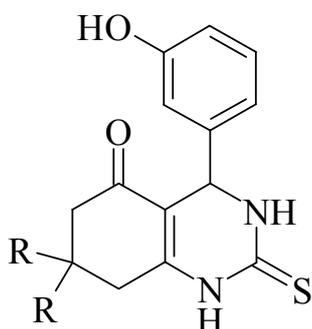
149



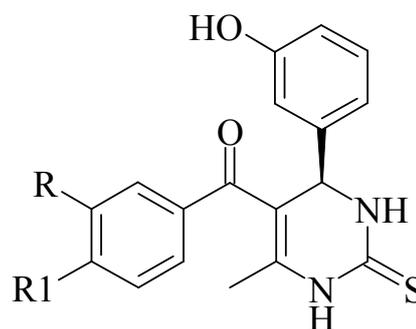
150

Противоопухолевая активность

Для создания аналогов монастрола по структуре и активности были синтезированы соединения (151, 152) [96]. Выявлено, что все полученные вещества активнее эталона сравнения – монастрола.

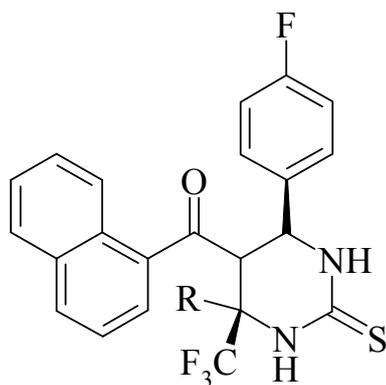


151

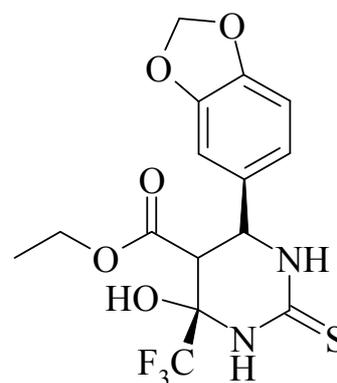


152

Описан анализ [103] трифторметилированных производных гексагидропиримидинов и тетрагидропиримидинов. Среди них соединения (153, 154) проявили противоопухолевую активность.

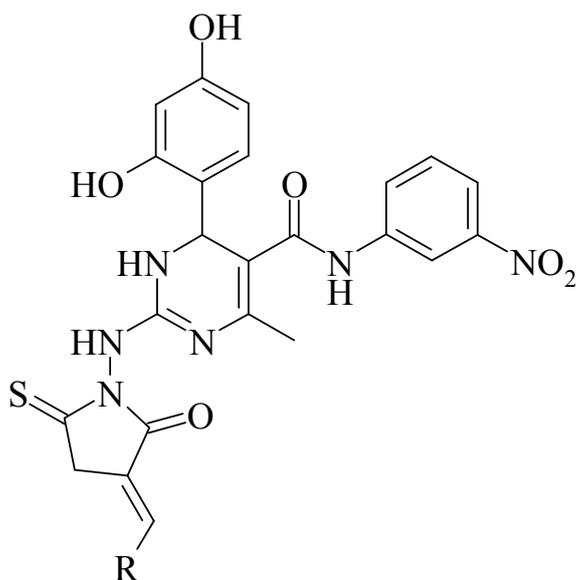


153: R=OH



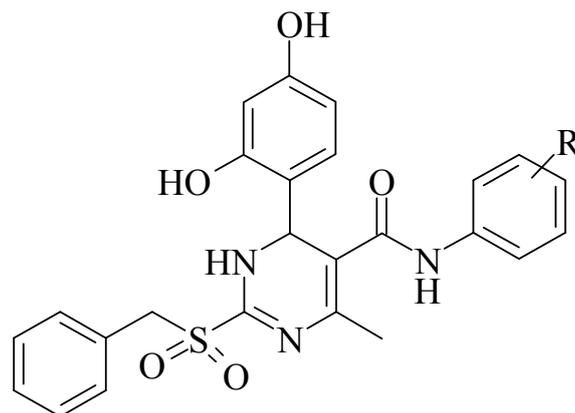
154

Среди синтезированных соединений ряда 2,4,5,6-тетразамещенных пиримидинов [54] были обнаружены 3 соединения (155-158) имеющие высокую противоопухолевую активность.



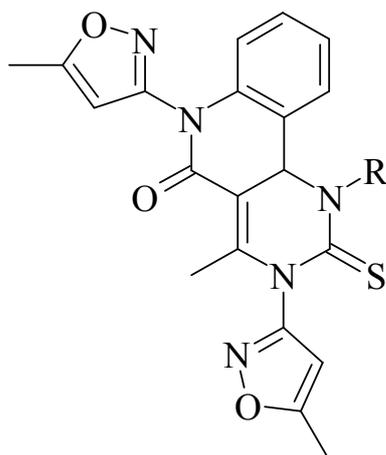
155: R = 2-furyl

156: R = 2-thienyl

157: R = 4-CH₃158: R = 3-NO₂

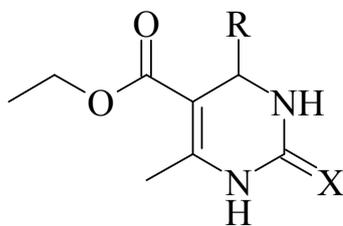
Антибактериальная и противогрибковая активности

В литературе [106] описан синтез и анализ соединений ряда (159), которые проявили антибактериальную и противогрибковую активности.

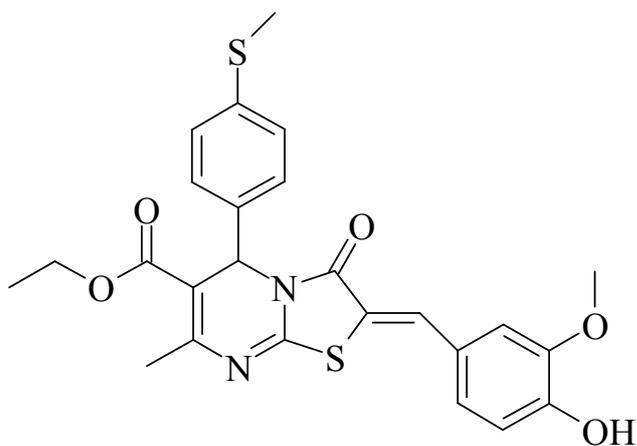


159

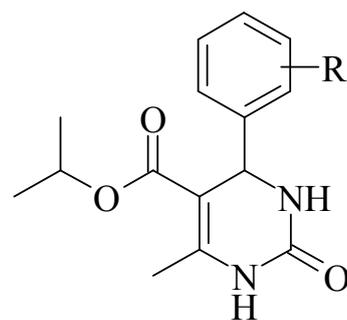
Из публикаций [29, 37, 104] известно, что соединения (160-162) обладают противогрибковой и антибактериальной активностями.



160



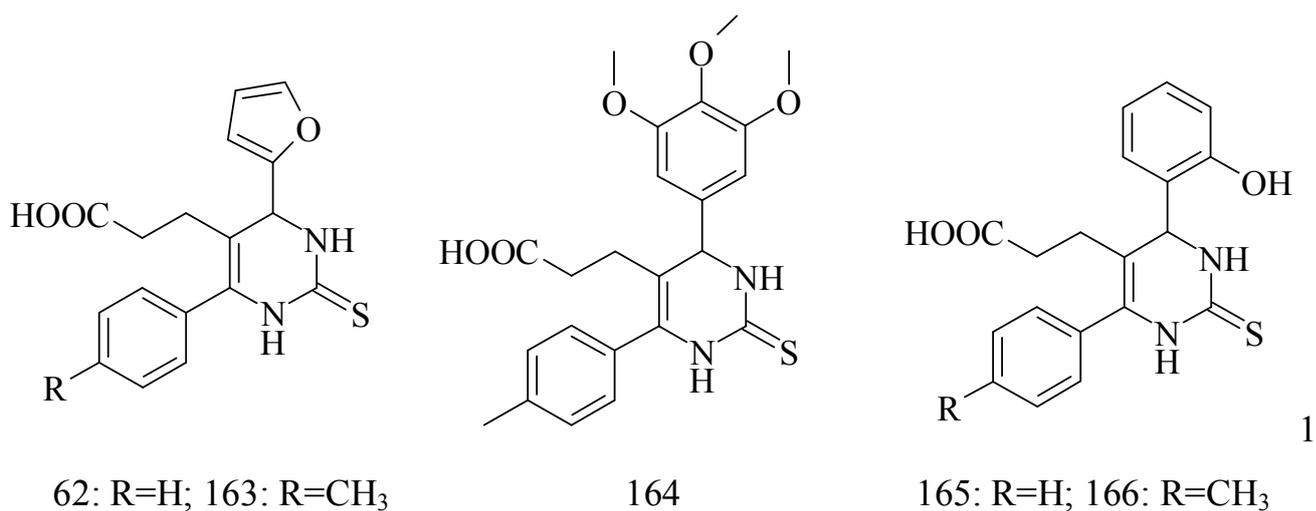
161



162

Противовоспалительная активность

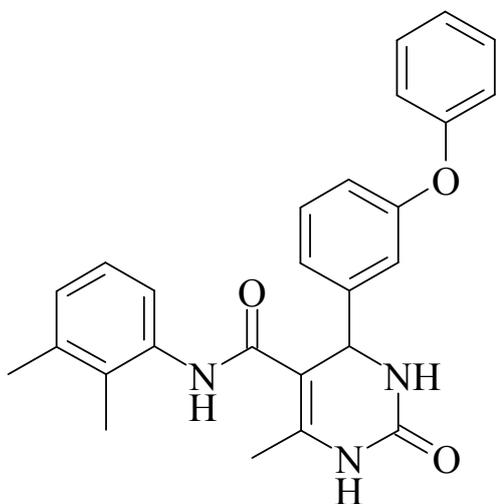
Авторы работы [98] изучили синтез и анализ биологической активности соединений (162-166). Исследование показало, что полученные соединения обладают противовоспалительной активностью.



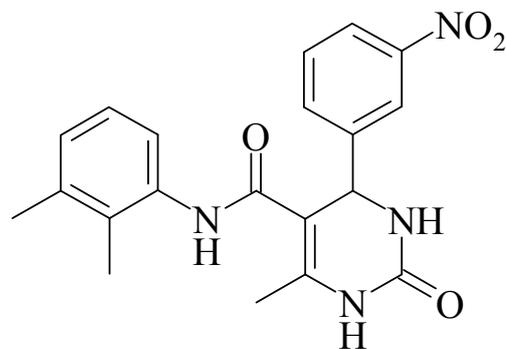
1

Противотуберкулезная активность

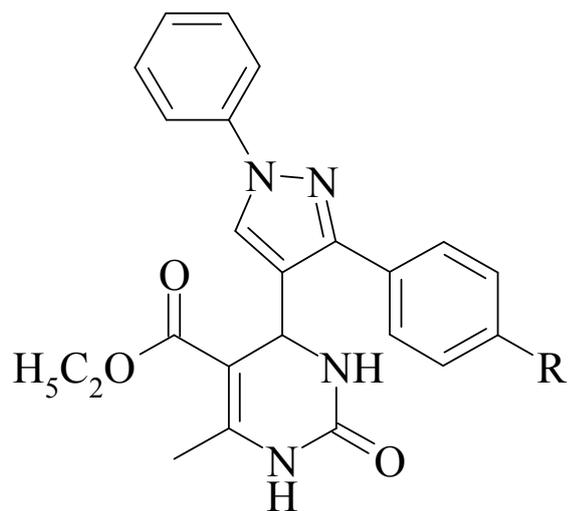
Опираясь на данные QSAR-анализа, дигидропиримидины способны проявлять противотуберкулезную активность. Последняя была обнаружена у соединений (167-170) [109]. Результат исследования показал, что они проявляют активность выше, чем эталон сравнения – изониазид.



167



168

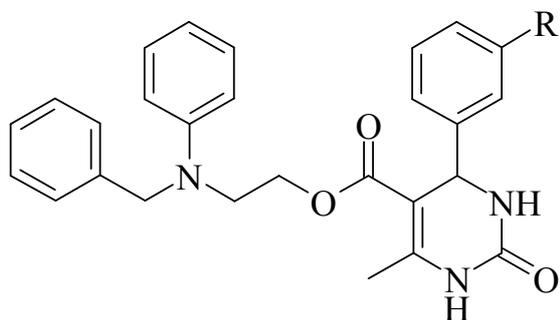


169: R = F;

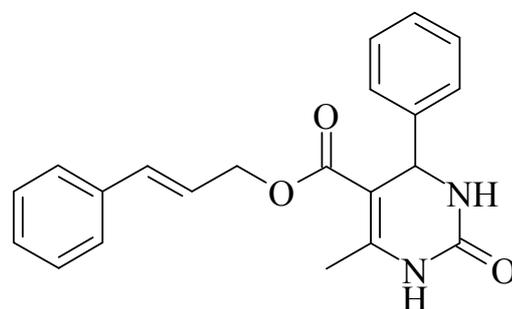
170: R = NO₂

Антиоксидантная активность

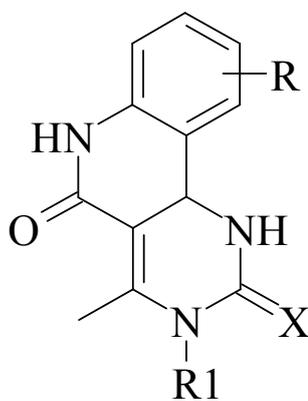
Из источников [41, 55] известно, что соединения Биджинелли (171-174) способны проявлять антиоксидантную активность.



171: R = H;

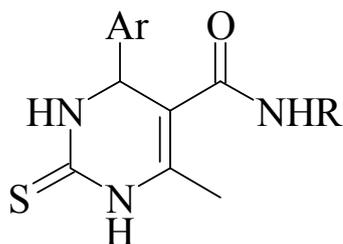
172: R = NO₂

173



174

Известно, что соединения (175) также проявляют антиоксидантную активность [15].



175

Анализируя литературные источники, можно заключить, что актуальность и интерес к реакции и соединениям Биджинелли растет. Что обусловлено, прежде всего, широким спектром биологической активности полученных соединений. Таким образом, изучение реакции Биджинелли, а также исследование химических свойств соответствующих пиримидинов является актуальным.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования служили синтезированные N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды и диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилаты.

ИК спектры записывали на приборе Specord M-80 в таблетках калия бромида.

ЯМР ^1H спектры регистрировали на спектрометре Bruker 500 (рабочая частота 500.13 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС, Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A (рабочая частота 100 МГц).

Масс-спектры получены на приборах Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ, хромато-масс-спектрометре Agilent 7890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

Температуры плавления определяли на приборе определения температуры плавления BUCHI M-565.

Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400.

Рентгеноструктурный анализ соединения Iк проведен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода групп NH и OH локализованы из разностных синтезов электронной плотности и уточнены независимо в изотропном приближении, остальные включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены с использованием программ SHELXL3 и OLEX2. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0621, wR_2 0.1365 [для 3449 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0948, wR_2 0.1592 (для всех 4963 независимых отражений), S 1.059. Результаты исследований зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1476230).

Рентгеноструктурный анализ соединения Пж проведён на автоматическом дифрактометре “Xcalibur E” по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при 140 К). Сбор и обработка данных проведены с использованием программы CrysAlisPro, решение и уточнение структуры – с использованием программы OLEX2; а также на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, T 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены с использованием программ SHELXL3 и OLEX2. Результаты исследования зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных под номер CCDC 996028.

Количественное определение. Для определения родственных примесей и количественного определения субстанции соединения Пе использовали метод ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu LC Prominence (Япония), оснащённом колонкой из нержавеющей стали (25 см \times 4,6 мм, сорбент Discovery® C18 с размером частиц 5 мкм) и диодноматричным детектором. Для количественного определения методом УФ-спектрофотометрии использовали спектрофотометр Shimadzu UV 1800.

Анализ антибактериальной активности осуществляли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [11]. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК) для полученных продуктов в отношении фармакопейных штаммов: *Gr* + *S. Aureus* ATCC 6538 – P, *Gr* – *E. Coli* ATCC 25922. Посевы производили в жидкую питательную среду (мясопептонный бульон), при pH 7,0 с разной концентрацией исследуемых продуктов. Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризированной среде (мясопептонный агар). Рабочую взвесь микробов готовили путем смыва выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и определяли у

микробной взвеси плотность по стандарту мутности 5 единиц. После чего из микробной взвеси (500 млн. м. т./мл) получали рабочий раствор бактерий с концентрацией 5 млн. м. т./мл. Затем микробную взвесь вводили в количестве 0,1 мл в пробирки с серийными разведениями испытуемого образца. Микробная нагрузка при определении противомикробной активности составила 250000 м.т./мл. Исследуемый образец в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл ДМСО, 1 мл готового разведения 1:100 добавляли к 4 мл мясопептонного бульона (1:500). Учет полученных данных осуществляли через 18-20 часов термостатирования контрольных и опытных образцов при 37 °С. Определение МПК проводили по отсутствию признаков роста на питательной среде: пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. Антибактериальную активность исследуемых продуктов сравнивали с эталонами: диоксидин и хлорамина Б.

Противогрибковую активность устанавливали с помощью метода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [11]. Были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) у исследуемых продуктов в отношении штамма: *S. albicans* ATCC 885-653. Посевы производили в жидкую среду Сабуро с разной концентрацией анализируемых продуктов. Исследуемый продукт в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл ДМФА, 1 мл готового разведения 1:100 добавляли к 4 мл жидкой среде Сабуро. После чего получали ряд серийных разведений образца с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали в пробирках на плотной среде Сабуро. Для анализа противогрибкового эффекта использовали 18-20 часовую культуру. Приготовление рабочей взвеси грибка осуществляли путем смыва выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида с последующим приготовлением исходного разведения в концентрации 500 млн грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Готовую взвесь разводили в сто раз с использованием стерильной жидкой среды Сабуро. Полученный рабочий раствор (концентрация – 5 млн грибковых тел в 1 мл) в объеме 0,1 мл вводили в пробирки с серийными разведениями испытуемого образца. Так что, нагрузка для установления

противогрибкового эффекта составила 250000 грибковых тел в 1 мл. Учет полученных результатов производили через 18-20 часов термостатирования контрольных и опытных образцов при температуре 22-25 °С. Учитывали факт или отсутствие роста культуры грибка под влиянием испытуемых соединений. В качестве активной дозы устанавливали МПК вещества (мкг/мл), которая препятствует росту соответствующего тест-гриба. Последний образец с препятствием роста (прозрачная среда) соответствует МПК продукта в отношении фармакопейного штамма. Эталон – флуконазол.

Исследование противовоспалительной активности осуществляли по оценке прироста объема воспаленной стопы крыс, путем введения флогогенного агента. Испытание проводилось на крысах массой 180-250 г., обоего пола (группа состояла из 6 животных) с помощью модели острого воспалительного отека, провоцируемого действием 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина, вводимого в заднюю лапу животного, субплантарно. Рост объема стопы, указывающий на развитие отека, оценивали онкометрически [11] до и через 4 часа после использования каррагинина. Испытуемые продукты вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальной слизи за 0,5 часа до введения флогогенного агента. В качестве контроля служили крысы, которым вводилась крахмальная слизь в эквивалентном количестве. Полученные данные обрабатывали статистически по методу Стьюдента. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О факте противовоспалительного действия судили по силе торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30%, результат учитывался как положительный.

Анальгетическую активность определяли на белых беспородных мышах массой 22-30 г, содержащихся на обычном рационе вивария, по методике «уксусных корчей» [11]. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75%-ного раствора внутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет «корчей» производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг в 1%

крахмальной слизи за 30 мин до введения уксусной кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера-Стьюдента. Эффект считали достоверным при $P < 0,05$. В качестве эталона использован метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольную и опытную группу было включено по 10 мышей.

Острую токсичность оценивали на нелинейных белых мышах обоего пола массой от 20 до 25 г. Образцы вводили внутрибрюшинно [11]. При сортировке животных учитывали отсутствие статистически достоверного отклонения по массе. Экспериментальным животным вводили внутрибрюшинно исследуемое вещество (He) в 2% крахмальной слизи. За животными вели наблюдение в течение 10 дней, фиксируя поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, координацию движений, тонус скелетной мускулатуры, реакции на раздражители, потребление воды и пищи, изменение массы тела. Контрольной группе вводили внутрибрюшинно 2% крахмальную слизь в эквивалентном количестве. За весь период наблюдения за животными не было отмечено снижения или увеличения потребления пищи и воды. На протяжении всего периода исследования по выявлению токсических эффектов испытуемых образцов животные равномерно прибывали в весе. В результатах опыта достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии симптомов интоксикации. По итогам исследования для расчета использовали метод Прозоровского.

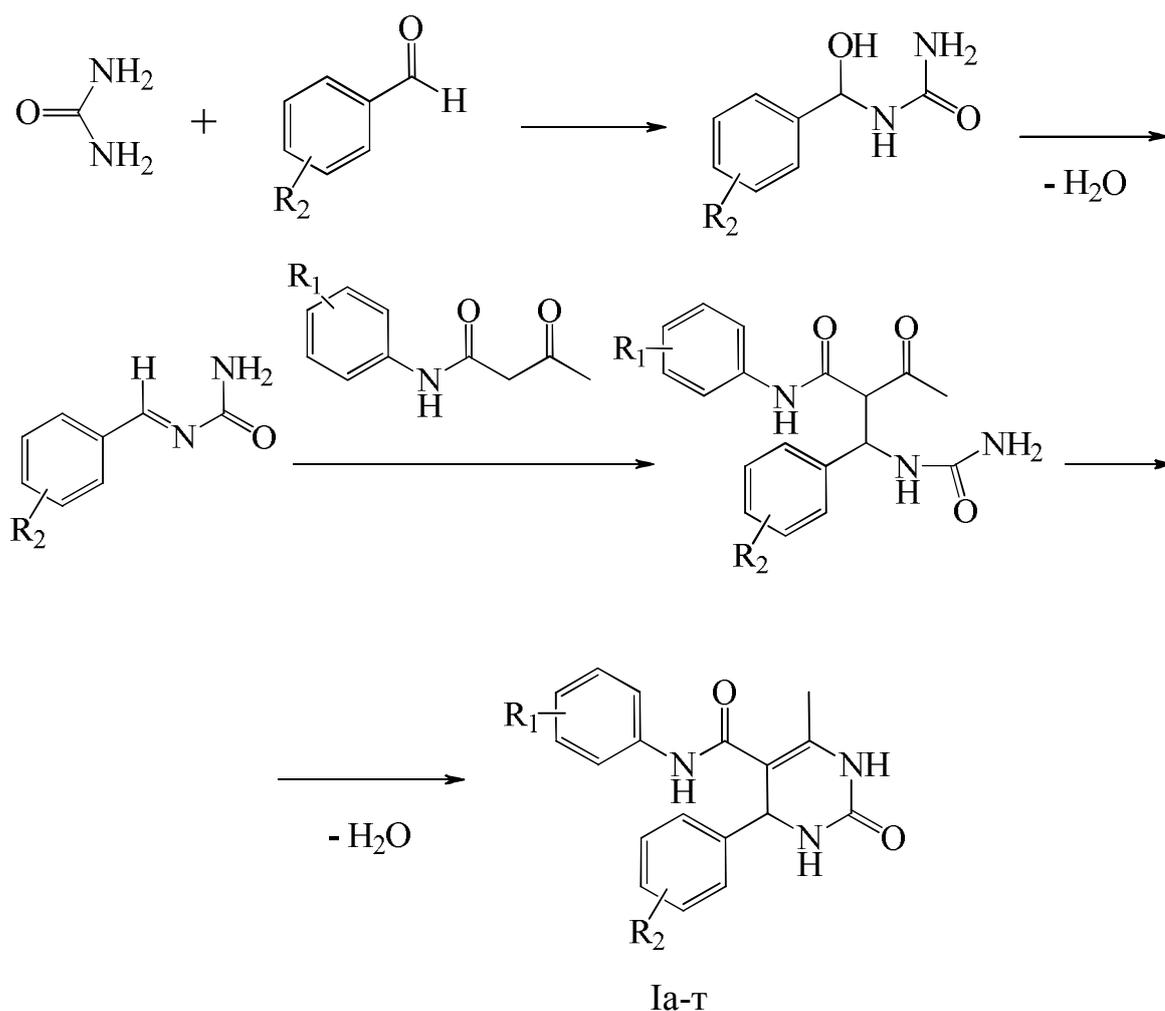
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)- 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ

3.1 Синтез N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропириимидин-5- карбоксамидов

С целью получения новых биологически активных соединений, содержащих пиримидиновое кольцо, нами осуществлен синтез [19, 23] ранее неописанных N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропириимидин-5-карбоксамидов (Ia-г) (таблица 3.1.).

Синтез осуществили сплавлением ацетоацетанилидов, ароматических альдегидов и мочевины, в эквимолярном количестве без применения растворителя и катализатора при 120-150 °С в течение 5-7 минут. Возможный механизм реакции [7] показан на схеме 3.1.

Схема 3.1.



$R_1 = \text{H}$ (а, б); $R_2 = 3\text{-F}$ (а), 2-NO_2 (б);

$R_1 = 2\text{-CH}_3$ (в-з); $R_2 = 4\text{-NO}_2$ (в), 2-Cl (г), 2-F (д), 3-F (е), 4-OH-3-C₂H₅O (ж), 2,5-(CH₃O)₂ (з);

$R_1 = 2,4\text{-(CH}_3)_2$; $R_2 = 2\text{-Cl}$ (и);

$R_1 = 2\text{-CH}_3\text{O}$ (к-м); $R_2 = 2\text{-Cl}$ (к), 2-F (л), 3-F (м);

$R_1 = 2\text{-Cl}$ (н-т); $R_2 = \text{H}$ (н), 2-Cl (о), 4-Cl (п), 3-NO₂ (р), 4-CH₃ (с), 4-CH₃O (т).

Синтезированные соединения Ia-т являются бесцветными кристаллическими веществами, растворимыми в ДМФА, хлороформе, ДМСО, мало растворимыми в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и практически нерастворимыми в воде.

По-видимому, первая стадия заключается во взаимодействии мочевины и ароматического альдегида с получением аминокарбинола, который потом дегидратируется. Вторая стадия основывается на реакции N-бензальмочевины и амида ацетилуксусной кислоты с формированием незамкнутого уреида, с последующей циклизацией до конечного соединения (Ia-т).

N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды (Ia-т)

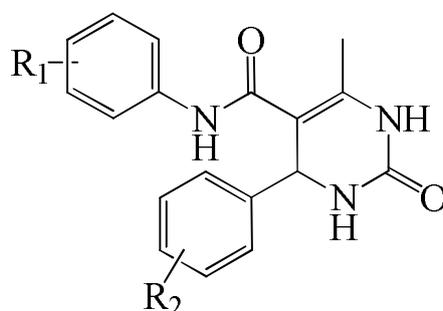


Таблица 3.1 — Выходы и температуры плавления соединений Ia-т

№ соед.	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
1	2	3	4	5	6
Ia	H	3-F	84	248-250	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O ₂
Iб	H	2-NO ₂	81	234-236	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄
Iв	2-CH ₃	4-NO ₂	65	233-235	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄
Iг	2-CH ₃	2-Cl	64	226-228	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂

Ид	2-CH ₃	2-F	72	213-215	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O ₂
Ие	2-CH ₃	3-F	76	217-219	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O ₂
Иж	2-CH ₃	4-HO-3-C ₂ H ₅ O	69	220-222	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄
Из	2-CH ₃	2,5-(CH ₃ O) ₂	62	202-204	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄
Ии	2,4-(CH ₃) ₂	2-Cl	78	236-238	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂
Ик	2-CH ₃ O	2-Cl	70	236-238	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃
Ил	2-CH ₃ O	2-F	78	219-220	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O ₃
Им	2-CH ₃ O	3-F	74	196-198	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O ₃
Ин	2-Cl	H	69	195-197	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₂
Ио	2-Cl	2-Cl	74	214-216	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂
Ип	2-Cl	4-Cl	81	185-187	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂
Ир	2-Cl	3-NO ₂	85	219-221	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₄
Ис	2-Cl	4-CH ₃	64	223-225	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂
Ит	2-Cl	4-CH ₃ O	67	213-215	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

По результатам данных таблицы 3.1 можно предположить, что нитро-группа или галоген в составе ароматического альдегида и атома галогена или отсутствие заместителя в амиде повышают выход полученных соединений.

В ИК спектрах соединений Ia-т присутствуют полосы, обусловленные валентными колебаниями амидных групп (1644-1676 см⁻¹), полоса C=C в области 1600-1628 см⁻¹, C=O (1700-1720 см⁻¹), а также NH связей (3152-3304 см⁻¹).

В ЯМР ¹H спектрах соединений (Ia-т) (таблица 3.2.) записанных в растворе ДМСО-d₆ присутствуют сигналы ароматических протонов и связанных с ними групп, а также сигнал протонов группы CH₃ в 4 положении пиримидинового цикла в области 1.78 – 2.20 м.д., дублета протона Н-6 в области 5.20 – 5.87 м.д. *J*_{1,6}

= 1.9 – 2.48 Гц, два сигнала протона Н-3 в области 7.85 – 9.98 м.д. и дублета протона Н-1 7.23 – 8.92 м.д. $J_{1,6} = 1.9 – 2.48$ Гц пиримидинового кольца, синглет протона группы NH боковой цепи в области 8.75 – 9.86 м.д. Положение сигнала протона Н-1 было установлено в серии экспериментов с подавлением сигнала NH протонов боковой цепи, протонов Н-1 и Н-3. При подавлении резонансной частоты протона Н-1 сигнал протона Н-6 записывается в виде синглета.

В растворе ДМСО наблюдается два сигнала протона Н-3, что свидетельствует о вероятности нахождения соединений (Ia-г) в двух таутомерных формах (А, В).

Структура таутомеров

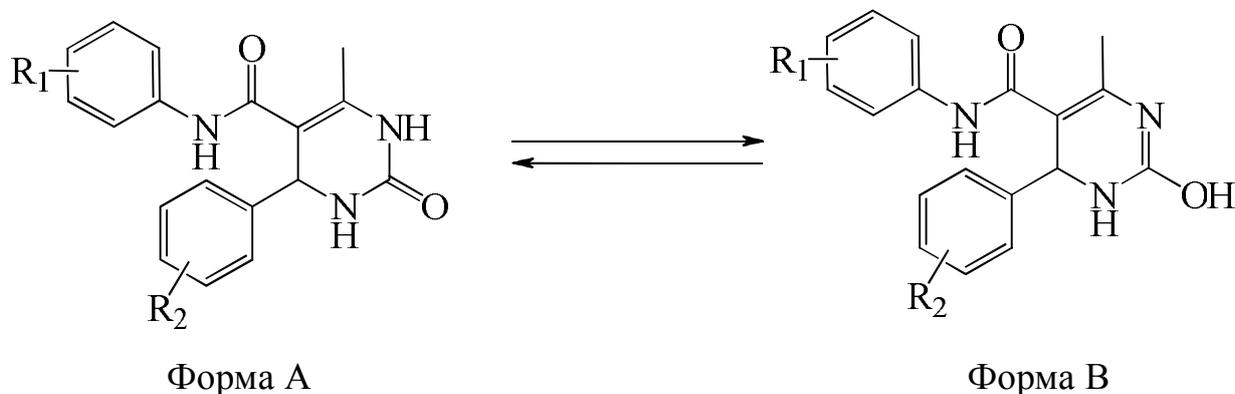


Таблица 3.2 — ИК и ЯМР ^1H спектры соединений Ia-г

Соединение	ИК-спектры	ЯМР ^1H -спектры
Ia	1628 (C=C), 1656 (CON), 1720 (C=O), 3160 (NH).	1.96 (3H, с, 4-CH ₃); 5.28 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 2.38$ Гц); 7.20-7.58 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ F); 9.78 (1H, с, NH); 8.75 и 8.76 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.98 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.38$ Гц).
Iб	1600 (C=C), 1675 (CON), 1716 (C=O), 3200 (NH).	1.99 (3H, с, 4-CH ₃); 5.87 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.98-7.38 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ NO ₂); 8.79 (1H, с, NH); 9.97 и 9.98 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 8.92 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Iв	1600 (C=C), 1656 (CON), 1720 (C=O), 3200 (NH).	1.90 (3H, с, 4-CH ₃); 2.10 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 5.44 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 1.9$ Гц); 6.86 – 7.52 (8H, м, CH ₃ C ₆ H ₄ , NO ₂ C ₆ H ₄); 8.99 (1H, с, NH); 8.75 и 8.74 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.63 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 1,9$ Гц).
Iг	1600 (C=C), 1644 (CON), 1700 (C=O), 3304 (NH).	1.85 (3H, с, 4-CH ₃); 2.08 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 5.80 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 1.9$ Гц); 7.00 – 7.40 (8H, м, CH ₃ C ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 9.10 (1H, с, NH); 8.70 и 8.69 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.50 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 1.9$ Гц).

Ид	1604 (C=C), 1656 (CON), 1720 (C=O), 3160 (NH).	1.86 (3H, с, 4-CH ₃); 2.07 (3H, с, <u>CH₃C₆H₄</u>); 5.59 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.98-7.31 (8H, м, FC ₆ H ₄ , CH ₃ <u>C₆H₄</u>); 8.86 (1H, с, NH); 8.56 и 8.57 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.26 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Ие	1604 (C=C), 1675 (CON), 1712 (C=O), 3200 (NH).	1.90 (3H, с, 4-CH ₃); 2.10 (3H, с, <u>CH₃C₆H₄</u>); 5.35 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 1.9$ Гц); 6.96 – 7.11 (8H, м, FC ₆ H ₄ , CH ₃ <u>C₆H₄</u>); 8.92 (1H, с, NH); 8.64 и 8.63 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.51 (д, 1H, H-1, $J_{1,6} = 1.9$ Гц).
Иж	1600 (C=C), 1656 (CON), 1710 (C=O), 3200 (NH), 3150 (OH).	1.28 (3H, т, <u>CH₃CH₂O</u> , $J = 6.0$ Гц); 1.98 (3H, с, 4-CH ₃); 2.14 (3H, с, <u>CH₃C₆H₄</u>); 3.89 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂O</u> , $J = 6.0$ Гц); 5.52 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 7.20-7.86 (7H, м, 4-HO-3-C ₂ H ₅ <u>OC₆H₃</u> , CH ₃ <u>C₆H₄</u>); 9.78 (1H, с, NH); 9.91 и 9.92 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 8.89 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц), 9.4 (1H, с, OH).
Из	1604 (C=C), 1675 (CON), 1720 (C=O), 3160 (NH).	1.91 (3H, с, 4-CH ₃); 2.12 (3H, с, <u>CH₃C₆H₄</u>); 3.62 (6H, 2с, CH ₃ O); 5.56 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.98-7.62 (7H, м, 2,5-(CH ₃ O) ₂ <u>C₆H₃</u> , CH ₃ <u>C₆H₄</u>); 9.48 (1H, с, NH); 8.67 и 8.68 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 8.92 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Ии	1628 (C=C), 1676 (CON), 1720 (C=O), 3152 (NH).	1.78 (3H, с, 4-CH ₃); 2.05 и 2.17 (6H, 2с, (CH ₃) ₂ <u>C₆H₃</u>); 5.69 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.73-7.36 (7H, м, (CH ₃) ₂ <u>C₆H₃</u> , ClC ₆ H ₄); 8.87 (1H, с, NH); 8.59 и 8.60 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.34 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).
Ик	1604 (C=C), 1656 (CON), 1720 (C=O), 3160 (NH).	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.65 (3H, с, CH ₃ O); 5,60 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.62-7.37 (8H, м, CH ₃ <u>OC₆H₄</u> , ClC ₆ H ₄); 8.82 (1H, с, NH); 7.85 и 7.86 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.78 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Ил	1600 (C=C), 1672 (CON), 1716 (C=O), 3200 (NH).	2.13 (3H, с, 4-CH ₃); 3.66 (3H, с, <u>CH₃OC₆H₄</u>); 5.50 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.68-7.66 (8H, м, FC ₆ H ₄ , CH ₃ <u>OC₆H₄</u>); 8.75 (1H, с, NH); 8.20 и 8.21 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.72 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Им	1604 (C=C), 1656 (CON), 1712 (C=O), 3160 (NH).	2.15 (3H, с, 4-CH ₃); 3.67 (3H, с, <u>CH₃OC₆H₄</u>); 5.28 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.4$ Гц); 6.71 – 7.37 (8H, м, CH ₃ <u>OC₆H₄</u> , FC ₆ H ₄); 8.76 (1H, с, NH); 8.32 и 8.31 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.70 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.4$ Гц).
Ин	1600 (C=C), 1644 (CON), 1720 (C=O), 3160 (NH).	2.13 (3H, с, 4-CH ₃); 5.23 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.98-7.43 (9H, м, C ₆ H ₅ , ClC ₆ H ₄); 8.89 (1H, с, NH); 8.68 и 8.69 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.52 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).
Ио	1604 (C=C), 1672 (CON), 1712 (C=O), 3200 (NH).	2.13 (3H, с, 4-CH ₃); 5.68 (1H, д, H-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.85-7.27 (8H, м, ClC ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 8.96 (1H, с, NH); 8.73 и 8.74 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.36 (1H, д, H-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).

Ип	1604 (C=C), 1656 (CON), 1704 (C=O), 3160 (NH).	2.13 (3H, с, 4-CH ₃); 5.30 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 7.20-7.41 (8H, м, ClC ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 9.86 (1H, с, NH); 7.92 и 7.93 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.85 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).
Ир	1604 (C=C), 1672 (CON), 1720 (C=O), 3152 (NH).	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 5.63 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.95-7.37 (8H, м, NO ₂ C ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 8.92 (1H, с, NH); 8.94 и 8.93 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.24 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).
Ис	1600 (C=C), 1656 (CON), 1716 (C=O), 3160 (NH).	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.40 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 5.20 (1H, д, Н-6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.87-7.44 (8H, м, CH ₃ C ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 9.80 (1H, с, NH); 8.54 и 8.55 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.23 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц).
Ит	1604 (C=C), 1656 (CON), 1704 (C=O), 3152 (NH).	2.13 (3H, с, 4-CH ₃); 3.67 (3H, с, CH ₃ O); 5.24 (1H, д, Н- 6, $J_{1,6} = 2.48$ Гц); 6.77 – 7.40 (8H, м, CH ₃ OC ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄); 8.77 (1H, с, NH); 8.66 и 8.67 (1H, 2с, NH-3 и OH-2); 7.45 (1H, д, Н-1, $J_{1,6} = 2.48$ Гц)

Для установления пространственной структуры соединений (Ia-т) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты был получен монокристалл соединения Iк и проведен рентгеноструктурный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии данных РСА предложенной структуре А (рисунок 3.1). Соединение Iк кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе P-1 триклинной сингонии, параметры элементарной ячейки при 295(2) К: а 7.4500(17), b 8.8713(16), с 17.040(3) Å, α 83.915(15), β 85.167(17), γ 72.842 (19)°, V 1068.3(4) Å³, d_{выч} 1.3432 г/см³, μ 0.216 мм⁻¹, Z 2. Тетрагидропиримидиновый цикл находится в конформации искаженная ванна. Фрагмент N³C²C³C⁴ плоский в пределах 0.01 Å, атомы C¹ и N² отклонены по одну сторону этой плоскости на расстояния 0.274 и 0.395 Å соответственно. Хлорфенильный заместитель расположен в псевдоаксиальном положении. Плоский в пределах 0.02 Å фрагмент C³C¹¹O²N¹C¹² арилкарбамоильного заместителя развернут относительно метоксифенильного и дигидропиримидинового циклов: торсионные углы C¹¹N¹C¹²C¹⁷ и C²C³C¹¹O² составляют -15.9(4) и 16.5(4)°. За счет межмолекулярной водородной связи N³-H³ ...O³ [-x + 3, -y, -z + 1] в кристалле молекулы соединения Iк образуют центросимметричные димерные ассоциаты. Вероятно,

полученное соединение Iк обладает сольватоморфизмом, так как образовался молекулярный комплекс, кристаллическая решетка которого содержит растворитель.

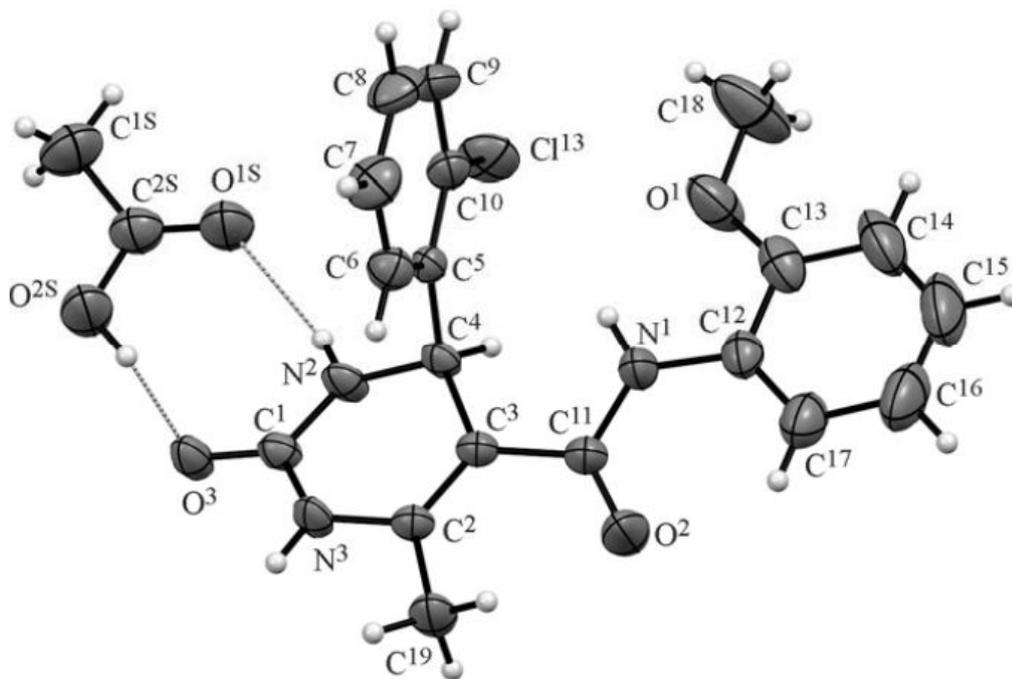
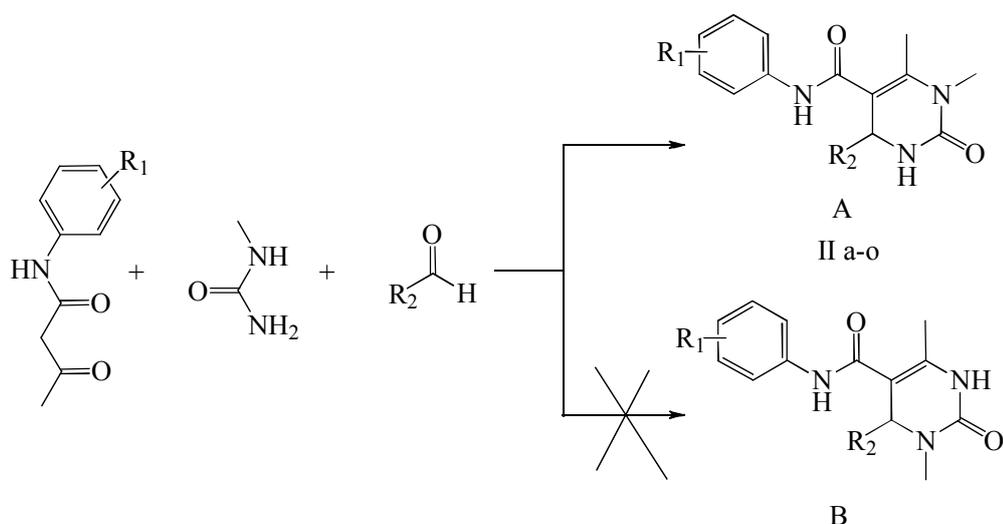


Рисунок 3.1 — Структура 4-метил-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-6-(2-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоамида (Iк)

3.2 Синтез N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоамидов

Продолжая исследование реакции Биджинелли, нами была изучена трехкомпонентная реакция N-ариламинов ацетилуксусной кислоты, N-метилмочевины и ароматических альдегидов [3, 16, 17]. Было установлено, что сплавление реагентов 120-150 °С в отсутствие растворителя в течение 10-15 минут приводит к образованию N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоамидов (IIa-o) (схема 3.2).

Схема 3.2.



$R_1 = \text{H}$ (а-и); $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (а), 4- ClC_6H_4 (б), 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (в), 4- FC_6H_4 (г),
 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (д), 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (е), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (ж), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (з), 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (и);
 $R_1 = 2\text{-CH}_3$ (к, л); $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (к), 2- ClC_6H_4 (л);
 $R_1 = 2\text{-Cl}$ (м-о); $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (м), 2- ClC_6H_4 (н), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (о)

Полученные соединения II а-о являются бесцветными кристаллическими веществами, растворимыми в диметилформамиде, хлороформе, диметилсульфоксиде, мало растворимыми в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и практически нерастворимыми в воде.

N-арил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-
 5-карбоксамиды (II а-о)

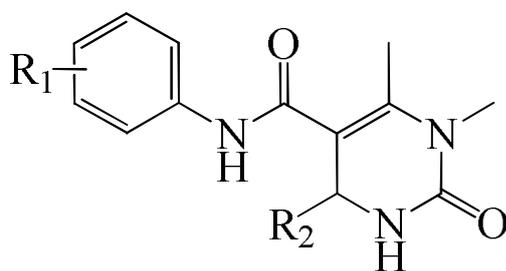


Таблица 3.3 — Выходы и температуры плавления соединений II а-о

№ соед.	R_1	R_2	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
1	2	3	4	5	6
II а	H	C_6H_5	69	212-214	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$
II б	H	4- ClC_6H_4	71	263-264	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$

Пв	Н	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	62	198-200	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃
Пг	Н	4-FC ₆ H ₄	82	251-253	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O ₂
Пд	Н	4-NO ₂ C ₆ H ₄	78	212-214	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄
Пе	Н	3-C ₅ H ₄ N	76	243-245	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂
Пж	Н	3-NO ₂ C ₆ H ₄	81	238-240	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄
Пз	Н	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	64	244-246	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃
Пи	Н	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	61	245-247	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂
Пк	2-CH ₃	C ₆ H ₅	69	192-194	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂
Пл	2-CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	72	192-194	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂
Пм	2-Cl	C ₆ H ₅	78	195-197	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂
Пн	2-Cl	2-ClC ₆ H ₄	69	203-206	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂
По	2-Cl	3-NO ₂ C ₆ H ₄	81	184-186	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₄

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Исходя из данных таблицы 3.3, можно сказать, что наличие нитрогруппы в составе ароматического альдегида и атома галогена как заместителя в амиде повышает выход полученных соединений.

Анализ ИК спектров соединений Па-о показал наличие полос, характерных для амидных групп (1644 – 1696 см⁻¹), полосы связи С=С в диапазоне 1608 – 1644 см⁻¹, С=О (1700-1720 см⁻¹), а также полос NH связей (3200 – 3304 см⁻¹).

При изучении масс-спектра продукта Пг наблюдаются пик молекулярного иона с m/z 339 $[M]^+$, а также пики фрагментных ионов с m/z 247 $[M-C_6H_5NH]^+$, 219 $[M-C_6H_4NHCO]^+$, 123 $[M-C_6H_4NHCO-FC_6H_4]^+$, $[Ph]^+ m/z$ 77. При исследовании масс-спектра продукта П б наблюдаются пик молекулярного иона с m/z 355 $[M]^+$, кроме того пики фрагментных ионов с m/z 340 $[M-CH_3]^+$, 263 $[M-C_6H_5NH]^+$, $[Ph]^+ m/z$ 77. Анализ масс-спектра продукта Пв показал наличие пика молекулярного иона с m/z 351 $[M]^+$, а также пиков фрагментных ионов с m/z 336 $[M-CH_3]^+$, 259 $[M-C_6H_5NH]^+$, $[Ph]^+ m/z$ 77 доказывающих предложенную структуру.

Данные ЯМР ^1H спектров соединений (Па-о) (таблица 3.4.) показывают присутствие сигналов протонов ароматической природы и сигналы групп, соединенных с ароматическим кольцом, а также два сигнала протонов группы CH_3 в положениях 3 и 4 пиримидинового кольца в области и 3.05 – 3.23 и 1.91 – 2.27 м.д. соответственно, дублеты протонов групп 6- CH в области 5.22 – 5.64 м.д. и 1- NH в области 7.60 – 7.96 м.д. $J_{1,6} = 2.94 - 3.33$ Гц, синглет протона группы NH в области 9.02 – 9.84 м.д.

Расщепление сигналов протонов в положениях 1 и 6 пиримидинового цикла свидетельствует о том, что реакция протекает региоселективно и метильный радикал располагается в положении 3.

Таблица 3.4 — ИК и ЯМР ^1H спектры соединений Па-о

Соединение	ИК-спектры	ЯМР ^1H -спектры
Па	1616 (C=C), 1644 (CON), 1720 (C=O), 3232 (NH).	2.14 (3H, с, 4- CH_3); 3.05 (3H, с, 3- CH_3); 5.22 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 2.94$ Гц); 7.00-7.60 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.64 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 2.94$ Гц); 9.69 (1H, с, NHамид).
Пб	1608 (C=C), 1672 (CON), 1712 (C=O), 3288 (NH).	2.15 (3H, с, 4- CH_3); 3.05 (3H, с, 3- CH_3); 5.28 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 2.94$ Гц); 7.61 (9H, м, C_6H_5 , ClC_6H_4); 7.77 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 2.94$ Гц); 9.80 (1H, с, NHамид).
Пв	1616 (C=C), 1688 (CON), 1700 (C=O), 3232 (NH).	2.15 (3H, с, 4- CH_3); 3.10 (3H, с, 3- CH_3); 3.70 (3H, с, CH_3O); 5.25 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 2.98$ Гц); 6.60-7.60 (9H, м, C_6H_5 , $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 7.77 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 2.98$ Гц); 9.80 (1H, с, NHамид).
Пг	1620 (C=C), 1675 (CON), 1716 (C=O), 3232 (NH).	2.15 (3H, с, 4- CH_3); 3.10 (3H, с, 3- CH_3); 5.30 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 3.10$ Гц); 6.91-7.57 (9H, м, C_6H_5 , FC_6H_4); 7.75 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 3.10$ Гц); 9.80 (1H, с, NHамид).
Пд	1610 (C=C), 1680 (CON), 1720 (C=O), 3200 (NH).	2.20 (3H, с, 4- CH_3); 3.23 (3H, с, 3- CH_3); 5.38 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 3.30$ Гц); 6.87-8.21 (9H, м, C_6H_5 , $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.91 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 3.30$ Гц); 9.84 (1H, с, NHамид).
Пе	1644 (C=C), 1696 (CON), 1704 (C=O), 3304 (NH).	2.17 (3H, с, 4- CH_3); 3.06 (3H, с, 3- CH_3); 5.28 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 1.8$ Гц); 6.91-7.56 (9H, м, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 7.66 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 1.8$ Гц); 9.68 (1H, с, NHамид).
Пж	1608 (C=C), 1644 (CON), 1720 (C=O),	2.18 (3H, с, 4- CH_3); 3.06 (3H, с, 3- CH_3); 5.31 (1H, д, CH , $J_{1,6} = 2.80$ Гц); 6.90-8.05 (9H, м, C_6H_5 , $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.84 (1H, д, NH-1 , $J_{1,6} = 2.80$ Гц); 9.70 (1H, с,

	3288 (NH).	ННамид).
Пз	1640 (C=C), 1672 (CON), 1712 (C=O), 3248 (NH).	1.36 (3H, т, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$); 2.14 (3H, с, 4- CH_3); 3.05 (3H, с, 3- CH_3); 3.87 (2H, к, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), 5.17 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 2.80$ Гц); 6.67-7.50 (9H, м, C_6H_5 , $\text{C}_2\text{H}_5\underline{\text{OC}_6\text{H}_4}$); 7.14 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 2.80$ Гц); 9.58 (с, 1H, ННамид).
Пи	1608 (C=C), 1644 (CON), 1716 (C=O), 3248 (NH).	2.14 (3H, с, 4- CH_3); 3.08 (3H, с, 3- CH_3); 5.56 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 3.1$ Гц); 6.90-7.39 (8H, м, C_6H_5 , $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$); 7.47 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 3.1$ Гц); 9.74 (1H, с, ННамид).
Пк	1608 (C=C), 1672 (CON), 1712 (C=O), 3288 (NH).	1.98 (3H, с, CH_3 -4); 2.22 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$); 3.19 (3H, с, CH_3 -3); 5.20 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 2.95$ Гц); 7.02-7.40 (9H, м, $\text{CH}_3\underline{\text{C}_6\text{H}_4} + \text{C}_6\text{H}_5$); 7.60 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 2.95$ Гц); 9.50 (1H, с, ННамид).
Пл	1640 (C=C), 1696 (CON), 1700 (C=O), 3200 (NH).	1.91 (3H, с, 4- CH_3); 2.23 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$); 3.09 (3H, с, 3- CH_3); 5.64 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 2.95$ Гц); 7.35 (8H, м, $\text{CH}_3\underline{\text{C}_6\text{H}_4}$, ClC_6H_4); 7.60 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 2.95$ Гц); 9.02 (с, 1H, ННамид).
Пм	1616 (C=C), 1644 (CON), 1704 (C=O), 3200 (NH).	2.26 (3H, с, 4- CH_3); 3.05 (3H, с, 3- CH_3); 5.22 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 3.20$ Гц); 7.43 (9H, м, C_6H_5 , ClC_6H_4); 7.62 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 3.20$ Гц); 9.04 (1H, с, ННамид).
Пн	1610 (C=C), 1670 (CON), 1716 (C=O), 3240 (NH).	2.26 (3H, с, 4- CH_3); 3.08 (3H, с, 3- CH_3); 5.62 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 3.19$ Гц); 7.40 (8H, м, $2\text{ClC}_6\text{H}_4$); 7.65 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 3.19$ Гц); 9.40 (1H, с, ННамид).
По	1644 (C=C), 1672 (CON), 1720 (C=O), 3288 (NH).	2.27 (3H, с, 4- CH_3); 3.10 (3H, с, 3- CH_3); 5.41 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 3.33$ Гц); 7.85 (8H, м, $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, ClC_6H_4); 7.96 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 3.33$ Гц); 9.43 (1H, с, ННамид).

Для установления структуры соединения (Пж) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа (РСА). Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры соединения данным РСА (рисунок 3.2).

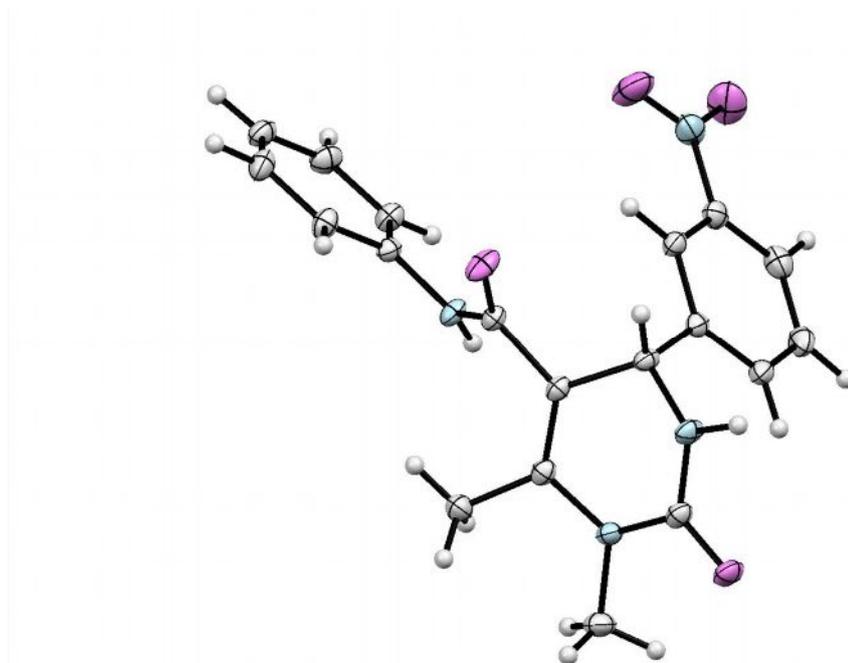


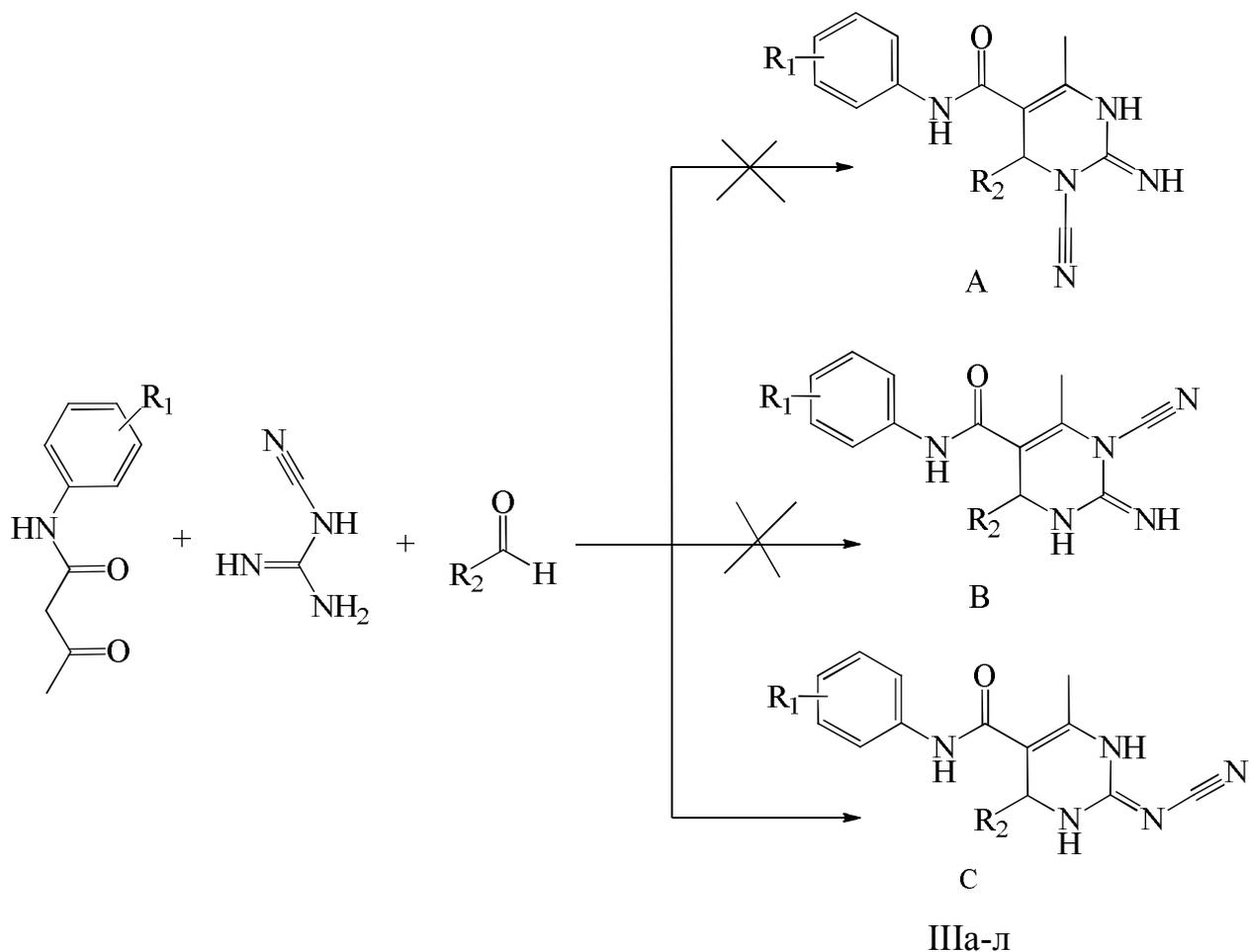
Рисунок 3.2 — Структура 3,4-диметил-6-(3-нитрофенил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (IIж)

По данным рентгеноструктурного анализа, общие геометрические параметры молекулы (длины связей и валентные углы) близки к стандартным. В кристаллической упаковке реализуется 2 типа водородных связей: цепочечные ММВС NH...O между амидными фрагментами и димерные связи NH...O типа между пиримидиновыми фрагментами. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры: кристалл моноклинный, пр.гр. $P2_1/c$, $a = 15.0841(6) \text{ \AA}$, $b = 5.0547(2) \text{ \AA}$, $c = 22.7354(11) \text{ \AA}$, $\beta = 96.371(4)^\circ$, $\rho_{\text{calc}} = 1.413 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.102 \text{ мм}^{-1}$, собрано 9279 отражений, из них независимых 4727, $R_{\text{int}} = 0.0208$, для отражений с $I > 2\sigma(I)$ $R_1 = 0.0438$, $wR_2 = 0.1192$.

3.3 Синтез N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6 тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

Использование дициандиамида, вместо мочевины, в реакции Биджинелли [24] со смесью N-ариламида ацетилуксусной кислоты и ароматического альдегида при сплавлении при 120-150 °С в отсутствие растворителя в течение 5-7 минут без растворителя и катализатора привело к образованию N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (IIIa-л) (схема 3.3.).

Схема 3.3.



$R_1 = \text{H}$ (а-з); $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (а), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (б), 2- ClC_6H_4 (в), 2,5- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ (г), 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (д), 4- FC_6H_4 (е), 4- HOC_6H_4 (ж), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (з);

$R_1 = 2\text{-CH}_3$ (и-л), $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (и), 4- HOC_6H_4 (к), 2- ClC_6H_4 (л)

Продукты ряда Ша-л являются бесцветными или слабоокрашенными кристаллическими веществами, растворимыми в диметилформамиде, хлороформе, диметилсульфоксиде, этиловом спирте, ледяной уксусной кислоте и практически нерастворимыми в воде.

N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-
5-карбоксамиды (Ша-л)

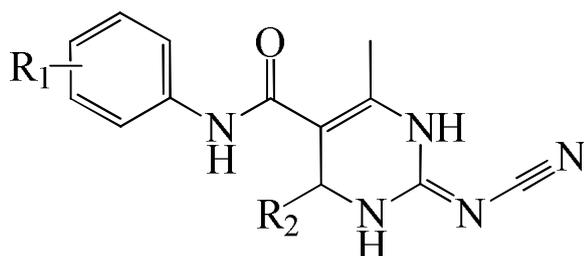


Таблица 3.5— Выходы и температуры плавления соединений (Ша-л)

№ соед.	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
1	2	3	4	5	6
Ша	H	C ₆ H ₅	74	236-238	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O
Шб	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	89	203-205	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃
Шв	H	2-ClC ₆ H ₄	78	245-247	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O
Шг	H	2,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	69	247-249	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃
Шд	H	3-C ₅ H ₄ N	83	266-268	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O
Ше	H	4-FC ₆ H ₄	72	266-268	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O
Шж	H	4-OHC ₆ H ₄	70	270-272	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂
Шз	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	64	254-256	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
Ши	2-CH ₃	C ₆ H ₅	68	265-267	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O
Шк	2-CH ₃	4-OHC ₆ H ₄	70	270-272	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
Шл	2-CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	83	274-276	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Учитывая полученные значения в таблице 3.5 можно заключить, что введение галогенов и нитрогруппы в состав ароматического альдегида во 2 и 3 положениях увеличивает выход N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (Ша-л).

Структура полученных соединений подтверждена ЯМР ¹H, ИК, масс-спектрами и данными рентгеноструктурного анализа.

В ИК спектрах соединений Ша-л присутствуют полосы, характерные для валентных колебаний амидных групп (1664 – 1688 см⁻¹), полосы связи C=C в диапазоне 1600 – 1616 см⁻¹, NH связей (3104 – 3384 см⁻¹), кроме того связей C≡N (2288 см⁻¹), а также связей [NH-C(=N)-NH] (1640 – 1641 см⁻¹).

В масс-спектре продукта Ша установлено наличие пика молекулярного иона с *m/z* 331 [M]⁺, а также пиков фрагментных ионов с *m/z* 239 [M-C₆H₅NH]⁺, 120 [C₆H₅NHCO]⁺, 92 [C₆H₅NH]⁺, [Ph]⁺ *m/z* 77. В масс-спектре соединения Шв присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 365 [M]⁺, и пики фрагментных ионов

с m/z 245 $[M-C_6H_5NHCO]^+$, 135 $[M-C_6H_5NHCO-ClC_6H_4]^+$, 120 $[C_6H_5NHCO]^+$, $[Ph]^+m/z77$ доказывающих предложенную структуру.

В ЯМР 1H спектрах N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (Ша-л) (таблица 3.6.), присутствуют сигналы протонов ароматических заместителей и групп соединенных с ароматическим кольцом, кроме того наблюдаются сигналы протонов группы CH_3 в положении 4 в области и 1.85 – 2.12 м.д., дублеты протонов групп Н-6 в области 5.34 – 5.84 м.д. и 1-NH в области 8.45 – 9.10 м.д. $J_{1,6} = 3.0 - 3.33$ Гц, синглет протона группы NH положения 3 в области 9.35 – 9.84 и синглет протона NH группы боковой цепи в области 9.6 – 9.94 м.д.

Таблица 3.6 — ИК и ЯМР 1H спектры соединений Ша-л

Соединение	ИК-спектры	ЯМР 1H -спектры
Ша	1612 (C=C) 1664 (CON) 2288 (C≡N) 3192, 3310 (NH)	2.08 (3H, с, 4-CH ₃); 5.46 (1H, д, Н-6, J = 3.33); 7.01-7.04 (1H, тр, Ar, J = 7.41 Гц); 7.24-7.26 (2H, д, Ar, J = 7.40 Гц); 7.28-7.29 (2H, тр, Ar, J = 7.41 Гц); 7.29-7.31 (2H, тр, Ar, J = 7.60 Гц); 7.35-7.39 (1H, тр, Ar, J = 7.59 Гц); 7.52-7.55 (2H, д, Ar, J = 7.60 Гц); 8.87 (1H, д, 1-NH, J = 3.33 Гц); 9.69 (1H, с, 3-NH); 9.70 (1H, с, NНамид).
Шб	1608 (C=C) 1680 (CON) 2288 (C≡N) 3256, 3408 (NH)	2.12 (3H, с, 4-CH ₃); 5.58 (1H, д, Н-6, J = 3.0 Гц); 7.01-7.05 (1H, тр, Ar, J = 7.37 Гц); 7.24-7.28 (2H, тр, Ar, J = 7.58 Гц); 7.49-7.52 (2H, д, Ar, J = 7.43 Гц); 7.68-7.72 (1H, тр, Ar, J = 7.68 Гц); 7.75-7.77 (1H, д, Ar, J = 7.76 Гц); 8.17-8.18 (1H, д, Ar, J = 7.68 Гц); 8.19 (1H, с, Ar); 9.10 (1H, д, 1-NH, J = 3.0 Гц); 9.84 (1H, с, 3-NH); 9.94 (1H, с, NНамид).
Шв	1616 (C=C) 1688 (CON) 2288 (C≡N) 3384, 3416 (NH)	2.01 (3H, с, 4-CH ₃); 5.79 (1H, д, Н-6, J = 3.3 Гц); 6.99-7.03 (1H, тр, Ar, J = 7.37 Гц); 7.22-7.26 (2H, тр, Ar, J = 7.40 Гц); 7.36-7.38 (1H, д, Ar, J = 7.40 Гц); 7.39-7.41 (1H, д, Ar, J = 7.89 Гц); 7.29-7.31 (1H, тр, Ar, J = 7.88 Гц); 7.32-7.34 (1H, тр, Ar, J = 7.87 Гц); 7.48-7.50 (2H, д, Ar, J = 7.82 Гц); 8.74 (1H, д, 1-NH J = 3.3 Гц); 9.64 (1H, с, 3-NH); 9.67 (1H, с, NНамид).
Шг	1616 (C=C) 1680 (CON) 2288 (C≡N) 3150, 3348 (NH)	1.99 (3H, с, 4-CH ₃); 3.62 и 3.76 (6H, 2с, 2CH ₃ O); 5.57 (1H, д, Н-6, J = 3.1 Гц); 6.61-7.45 (8H, м, C ₆ H ₅ , (CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃); 8.45 (1H, д, J = 3.1, 1-NH); 9.56 (1H, с, 3-NH); 9.65 (1H, с, NНамид).

Шд	1600 (C=C) 1664 (CON) 2288 (C≡N) 3192, 3310 (NH)	2.09 (3H, с, 4-CH ₃); 5.44 (1H, д, Н-6); 7.65-6.94 (9 H, м, C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄ N); 8.88 (1H, с, NНамид); 9.71 (1H, д, Н-1), 8.41 (1H, с, 3-NH).
Ше	1620 (C=C) 1680 (CON) 2488 (C≡N) 3150, 3348 (NH)	2.06 (3H, с, 4-CH ₃); 5.39 (1H, д, Н-6); 7.02-7.49 (9 H, м, C ₆ H ₅ + FC ₆ H ₄); 8.84 (1H, с, NНамид); 9.65 (1H, д, Н-1); 8.83 (1H, с, 3-NH).
Шж	1600 (C=C) 1676 (CON) 2288 (C≡N) 3104, 3328 (NH) 3664 (OH)	2.06 (3H, с, 4-CH ₃); 5.35 (1H, д, Н-6, J = 3.3 Гц); 6.72-6.74 (2H, д, Ar, J = 7.54 Гц); 7.00-7.04 (1H, тр, Ar, J = 7.38 Гц); 7.08-7.10 (2H, д, Ar, J = 8.56 Гц); 7.24-7.27 (2H, тр, Ar, J = 7.68); 7.52-7.54 (2H, д, Ar, J = 8.75 Гц); 8.82 (1H, д, 1-NH, J = 3.3 Гц); 9.40 (1H, с, 3-NH); 9.60 (1H, с, NНамид); 9.72 (1H, с, OH).
Шз	1604 (C=C) 1688 (CON) 2288 (C≡N) 3104, 3328 (NH)	2.05 (3H, с, 4-CH ₃); 3.66 (3H, с, CH ₃ O); 5.34 (1H, д, Н-6, J = 3.1 Гц); 6.91-6.93 (2H, д, Ar, J = 8.75 Гц); 7.00-7.04 (1H, тр, Ar, J = 8.59 Гц); 7.20-7.22 (2H, д, Ar, J = 8.73 Гц); 7.24-7.27 (2H, тр, Ar, J = 8.54 Гц); 7.53-7.55 (2H, д, Ar, J = 8.69 Гц); 8.76 (1H, д, 1-NH, J = 3.1 Гц); 9.72 (1H, с, 3-NH); 9.76 (1H, с, NНамид).
Ши	1600 (C=C) 1676 (CON) 2288 (C≡N) 3104, 3328 (NH)	1.85 (3H, с, 4-CH ₃); 2.05 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 5.80 (1H, д, Н-6, J = 3.3 Гц); 7.04 – 7.07 (1H, тр, Ar, J = 7.64 Гц); 7.09 -7.11 (2H, д, Ar, J = 7.38 Гц); 7.38-7.41 (2H, дд, Ar, J = 7.36 Гц); 7.33 -7.35 (2H, тр, Ar, J = 7.39 Гц); 7.41-7.46 (2H, тр, J = 7.66 Гц); 8.85 (1H, д, 1-NH, J = 3.3 Гц); 9.35 (1H, с, 3-NH); 9.70 (1H, с, NНамид).
Шк	1600 (C=C) 1676 (CON) 2288 (C≡N) 3104, 3328 (NH) 3664 (OH)	1.89 (3H, с, 4-CH ₃); 2.13 (3H, с, <u>CH</u> ₃ C ₆ H ₄); 5.35 (1H, д, Н-6, J = 3.3 Гц); 6.74-7.14 (8H, м, CH ₃ <u>C</u> ₆ <u>H</u> ₄ , HO <u>C</u> ₆ <u>H</u> ₄); 8.82 (1H, д, 1-NH, J = 3.3 Гц); 9.19 (1H, с, OH); 9.49 (1H, с, 3-NH); 9.65 (1H, с, NНамид).
Шл	1608 (C=C) 1664 (CON) 2288 (C≡N) 3150, 3348 (NH)	1.85 (3H, с, 4-CH ₃); 2.08 (3H, с, <u>CH</u> ₃ C ₆ H ₄); 5.84 (1H, д, Н-6, J = 3.0 Гц); 7.05-7.45 (8H, м, CH ₃ <u>C</u> ₆ <u>H</u> ₄ , ClC ₆ H ₄); 8.89 (1H, д, 1-NH, J = 3.0 Гц); 9.35 (1H, с, 3-NH); 9.76 (1H, с, NНамид).

Данные спектров полученных соединений аналогичны таковым для продуктов реакции Биджинелли, строение которых было доказано на основании данных РСА [4].

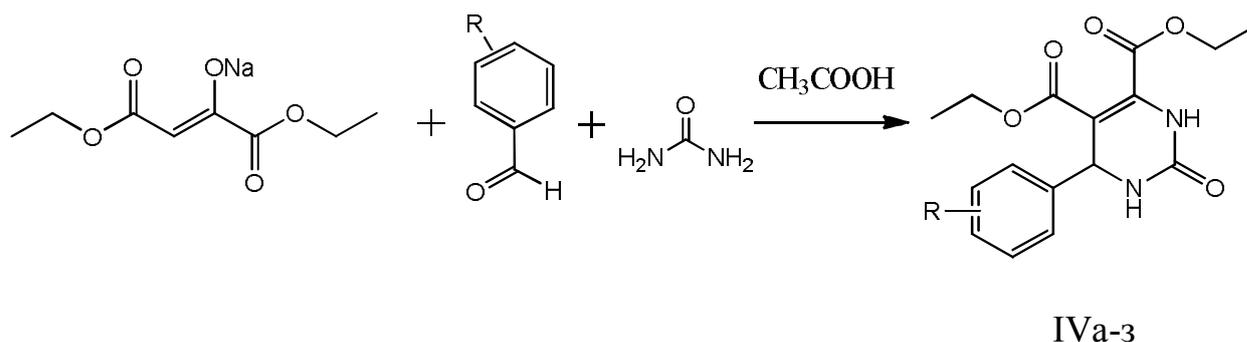
Таким образом полученные данные спектров и рентгеноструктурного анализа [4] свидетельствуют о региоселективности протекания реакции с образованием соединений N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (Ша-л) без примесей соединений А и В.

3.4 Синтез диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов

С целью синтеза новых функционализированных производных пиримидина следовало изучить реакцию Биджинелли, используя в качестве активной метиленовой компоненты N-ариламыды ацилпировиноградных кислот. Однако, проведенные исследования показали, что N-ариламыды ацилпировиноградных кислот не вступают в реакцию Биджинелли в выше указанных условиях. Принимая во внимание литературные данные по использованию в реакции Биджинелли эфиров ацилпировиноградных кислот, нами с целью синтеза биологически активных соединений [5] в качестве метиленовой компоненты была выбрана натриевая соль диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты.

Как было показано ранее [14] и воспроизведено нами [18] натриевая соль диэтилоксиацетата, ароматический альдегид и мочевины при кипячении в эквимолярном соотношении, в ледяной уксусной кислоте образуют диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилаты (IVa-з).

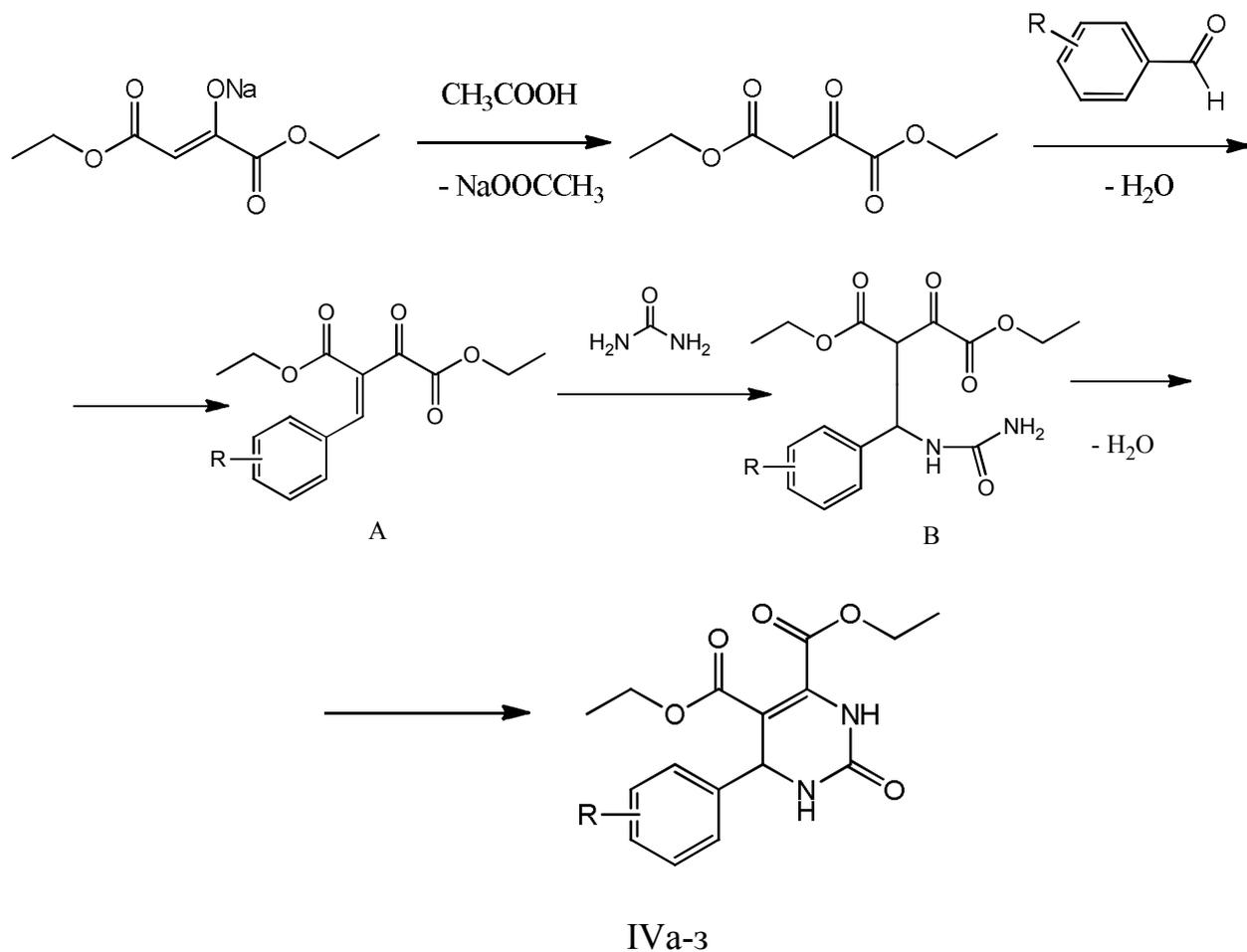
Схема 3.4.



R = H (а), 4-C(CH₃)₃ (б), 2,4-(CH₃O)₂ (в), 4-F (г), 3-NO₂ (д), 2-NO₂ (е),
3-CH₃O (ж), 4-Cl (з).

Соединения IVa-з являются бесцветными кристаллическими веществами, растворимыми в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, мало растворимыми в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и практически нерастворимыми в воде. Возможный механизм реакции представлен на схеме 3.5.

Схема 3.5.



Вероятно, на первой стадии происходит образование неопределённого соединения А, с которым взаимодействует мочеви́на с образованием соединения В, которое в последствии циклизуется до целевых продуктов (IVa-з).

Диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-
4,5-дикарбоксилаты (IVa-з).

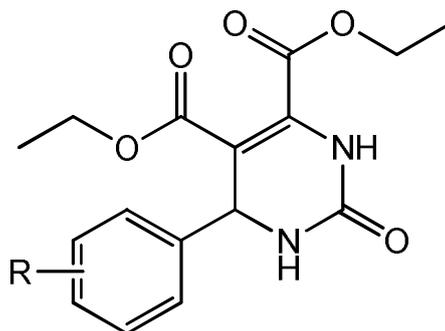


Таблица 3.7 — Выходы и температуры плавления соединений (IVa-з)

№ соед.	R	Выход, %	Т.пл., °C	Брутто-формула
1	2	3	4	5
IVa	H	63	218-220	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅
IVб	4-(CH ₃) ₃ C	66	214-216	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅
IVв	2,4-(CH ₃ O) ₂	68	224-226	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₇
IVг	4-F	71	176-178	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O ₅
IVд	3-NO ₂	76	186-188	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₇
IVе	2-NO ₂	69	191-193	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₇
IVж	3-CH ₃ O	65	204-206	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆
IVз	4-Cl	73	215-217	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₅

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Анализируя данные таблицы 3.7 можно предположить, что введение галогенов и нитрогруппы в состав ароматического альдегида увеличивает выход диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов (IVa-з).

ИК спектры соединений IVa-з содержат полосы, характерные для валентных колебаний сложноэфирных групп (1680–1750 см⁻¹), связей N–H (3200–3340 см⁻¹) и C=C (1610–1650 см⁻¹).

Анализ масс-спектра продукта IVв показал наличие пика иона [M + H]⁺, m/z 379, а также пиков фрагментных ионов с m/z 333 [M – C₂H₅O]⁺, 305 [M – C₂H₅OCO]⁺, 241 [M – (CH₃O)₂C₆H₃]⁺, исследование масс-спектра продукта Vг –

пик молекулярного иона $[M]^+$, m/z 336 и пики фрагментных ионов с m/z 291 $[M - C_2H_5O]^+$, 263 $[M - C_2H_5OCO]^+$, 168 $[M - C_2H_5OCO - C_6H_4F]^+$, данные масс-спектра продукта IVд указывают на присутствие пика иона $[M + H]^+$, m/z 364, а также пиков фрагментных ионов с m/z 318 $[M - C_2H_5O]^+$, 248 $[M - C_2H_5OCO - C_2H_5OCO]^+$, доказывающих предложенную структуру.

В ЯМР 1H спектрах соединений IVа-з помимо сигналов протонов ароматической природы и групп соединенных с ними присутствуют триплеты и квадруплеты протонов групп CH_3CH_2O в областях 0,95-1,32 и 3,76-4,31 м.д. соответственно, дублеты СН-6 при 5,08-5,65 м.д. и NH-1 при 8,11-8,54 м.д., уширенный синглет NH-3 при 9,54-10,12 м.д. (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – ИК и ЯМР 1H спектры диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов (IVа-з)

Соединение	ИК-спектры	ЯМР 1H -спектры
1	2	3
IV а	3310 (NH), 3200 (NH), 1740 (COOC ₂ H ₅), 1710 (COOC ₂ H ₅), 1620 (C=C).	1.07 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6.5$ Гц); 1.25 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6.5$ Гц); 3.88 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6.5$ Гц); 4.21 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6.5$ Гц); 5.20 (1H, д, СН-6, $J = 1.8$ Гц); 7.04-7.43 (5H, Ar), 8.14 (1H, д, NH-1, $J = 1.8$ Гц); 9.77 (1H, уш.с., NH-3).
IV б	3300 (NH), 3210 (NH), 1750 (COOC ₂ H ₅), 1710 (COOC ₂ H ₅), 1650 (C=C).	1.04 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6.5$ Гц); 1.22 (9H, с, C(CH ₃) ₃); 1.26 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6.5$ Гц); 3.95 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6.5$ Гц); 4.23 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6.5$ Гц); 5.10 (1H, д, СН-6, $J = 1.8$ Гц); 7.07-7.33 (4H, Ar); 8.10 (1H, д, NH-1, $J = 1.8$ Гц); 9.74 (1H, уш.с., NH-3).
IV в	3310 (NH), 3260 (NH), 1730 (COOC ₂ H ₅), 1680 (COOC ₂ H ₅), 1610 (C=C).	1.01 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6,5$ Гц), 1.29 (3H, т, , $\underline{CH_3}CH_2OCO$, $J = 6,5$ Гц); 3.60 и 3.64 (6H, 2с, CH ₃ O); 3.91 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6,5$ Гц); 4.24 (2H, к, $CH_3\underline{CH_2}OCO$, $J = 6,5$ Гц); 5.35 (1H, д, СН-6, $J = 1.9$ Гц); 8.32 (1H, д, NH-1, $J = 1.9$ Гц); 6.22-7.30 (3H, Ar); 9.69 (1H, уш.с., NH-3).

IV г	3340 (NH), 3200 (NH), 1760 (COOC ₂ H ₅), 1700 (COOC ₂ H ₅), 1620 (C=C).	0.96 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 1.27 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 3.89 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 4.21 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 5.29 (1H, д, CH-6, $J = 1.9$ Гц); 6.98-7.40 (4H, Ar); 8.28 (1H, д, NH-1, $J = 1.9$ Гц), 9.62 (1H, уш.с., NH-3).
IV д	3310 (NH), 3260 (NH), 1700 (COOC ₂ H ₅), 1680 (COOC ₂ H ₅), 1640 (C=C).	1.02 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 1.29 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 4.01 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 4.36 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 5.48 (1H, д, CH-6, $J = 2.1$ Гц); 7.67-8.17 (4H, Ar); 8.61 (1H, д, NH-1, $J = 2.1$ Гц); 10.22 (1H, уш.с., NH-3).
IV е	3300 (NH), 3260 (NH), 1730 (COOC ₂ H ₅), 1700 (COOC ₂ H ₅), 1610 (C=C).	1.08 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 1.38 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 4.09 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 4.24 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 7.0$ Гц); 5.51 (1H, д, CH-6, $J = 2.1$ Гц); 7.58-8.21 (4H, Ar); 8.66 (1H, д, NH-1, $J = 2.1$ Гц); 10.20 (1H, уш.с., NH-3).
IV ж	3340 (NH), 3260 (NH), 1740 (COOC ₂ H ₅), 1680 (COOC ₂ H ₅), 1620 (C=C).	0.99 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 1.19 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 3.73 (3H, с, CH ₃ O); 3.97 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 4.33 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 5.58 (1H, д, CH-6, $J = 1.9$ Гц); 8.29 (1H, д, NH-1, $J = 1.9$ Гц); 6.55-7.48 (4H, Ar); 9.84 (1H, уш.с., NH-3).
IV з	3300 (NH), 3200 (NH), 1730 (COOC ₂ H ₅), 1710 (COOC ₂ H ₅), 1650 (C=C).	1.07 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 1.31 (3H, т, <u>CH₃CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 3.86 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 4.28 (2H, к, CH ₃ <u>CH₂OCO</u> , $J = 6.5$ Гц); 5.27 (1H, д, CH-6, $J = 1.9$ Гц); 6.89-7.38 (4H, Ar); 8.21 (1H, д, NH-1, $J = 1.9$ Гц); 9.77 (1H, уш.с., NH-3).

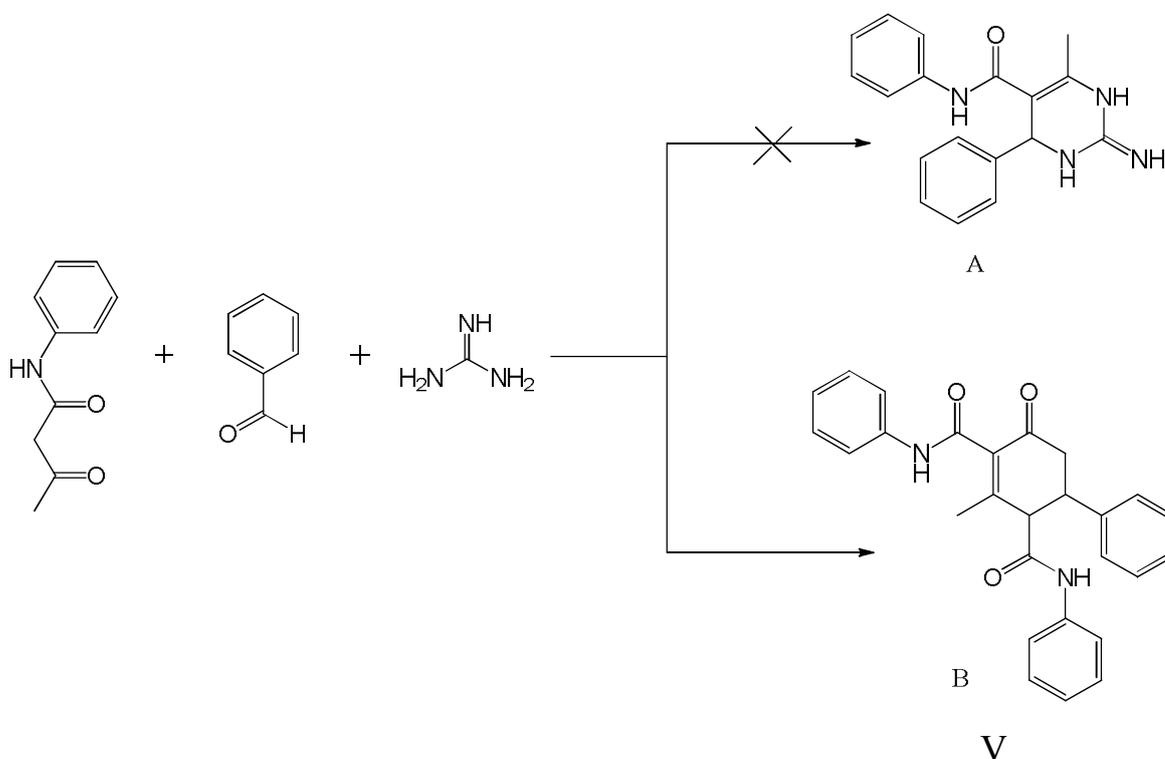
Наличие γ -дикарбонильной системы у диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов (IVа-з) позволяет рассматривать их

как удобные реагенты для получения в дальнейшем функционализированных пиримидинов и конденсированных гетероциклических систем. Однако нам не удалось получить функциональные производные соединений (IVa-з) в реакциях с ариламинами или гидразином, но была изучена их антибактериальная активность.

3.5 Взаимодействие N-ариламидов ацетилюксусной кислоты с ароматическим альдегидом в присутствии аналогов мочевины и цианогуанидина

В ходе работы по синтезу производных тетрагидропиримидина нами был расширен круг реагентов близких по структуре к мочеvine и цианогуанидину так как библиотека тетрагидропиримидинов Биджинелли, в которых аминоконформентом выступают гуанидин и аминоконформентом недостаточно изучена в отечественной и зарубежной литературе. При взаимодействии ацетоацетанида со смесью бензальдегида и гуанидина, как аналога мочевины, было установлено, что сплавлением получить целевой N,6-дифенил-2-имино-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (структура А схемы 3.6) не удалось.

Схема 3.6.



В реакции произошло образование 2-метил-4-оксо-N,N',6-трифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамид (V). По-видимому, прореагировали две

молекулы ацетоацетанилида и молекула бензальдегида, а гуанидин выступил в качестве основного катализатора.

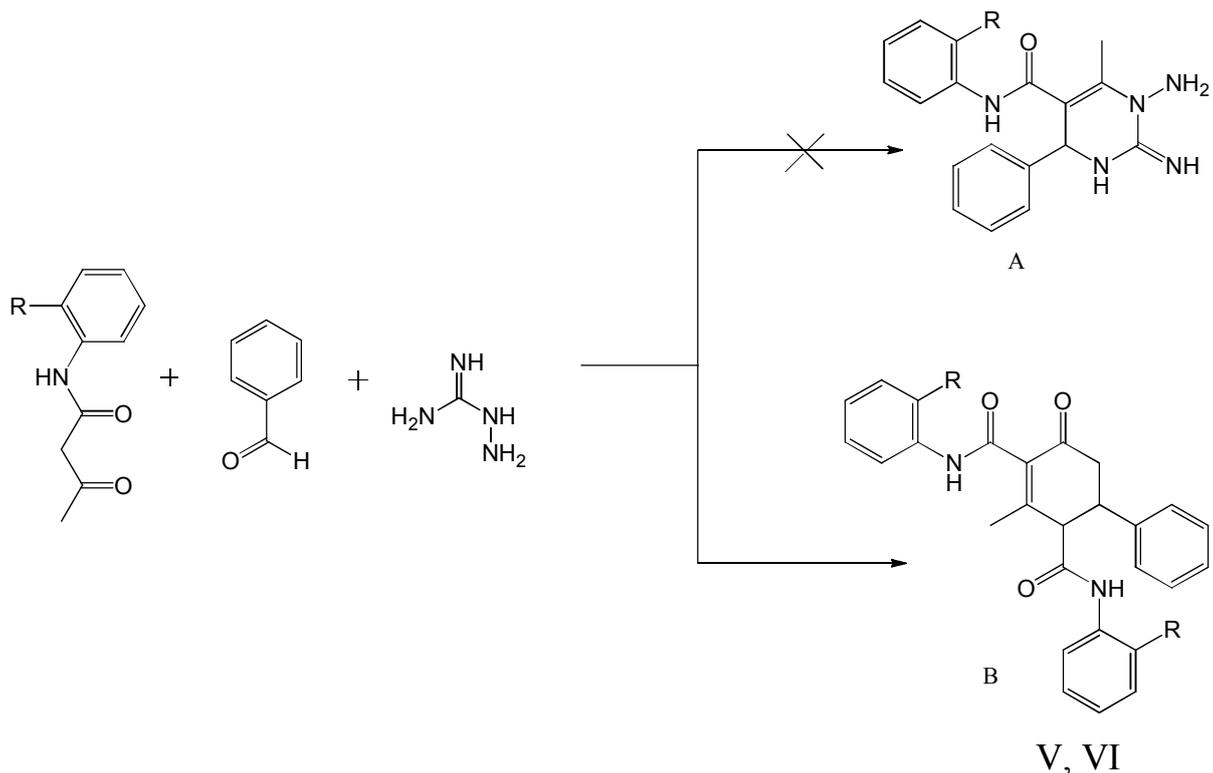
Соединение V является кристаллическим веществом белого цвета с желтоватым оттенком, легко растворимым в диметилформамиде, диметисульфоксиде, мало растворимое в этиловом спирте и уксусной кислоте ледяной и практически нерастворимое в воде.

В ИК спектре продукта V присутствуют полосы, характерных для валентных колебаний связей C=O (1600 см^{-1}) и CONHAr (1648 см^{-1}) и связей NH (3296 см^{-1}).

В ЯМР ^1H спектре соединения V присутствуют сигналы ароматических протонов (7.01-7.40 м.д.), дублеты дублетов неэквивалентных протонов метиленовой группы в положении 5 цикла (2.56 м.д., $J = 16.2, 4.2 \text{ Гц}$, 2.93 м.д., $J = 16.2, 14.0 \text{ Гц}$), дублеты дублетов протона в положении 6 цикла (3.72 м.д., $J = 14.0 \text{ Гц}$, $J = 10.2 \text{ Гц}$, $J = 4.2 \text{ Гц}$), дублет протона в положении 1 цикла (3.88 м.д., $J = 10.2 \text{ Гц}$) и два синглета NH-протонов при 10.13, 10.21 м.д., что совпадает с данными этого соединения полученного ранее [10].

В продолжение исследования, нами было изучено взаимодействие ацетоацетанилида и о-метоксиацетоацетанилида, бензальдегида и N-аминогуанидина. Проведенные исследования показали, что при сплавлении исходных реагентов в эквимолярном количестве, вместо ожидаемых тетрагидропиримидинов (структура А схемы 3.7) были получены 2-метил-4-оксо-N,N',6-трифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамид (V) и 2-метил-4-оксо-N,N'-бис(2-метоксифенил)-6-фенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамид (VI).

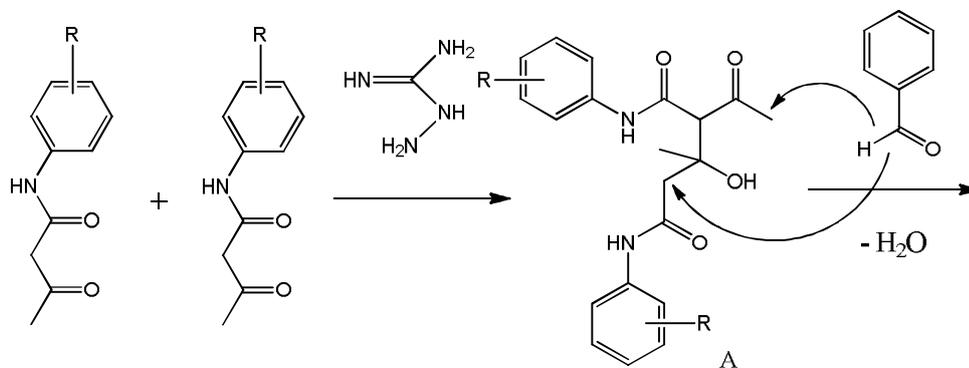
Схема 3.7.

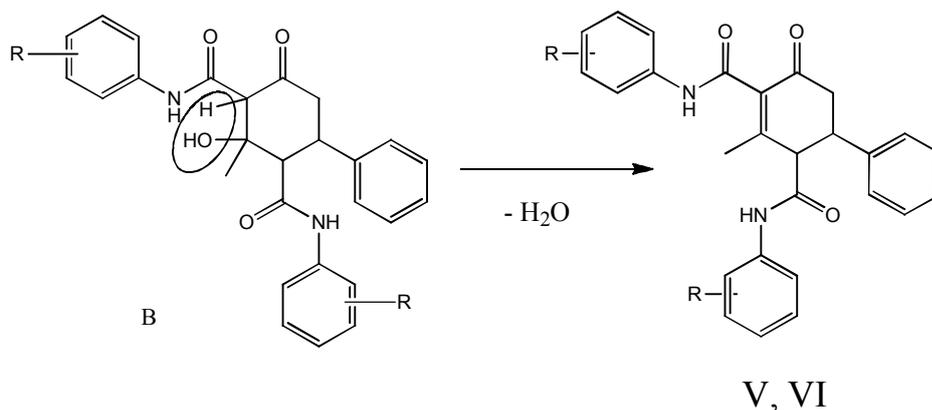


R = H (V), 2-CH₃O (VI)

Из работы [16] можно заключить, что гуанидин (схема 3.8) и N-аминогуанидин (схема 3.9) на первой стадии катализируют процесс конденсации двух молекул ацетоацетанилида. Затем ароматический альдегид конденсируется с интермедиатом А по метильной и метиленовой группам, что приводит к образованию циклогексанона В, который в условиях реакции претерпевает дегидратацию с участием протона при С3, образуя соединения V, VI (схема 3.8.).

Схема 3.8.





R = H (V), 2-CH₃O (VI)

Полученные продукты V, VI являются кристаллическими веществами белого цвета с желтоватым оттенком, легко растворимыми в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, мало растворимыми в этиловом спирте и уксусной кислоте ледяной и практически нерастворимыми в воде.

В ИК спектрах соединений V, VI присутствуют полосы, характерные для валентных колебаний связей C=O (1600 см⁻¹) и CONHAr (1648 см⁻¹) и связей NH (3296 см⁻¹).

Анализ ЯМР ¹H спектров продуктов V, VI показал наличие сигналов протонов ароматической природы (6.85-7.62 м.д.), дублеты дублетов неэквивалентных протонов метиленовой группы в положении 5 цикла (2.52 и 2.53 м.д., J = 16.1, 4.0 Гц, 2.86-2.89 м.д., J = 16.1 и 16.2, 13.9 Гц), дублеты дублетов протона в положении 6 цикла (3.73 и 3.66 м.д., J = 14.0 и 13.9 Гц, J = 10,2 Гц, J = 4.0 и 4.2 Гц), дублет протона в положении 1 цикла (3.88 и 3.82 м.д., J = 10.2 и 10.1 Гц) и два синглета NH-протонов при 10.14 и 10.20, 8.78 и 9.53 м.д.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в случае повышения основности аминокомпоненты, последняя выступает в качестве основного катализатора.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды Ia-т (таблица 3.1)

Общая методика. Смесь 0.01 моль ароматического альдегида, 0.01 моль N-ариламида ацетилюксусной кислоты и 0.01 моль мочевины сплавляли при температуре от 120 до 150 °С до прекращения газовой выделения, после чего полученную смесь охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды IIa-о (таблица 3.3)

Общая методика. Смесь 0.01 моль N-ариламида ацетилюксусной кислоты, 0.01 моль ароматического альдегида и 0.01 моль N-метилмочевины сплавляли при температуре от 120 до 150 °С до прекращения газовой выделения, после чего полученную смесь охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды IIIa-л (таблица 3.5)

Общая методика. Смесь 0.01 моль N-ариламида ацетилюксусной кислоты, 0.01 моль ароматического альдегида и 0.01 моль дициандиамида сплавляли при температуре от 120 до 150 °С до прекращения газовой выделения, после чего полученную смесь охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**Диэтил 6-арил-2-оксо-1, 2, 3, 6-тетрагидропиримидин-
4,5-дикарбоксилаты IVa-з (таблица 3.7)**

Общая методика. Смесь 0.01 моль ароматического альдегида, 0.01 моль натриевой соли диэтилоксалилацетата и 0.01 моль мочевины кипятили в уксусной кислоте в течение 2 часов. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Взаимодействие N-ариламидов ацетилюксусной кислоты с ароматическим альдегидом в присутствии аналогов мочевины и цианогуанидина

2-Метил-4-оксо-N,N',6-трифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамид (V). Смесь 0,01 моль ацетоацетаналида, 0,01 моль бензальдегида и 0,01 моль гуанидина (N-аминогуанидина) сплавляли при температуре 120-150 °С в течение 10-15 минут до прекращения газовой выделению. Затем реакционную смесь охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом и выпавшие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Выход 3.60 г (85%), т. пл. 275–276°С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3296 (NH), 1648 (C=O), 1600 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.97 с (3H, CH₃), 2.57 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J 16.2, 4.2 Гц), 2.93 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J=16.2, 14.0 Гц), 3.72 д. д. д (1H, C⁶H, J=14.0, 10.2, 4.2 Гц), 3.88 д (1H, C¹H, J=10.2), 7.02–7.68 м (15H, C₆H₅), 10.14 с (1H, C¹CONH), 10.22 с (1H, C³CONH). Найдено, %: С 76.52; Н 5.75; N 6.49. С₂₇H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 5.70; N 6.60.

2-Метил-4-оксо-N,N'-бис(2-метоксифенил)-6-фенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамид (VI). Смесь 0,01 моль ацетоацетаналида, 0,01 моль бензальдегида и 0,01 моль N-аминогуанидина сплавляли при температуре 120-150 °С до прекращения газовой выделению. Затем реакционную смесь охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом и выпавшие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Выход 3.68 г (81%), т. пл. 241–242°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288 (NH), 1648 (C=O), 1600 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.96 с (3H, CH_3), 2.53 д. д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J=16.1$, 4.0 Гц), 2.88 д. д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J=16.1$, 13.9 Гц), 3.66 д. д. д (1H, C^6H , $J=13.9$, 10.2, 4.0 Гц), 3.70 с (3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3.82 д (1H, C^1H , $J=10.2$), 6.83–7.69 м (14H, C_6H_5 , C_6H_4), 10.14 с (1H, C^1CONH), 10.20 с (1H, C^3CONH). Найдено, %: С 73.87; Н 5.81; N 6.29. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73.99; Н 5.77; N 6.16.

ГЛАВА 5. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Продукты реакции Биджинелли обладают различными видами биологической активности, благодаря чему, на сегодняшний день становятся объектом пристального внимания для химиков, фармакологов и микробиологов.

Синтезированные вещества исследовали на антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную активности, одно соединение – на анальгетическую и острую токсичность. Исследования проводили на кафедре микробиологии к.х.н., доцентом Ворониной Э.В., к.ф.н. Томиловым М.В., к.б.н., Баландиной А.В. и к.ф.н. Бобылевой А.А. под руководством зав. кафедрой, д.ф.н., профессора Одеговой Т.Ф. и на кафедре физиологии Аликиной Н.В., к.м.н., доцентом Рудаковой И.П. под руководством зав. кафедрой, д.м.н., профессора Сыропятова Б.Я. ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

5.1 Антибактериальная активность

Антибактериальную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [11]. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК) для полученных продуктов в отношении фармакопейных штаммов: *Gr + S. Aureus ATCC 6538 – P*, *Gr – E. Coli ATCC 25922*.

Антибактериальную активность исследуемых продуктов (таблицы 5.1, 5.2) сравнивали с эталонами: диоксидином и хлорамином Б.

Исследование проводили при участии к.б.н., Баландиной А.В. и к.ф.н. Бобылевой А.А. на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Таблица 5.1 — Антибактериальная активность синтезированных рядов I, II, III

№ соед.	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
			St. Aureus ATCC 6538P	E. coli ATCC 25922
1	2	3	4	5
Ia	H	3-F	500	500
Iб	H	2-NO ₂	1000	1000
Iв	2-CH ₃	4-NO ₂	1000	1000

Гг	2-CH ₃	2-Cl	500	1000
Гд	2-CH ₃	2-F	1000	1000
Ге	2-CH ₃	3-F	500	1000
Ги	2,4-(CH ₃) ₂	2-Cl	1000	1000
Гк	2-CH ₃ O	2-Cl	1000	1000
Гл	2-CH ₃ O	2-F	500	500
Гм	2-CH ₃ O	3-F	500	1000
Гн	2-Cl	H	500	500
Го	2-Cl	2-Cl	500	1000
Гп	2-Cl	4-Cl	1000	1000
Гр	2-Cl	3-NO ₂	1000	1000
Гс	2-Cl	4-CH ₃	н/а	1000
Гт	2-Cl	4-CH ₃ O	500	1000
Пб	H	4-ClC ₆ H ₄	500	1000
Пв	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	1000	1000
Пг	H	4-FC ₆ H ₄	1000	1000
Пд	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
Пж	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	500	1000
Пз	H	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	1000	1000
Пк	2-CH ₃	H	500	500
Пл	2-CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	500	1000
Пм	2-Cl	C ₆ H ₅	500	1000
Пн	2-Cl	2-ClC ₆ H ₄	500	1000
По	2-Cl	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
Ша	H	C ₆ H ₅	500	н/а
Шб	H	3-NO₂C₆H₄	125	250
Шв	H	2-ClC ₆ H ₄	250	1000
Шг	H	2,5-(OCH₃)₂C₆H₃	125	250
Шд	H	3-C ₅ H ₄ N	250	250

Шк	2-CH ₃	4-OHC ₆ H ₄	500	500
Шл	2-CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	500	250
Диоксидин			500	31
Хлорамин Б			500	250

Из полученных данных следует, что эффективность у некоторых представителей (Шб, Шд) ряда N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов в отношении штаммов *St. Aureus* и *E. coli*. практически на одном уровне с эталоном – хлорамином Б.

Таблица 5.2 — Антибактериальная активность соединений IVа-з

№	R	МПК, мкг/мл	
		<i>St. Aureus</i> ATCC 6538P	<i>E. coli</i> ATCC 25922
1	2	3	4
IVа	H	1000	1000
IVб	4-C(CH ₃) ₃	1000	1000
IVв	2,4-(CH ₃ O) ₂	500	1000
IVг	4-F	500	500
IVд	3-NO ₂	500	1000
IVе	2-NO ₂	500	1000
IVж	3-CH ₃ O	1000	1000
IVз	4-Cl	500	1000
Диоксидин		500	31

По анализу полученных результатов можно предположить, что эффективность диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов в отношении штаммов *St. Aureus* на уровне препарата сравнения, а в отношении штамма *E. coli* менее эффективны, чем эталон.

5.2 Противогрибковая активность

Противогрибковую эффективность устанавливали с помощью метода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [11]. Были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) у исследуемых продуктов в отношении штамма: *S. Albicans* (таблица 5.3).

Учет полученных результатов производили через 18-20 часов термостатирования контрольных и опытных образцов при температуре 25 °С. Учитывали факт или отсутствие роста культуры грибка под влиянием испытуемых соединений. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол.

Исследование проводили при участии к.х.н., доцента Ворониной Э.В. и к.ф.н. Томилова М.В. на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Таблица 5.3 — Противогрибковая активность синтезированных соединений

№ соед.	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл
			<i>S.albicans</i> ATCC 885-653
1	2	3	4
Ia	H	3-F	500
Iб	H	2-NO ₂	500
Iв	2-CH ₃	2-Cl	1000
Iд	2-CH ₃	2-F	1000
Iж	2-CH ₃	4-HO-3-C ₂ H ₅ O	1000
Iз	2-CH ₃	2,5-(CH ₃ O) ₂	1000
Iю	2-CH ₃ O	2-Cl	1000
IIб	H	4-ClC ₆ H ₄	125
IIв	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	250
IIг	H	4-FC ₆ H ₄	250
IIд	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	250
IIе	H	C₅H₄N	31,25
IIж	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	125
IIз	H	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	500

Пи	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	250
Пк	2-CH ₃	H	1000
Пл	2-CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	500
Пм	2-Cl	C ₆ H ₅	500
Пн	2-Cl	2-ClC ₆ H ₄	500
По	2-Cl	3-NO ₂ C ₆ H ₄	500
Ша	H	C ₆ H ₅	н/а
Шв	H	2-ClC ₆ H ₄	1000
Флуконазол			8-32

По итогам анализа на противогрибковую активность можно заключить, что соединение П е является перспективным для дальнейшего исследования, так как его активность сравнима с эталоном. Резкое повышение противогрибковой активности соединения П е, по-видимому, объясняется наличием в его структуре пиридинового заместителя.

5.3 Противовоспалительная активность

Исследование осуществляли по оценке прироста объема воспаленной стопы крыс, путем введения флогогенного агента. Рост объема стопы, указывающий на развитие отека, оценивали онкометрически [11] до и через 4 часа после использования каррагинена.

Для исследования были выбраны соединения (Ии, Ик, Пе, Шж, Шд), выход которых составляет 70-83%. В качестве эталона сравнения служил нимесулид (таблица 5.4).

Исследование проводили при участии к.м.н., доцента Рудаковой И.П. на кафедре физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Таблица 5.4 — Противовоспалительная активность Ии, Ик, Пе, Шж, Шд

Соединение	Прирост объема стопы, %	Торможение реакции, %	P
1	2	3	4
Ии	50,3 ± 13,4	54,1	p < 0,01

Ik	43,1 ± 2,8	59,5	p < 0,01
Пе	36,8 ± 8,4	66,4	p < 0,01
Шж	22,7 ± 1,7	78,7	p < 0,01
Шд	35,7 ± 5,9	66,4	p < 0,01
Нимесулид	33,9 ± 6,8	68,1	p < 0,001
Контроль	109,5 ± 4,7	-	

p – различие достоверно по сравнению с контролем

Исследование полученных тетрагидропиримидинов (Ии, Ik, Пе, Шж, Шд) показали наличие противовоспалительной активности. Некоторые соединения обладают активностью, близкой к эталону, а соединение Шж обладает более выраженным противовоспалительным эффектом, чем препарат сравнения. Согласно полученным результатам, синтезированные ряды тетрагидропиримидинов заслуживают наработки более широкой библиотеки соединений с целью получения высокоактивных и низкотоксичных противовоспалительных агентов.

5.4 Анальгетическая активность

Анальгетическую активность определяли на белых беспородных мышах массой 22-30 г, содержащихся на обычном рационе вивария, по методике «уксусных корчей» [11].

В качестве объекта исследования выбрано наиболее перспективное соединение Пе. Эталон сравнения – метамизол натрия (таблица 5.5).

Исследование проводили при участии к.м.н., доцента Рудаковой И.П. на кафедре физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Таблица 5.5 — Анальгетическая активность соединения Пе

Соединение	Количество корчей	Уменьшение корчей, %	P
1	2	3	4
Пе	21,8 ± 9,3	28,7	> 0,05
Метамизол натрия	16,8 ± 3,5	47,7	< 0,001

Контроль	30,6 ± 2,2	-	-
----------	------------	---	---

p – различие достоверно по сравнению с контролем

Результаты исследования показали, что 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе) проявляет слабую анальгетическую активность, уступающую активности метамизола натрия.

5.5 Острая токсичность

Острую токсичность оценивали на нелинейных белых мышах обоего пола массой от 20 до 25 г. Образцы вводили внутривентриально [11].

На острую токсичность исследовали соединение Пе, которое обладает выраженной противогрибковой и противовоспалительной активностями. Исследование острой токсичности поможет определить эффективность синтезированного соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (Пе) по сравнению с препаратами применяемыми в клинической практике (флуконазол, нимесулид) (таблица 5.6).

Исследование проводили при участии к.м.н., доцента Рудаковой И.П. и Аликиной Н.В. на кафедре физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Таблица 5.6 — Острая токсичность соединения Пе, флуконазола и нимесулида

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Способ введения	Класс опасности
1	2	3	4
Пе	5640	Внутрибрюшинно	5
Флуконазол	1780	Внутрибрюшинно	4
Нимесулид	1500	Внутрибрюшинно	4

Полученный 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе) является менее токсичным соединением по сравнению с препаратами клинической практики (флуконазол, нимесулид). Таким образом, соединение Пе может стать объектом для дальнейших исследований.

ГЛАВА 6. Разработка методик оценки качества 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид

Проведенные исследования соединения *IIe* показали низкую острую токсичность и наличие противогрибковой активности в отношении *C. albicans* и противовоспалительной активностей *in vivo*, таким образом данное вещество можно рекомендовать для проведения дальнейших фармакологических исследований. Для более детальных и глубоких тестов требуется разработка методов стандартизации субстанции фармакопейного качества. При разработке методов стандартизации следует учитывать, что 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид синтезирован впервые, поэтому отсутствует стандартный образец, на основании которого можно было бы интерпретировать результаты анализа субстанции. Поэтому нашей задачей была разработка стандартного образца.

Исследование проводили при участии к.ф.н., доцента Карпенко Ю.Н. и д.ф.н., профессора Малковой Т.Л. на базе РИЦ «Фарматест».

6.1 Получение стандартизированных образцов субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид

Рабочий стандартный образец был получен трехкратной перекристаллизацией 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (схема 3.2) из 95% этанола. Подлинность стандартного образца определяется по характерным спектрам (таблица 6.1) ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и масс (рисунки 6.1-6.3). Температура плавления вещества составляет $T_{\text{пл}} = 243\text{-}245\text{ }^{\circ}\text{C}$ (капиллярный метод по ГФ XIII ч.1 ОФС.1.2.1.0011.15).

Таблица 6.1 – Данные ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектров соединения *IIe*

ЯМР ^1H , δ , м.д.	2.17 (3H, с, 4-CH ₃); 3.06 (3H, с, 3-CH ₃) 5.28 (1H, д, CH, $J_{1,6} = 1.8$ Гц); 6.91-7.56 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ N); 7.66 (1H, д, NH-1, $J_{1,6} = 1.8$ Гц); 9.68 (1H, с, NHамид).
ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	165,5; 153,2; 148,5; 147,7; 139,8; 138,9; 138,6; 133,9; 128,5; 123,6; 123,3; 119,6; 108,3; 52,07; 29,29; 16,62.
Масс-спектр, m/z	322,2; 307,2; 230,2; 202,2; 187,2; 151,0; 133,0; 93,2; 77,0; 56,2

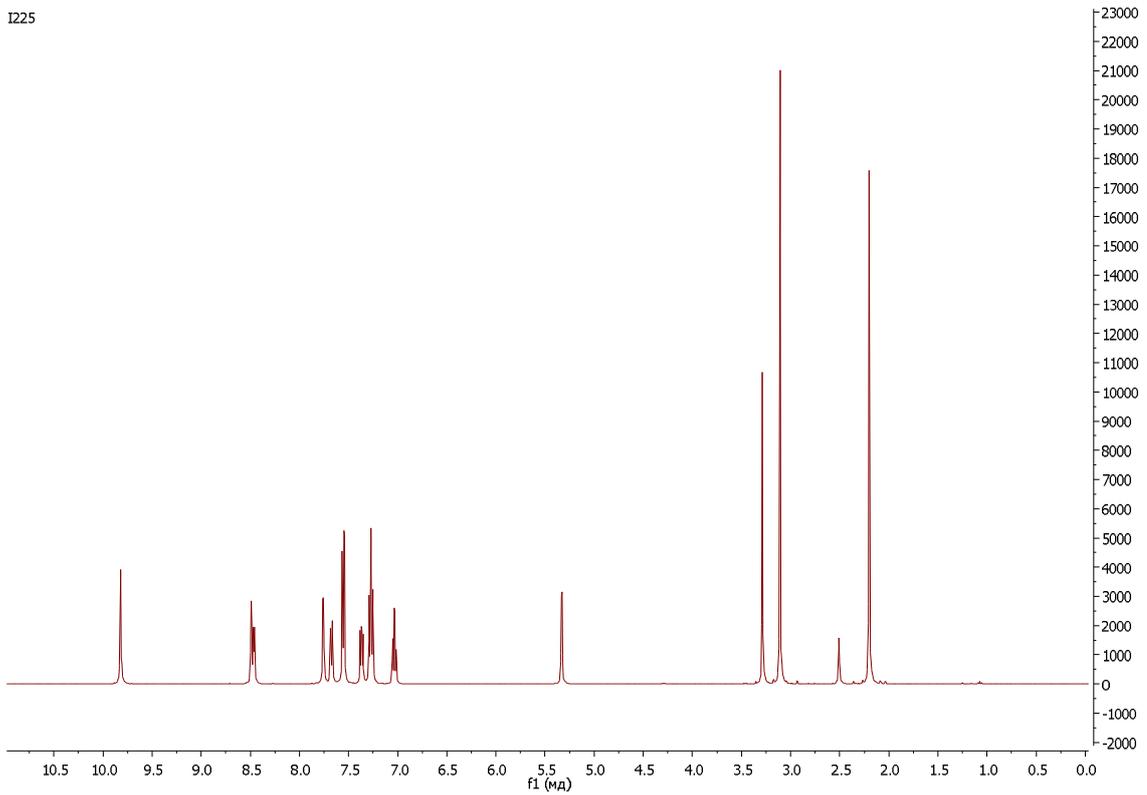


Рисунок 6.1 – спектр ЯМР ^1H субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (IIc)

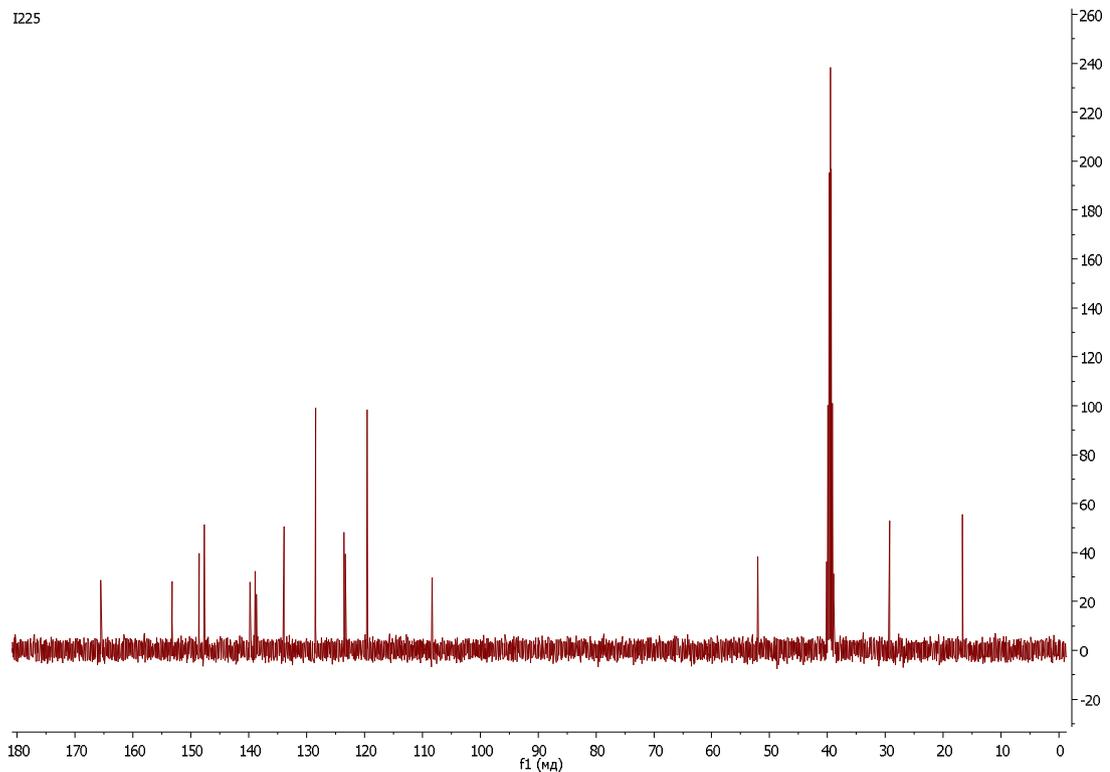


Рисунок 6.2 – спектр ЯМР ^{13}C субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (IIc)

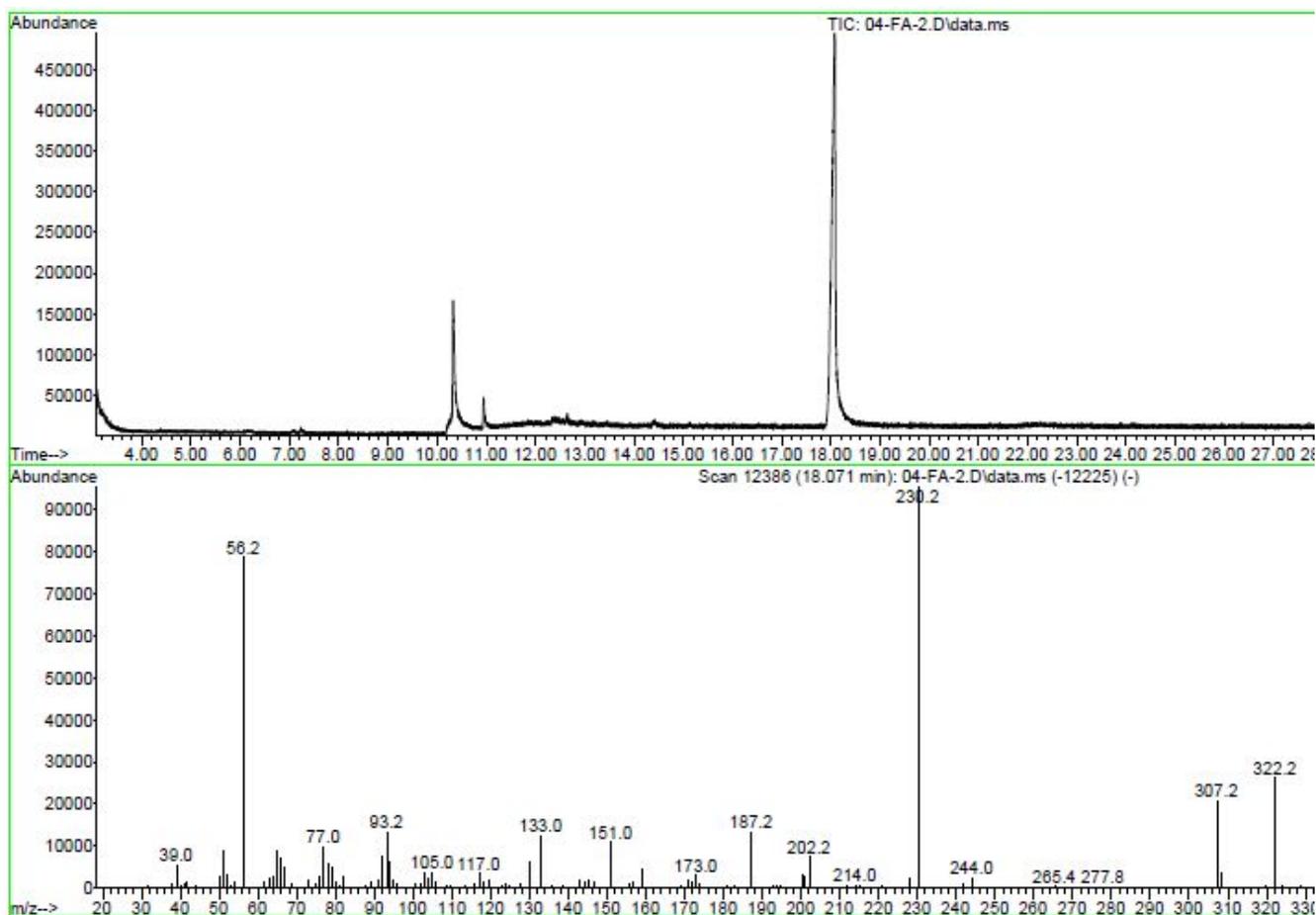


Рисунок 6.3 – масс-спектр субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (Ie)

6.2 Установление подлинности субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида

Подлинность субстанции можно устанавливать с применением спектрометрии в инфракрасной области и спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Электронные спектры растворов в этиловом спирте 95% в количестве 25 мкг/мл характеризуются наличием трех максимумов поглощения (рисунок 5.4) в диапазоне длин волн 200÷400 нм при длинах волн 208±2 нм 262±2 нм и 290±2 нм. Соотношение D_{262}/D_{290} составляет 1,20-1,24.

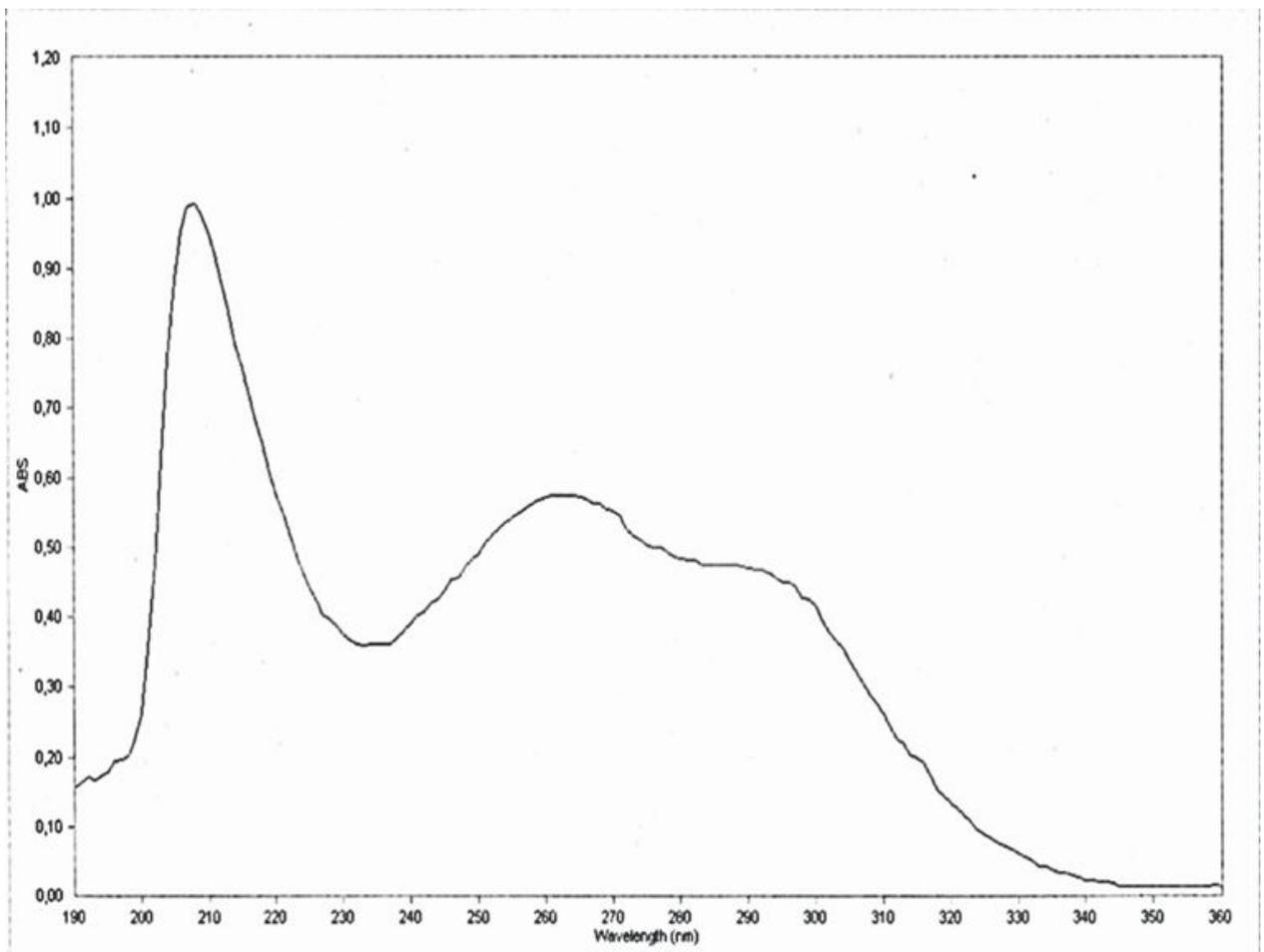


Рисунок 6.4 – УФ спектр субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (IIe)

Идентификация вещества 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (IIe) может быть проведена путем сопоставления ИК спектра вещества со спектром стандартного образца или со стандартным спектром. Сопоставление ИК спектров следует начинать с анализа характерных полос. В ИК спектрах 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (IIe) наблюдаются полосы поглощения C=C в области 1644 см^{-1} , амидной группы 1696 см^{-1} , а также NH связи при 3304 см^{-1} . Полное совпадение полос поглощения в рабочем и стандартном ИК спектрах свидетельствует об идентичности веществ (рисунок 6.5).

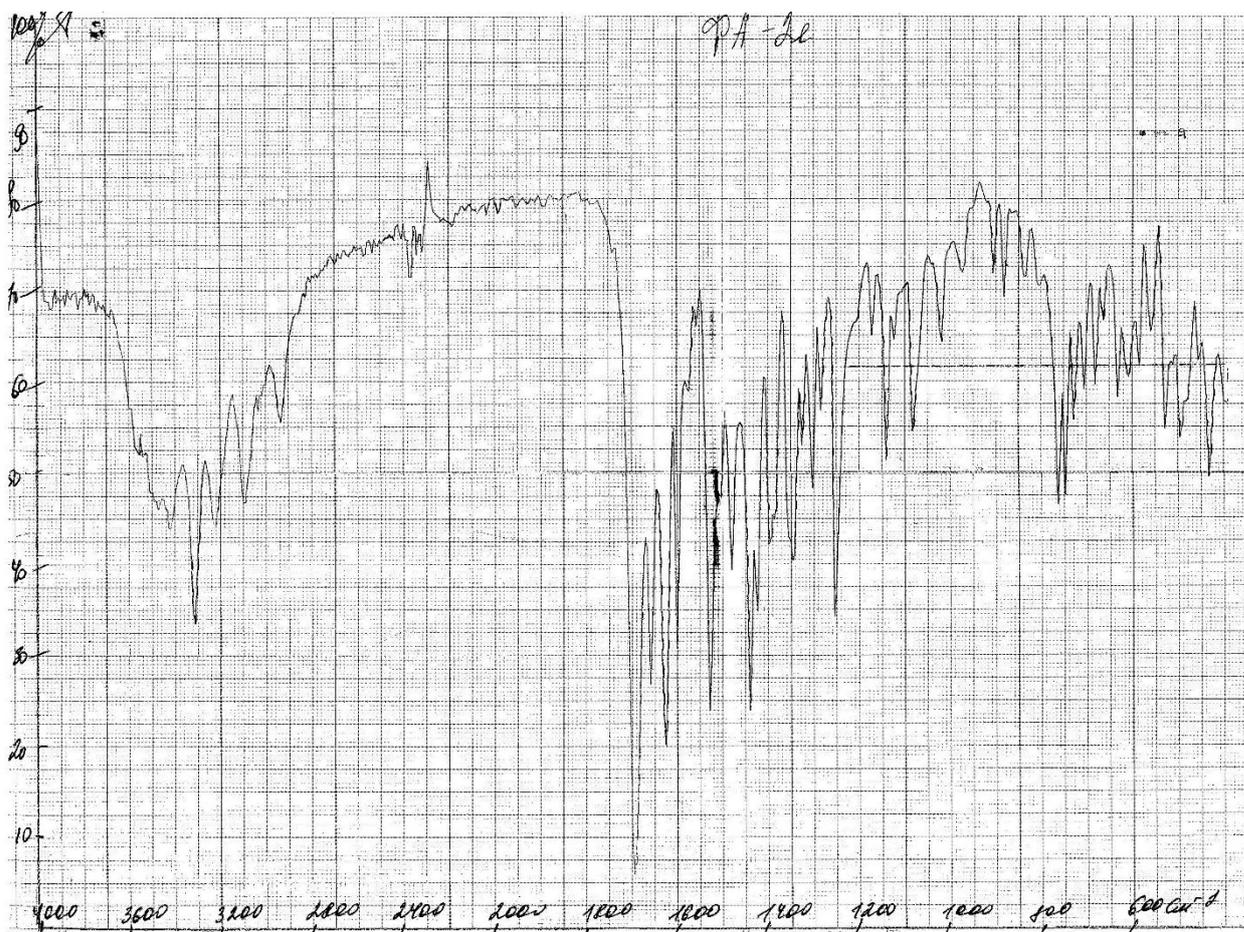
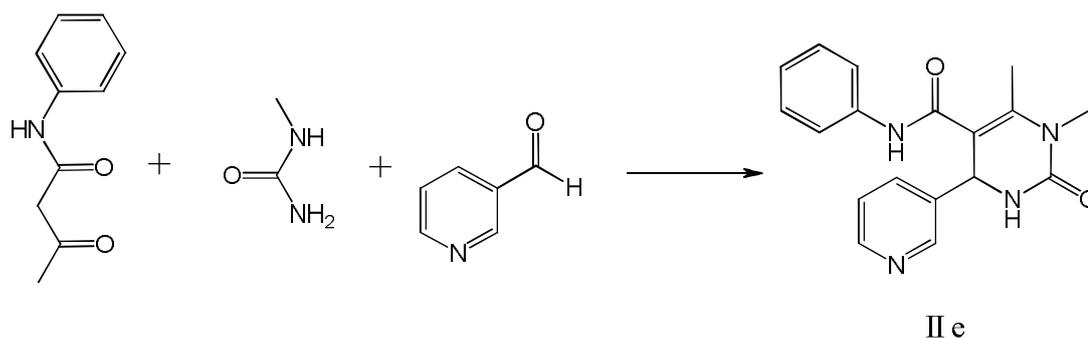


Рисунок 6.5 – ИК спектр 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропириимидин-5-карбоксамид (IIe)

6.3 Определение родственных примесей субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропириимидин-5-карбоксамид

Основными потенциальными примесями в субстанции соединения IIe являются исходные компоненты реакции: ацетоацетанилид, 3-пиридин-карбоксальдегид и N-метилмочевина (схема 6.1).

Схема 6.1



Для определения родственных примесей субстанции мы использовали метод ВЭЖХ. На этапе выбора оптимального состава подвижной фазы были апробированы элюенты на основе ацетонитрила и воды с добавлением различных модификаторов.

Были исследованы следующие элюенты:

- ацетонитрил – вода;
- ацетонитрил – фосфатный буфер (рН 3);
- ацетонитрил – фосфатный буфер (рН 7).

Для выбора оптимальных длин волн детектирования в режиме обзорного элюирования были сняты УФ спектры соединения Пе и его специфической примеси ацетоацетанилида. Установлено, что состав использованных элюентов не влияет на характер спектров исследуемых веществ. В качестве аналитических длин волн детектирования для исследуемого вещества Пе была выбрана длина волны 210 нм, для ацетоацетанилида – 242 нм (рис. 6.6, 6.7).

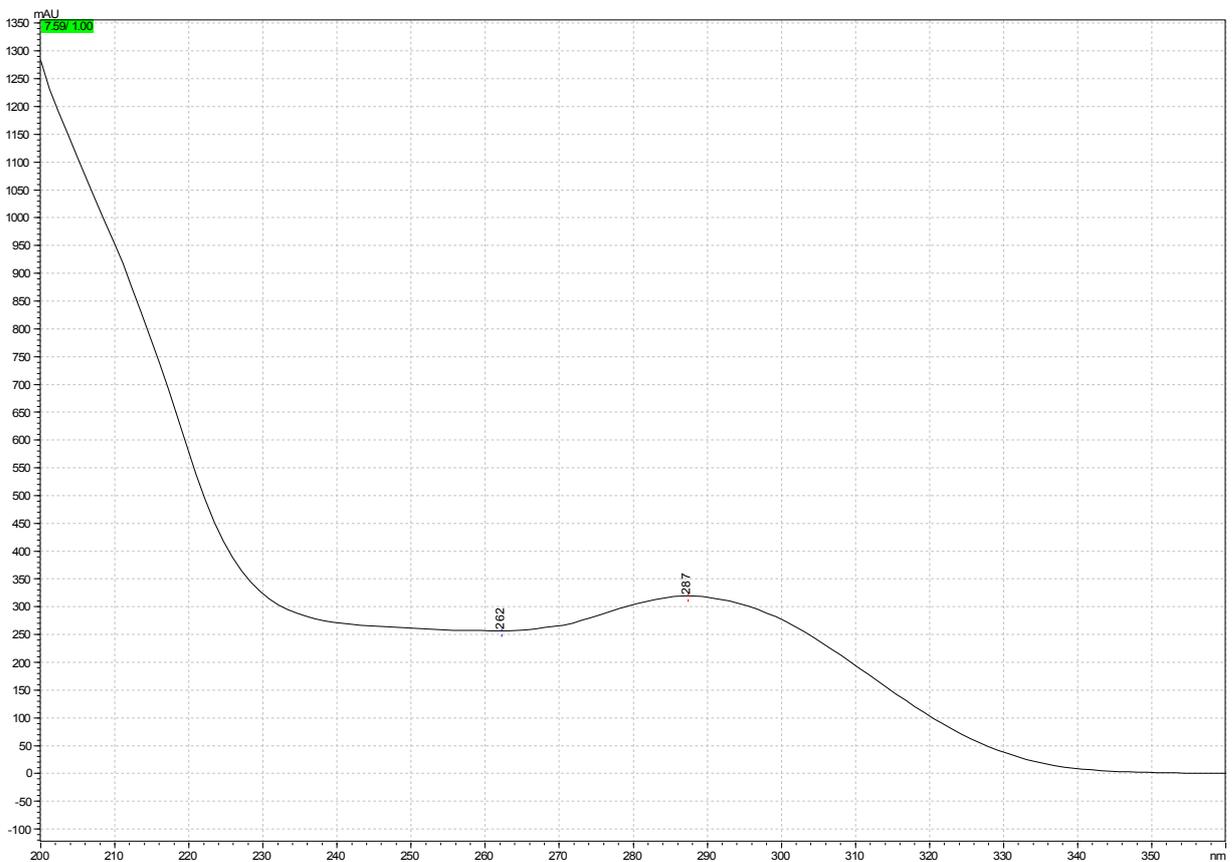


Рисунок 6.6 – УФ спектр 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе)

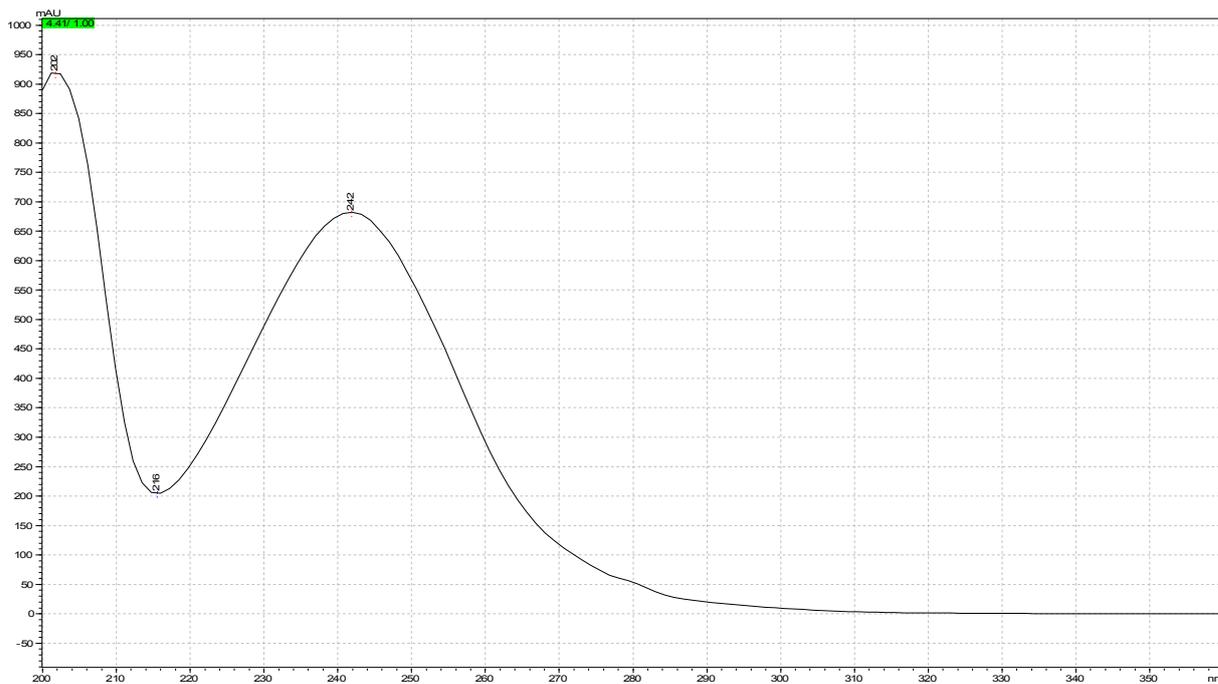


Рисунок 6.7 – УФ спектр ацетоацетанилида

Четкое разделение соединения IIe и ацетоацетанилида наблюдалось при использовании всех апробированных элюентов при соотношении компонентов 50-50 (рис. 5.8-5.10).

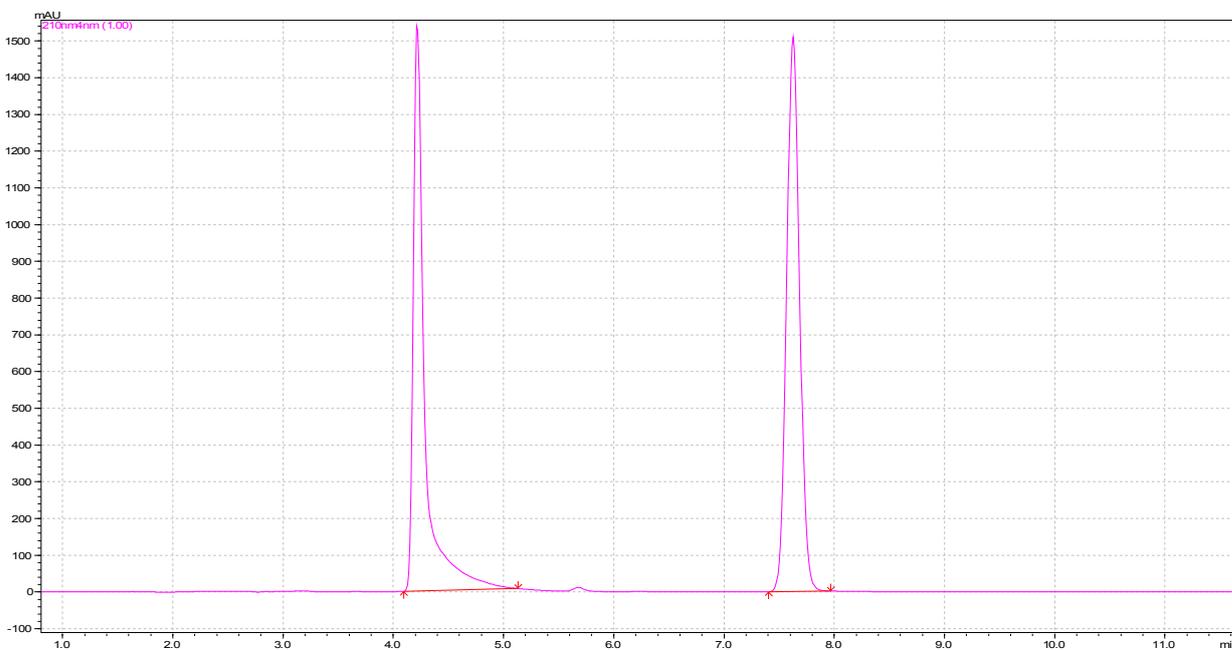


Рисунок 6.8 – Хроматограмма стандартного раствора субстанции IIe и примеси (ацетоацетанилид) (подвижная фаза: ацетонитрил – вода (50-50))

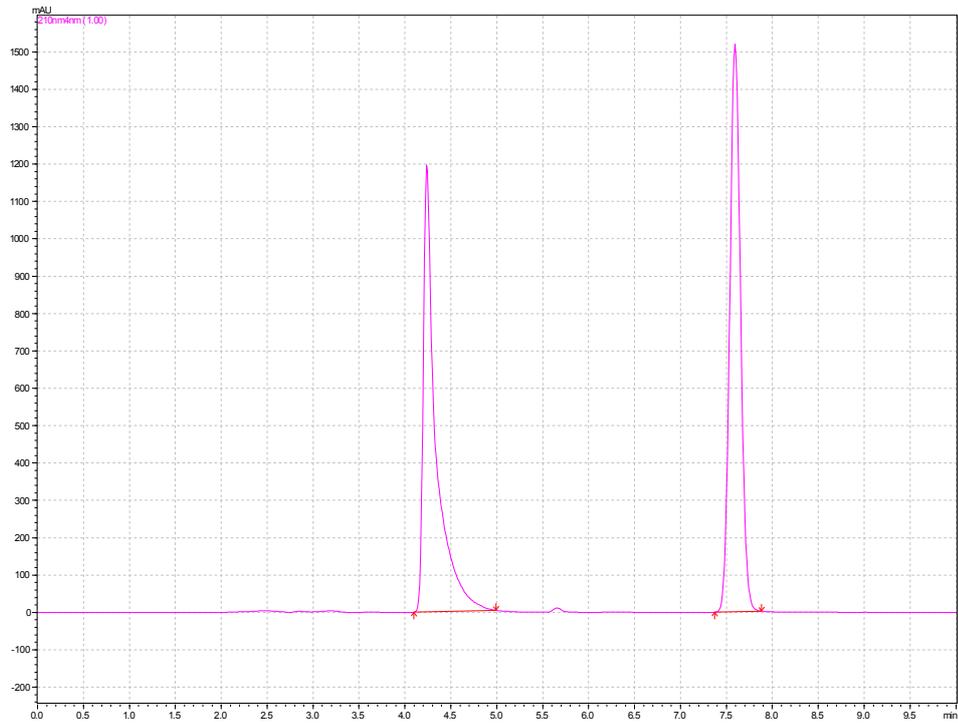


Рисунок 6.9 – Хроматограмма стандартного раствора субстанции Пе и примеси (ацетоацетанилид) (подвижная фаза: ацетонитрил – фосфатный буфер (pH 3) (50-50))

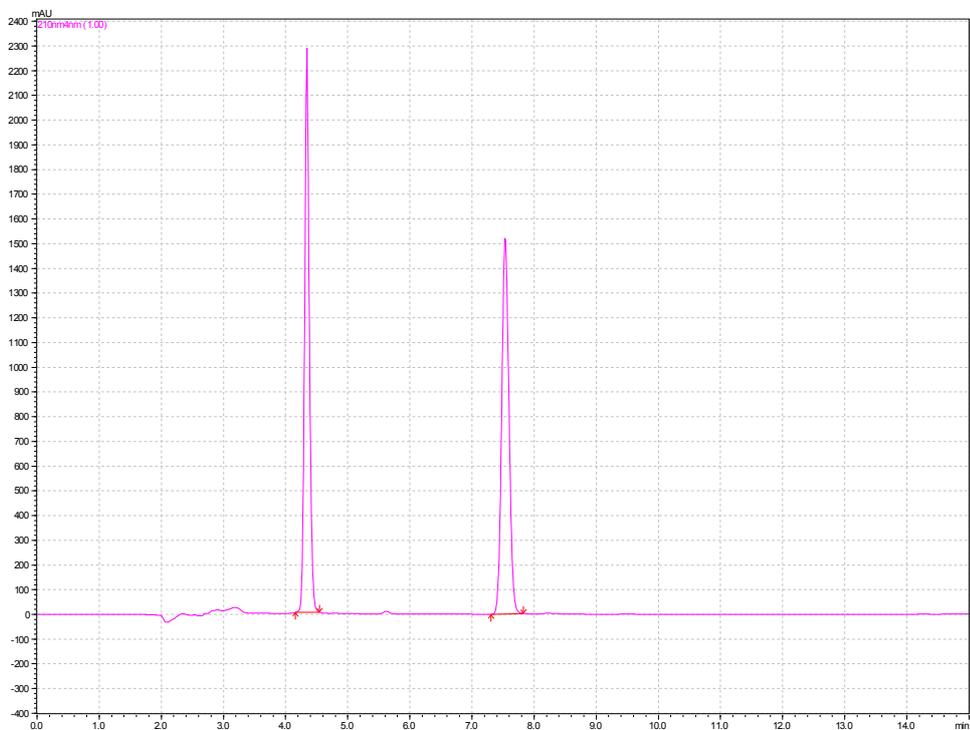


Рисунок 6.10 – Хроматограмма стандартного раствора субстанции Пе и примеси (ацетоацетанилид) (подвижная фаза: ацетонитрил – фосфатный буфер (pH 7) (50-50))

Однако при использовании в составе элюента воды и фосфатного буфера с pH 3 хроматографический пик ацетоацетанилида характеризовался затянутым задним фронтом. При переходе на фосфатный буфер с pH 7 форма пика ацетоацетанилида становилась симметричной.

Было установлено, что оптимальными для наилучшего разделения соединения Пе и его примесей являются следующие условия:

- подвижная фаза: фосфатный буфер (pH 7) – ацетонитрил (50-50);
- режим элюирования – изократический;
- температура термостата колонки – 40 °С;
- скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин.
- длина волны детектирования – 210 нм (для Пе), 242 нм (для ацетоацетанилида).

Наблюдается четкое разделение примесей (ацетоацетанилида и двух неидентифицированных примесей) в субстанции Пе (рис. 6.11).

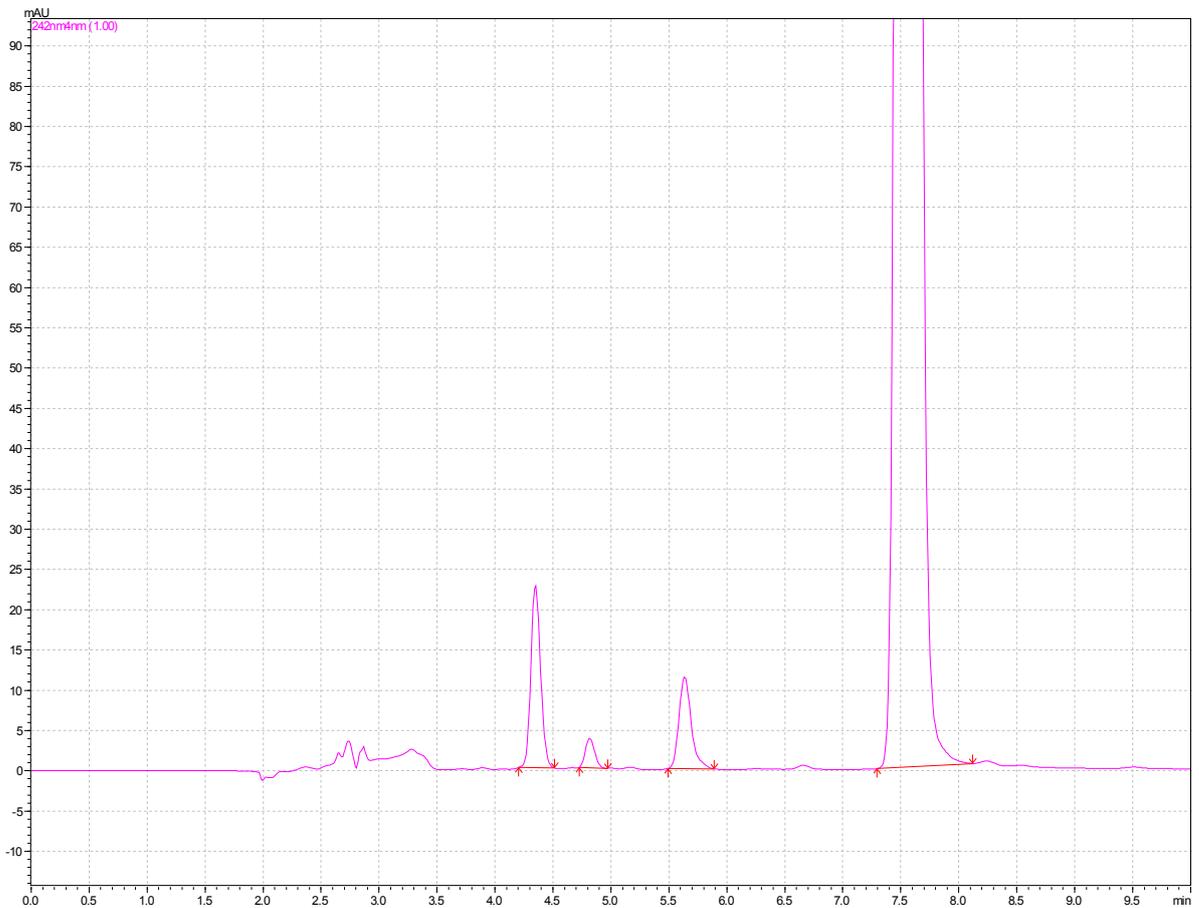


Рисунок 6.11 – Хроматограмма раствора субстанции Пе

Хроматографические параметры разделенных веществ, которые соответствуют критериям приемлемости, представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Хроматографические параметры веществ

Соединение	Время удерживания, мин.	Коэффициент разделения	Коэффициент асимметрии пика	Воспроизводимость инъекций
1	2	3	4	5
Ацетоацетанилид	4,34	0	1,18	0,36
Неидентифицированная примесь	4,82	2,77	1,20	0,29
Неидентифицированная примесь	5,61	4,38	1,28	0,98
IIe	7,55	8,85	1.10	1,06
		Критерии приемлемости		
		Более 2	0,75 – 2,5	Менее 5

Анализ «холостой» хроматограммы (растворителя образца) показал отсутствие мешающих посторонних пиков на месте выхода соединения II e и его примесей.

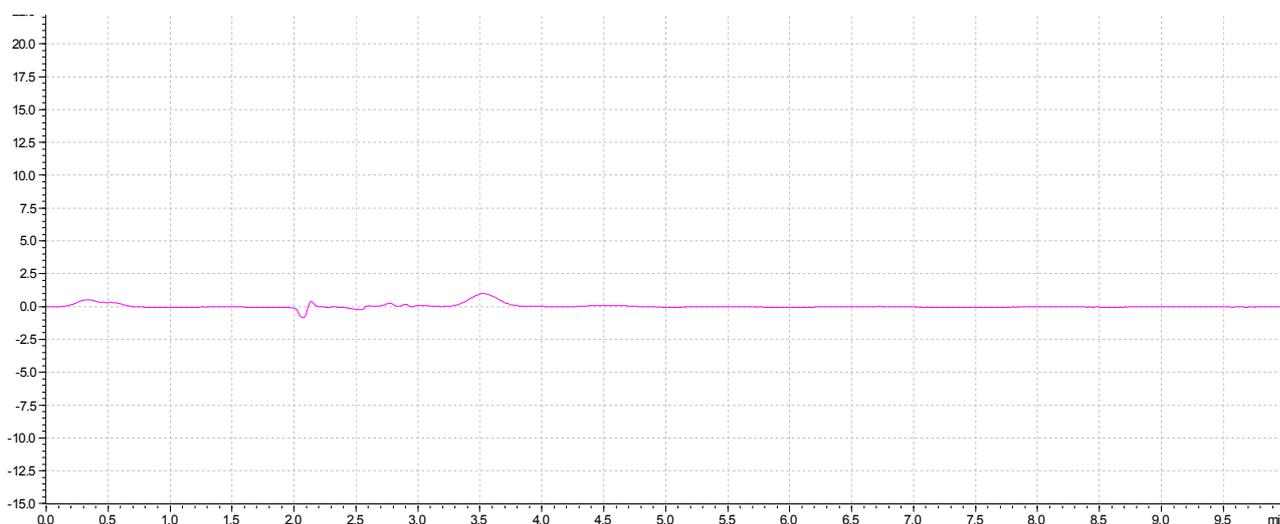


Рисунок 6.12 – Хроматограмма растворителя (холостой опыт)

Данные условия были положены в основу методики количественного определения примеси ацетоацетанилида в субстанции IIe.

Методика определения примесей: 0,050 г Субстанции IIe помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 50 мл метанола, доводят объем

колбы метанолом до метки и перемешивают. Концентрация субстанции Пе в анализируемом растворе составляет 0,001 г/мл (1000 мкг/мл). Раствор хроматографируют не менее 3 раз.

Линейность методики определяли на шести уровнях концентраций ацетоацетанилида: 0,025; 0,050; 0,1; 0,125; 0,25; 0,5 % от содержания в основном веществе – субстанции Пе. Каждый из полученных растворов хроматографировали в разработанных условиях не менее 3 раз. Рассчитывали среднее значение площадей пиков и строили кривую зависимости площади пика от концентрации вещества в растворе (табл. 6.3, рис. 6.13).

Таблица 6.3 – Значение площадей пиков при определенной концентрации ацетоацетанилида

Уровень концентрации, %	Площадь хроматографического пика
1	2
0,025	31591
0,05	63352
0,1	127622
0,125	160490
0,25	320617
0,5	638280

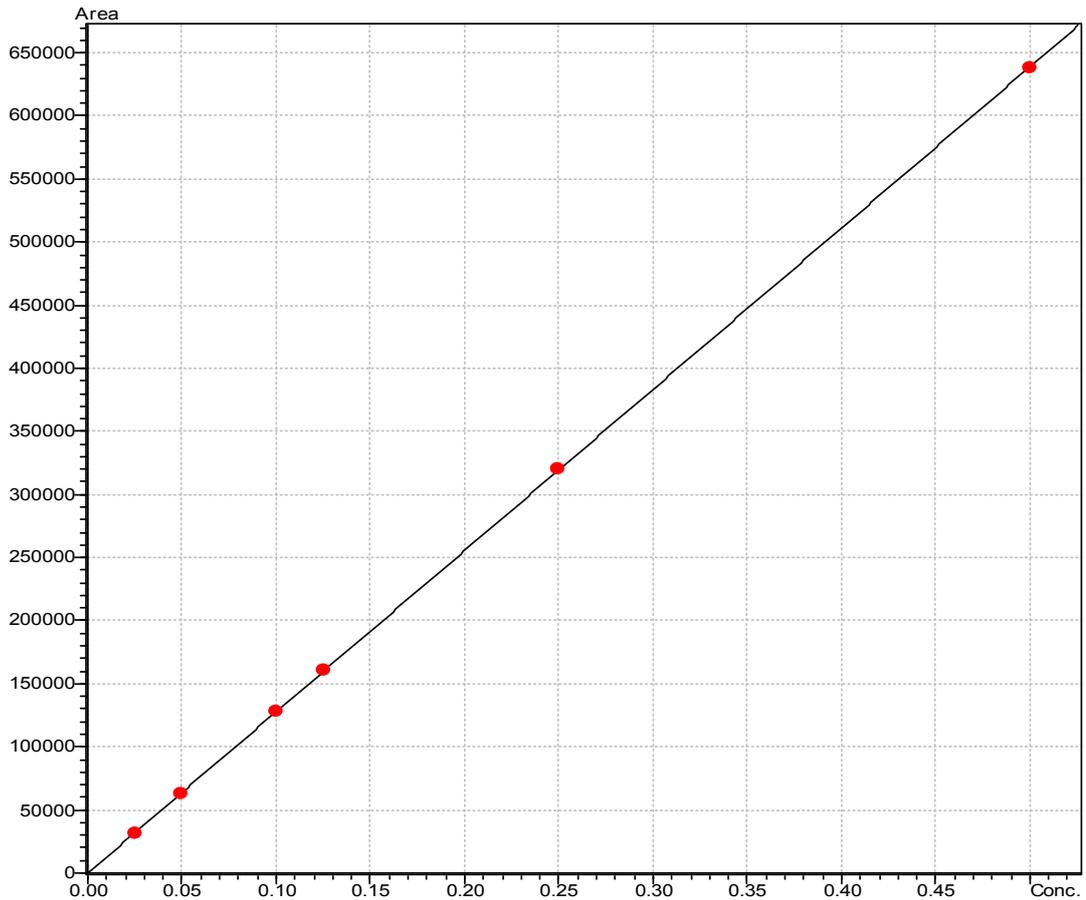


Рисунок 6.13 – Калибровочный график количественного определения примеси ацетоацетанилида в субстанции Пе

Уравнение графика имеет вид $S = 1277876 \times C$, коэффициент корреляции составил 0.9999893.

Правильность и прецизионность (сходимость) методики оценивали на модельных растворах с содержанием ацетоацетанилида на уровне 0,05%; 0,1%; 0,25% от концентрации соединения Пе. Данные о валидационной оценке методики представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Оценка сходимости и правильности методики количественного определения ацетоацетанилида методом ВЭЖХ

Содержание примеси в модельной смеси, мкг/мл	Найденное содержание, мкг/мл	Открываемость, R %	Метрологические характеристики (n=6)			
			R _{ср.} , %	SD	RSD	ΔR _{ср.} , %
1	2	3	4	5	6	7
0,5 (0,05%)	0,42; 0,51; 0,46;	84; 102; 92;	94,67	8,36	8,83	8,77

	0,48; 0,53; 0,44	96; 106; 88				
1 (0,1%)	1,05; 0,95; 0,89; 0,91; 1,12; 0,94	105; 95; 89; 91; 112; 94	97,67	8,94	9,15	9,38
2,5 (0,25%)	2,40; 2,57; 2,31; 2,49; 2,58; 2,29	96,0; 102,8; 92,4; 99,6; 103,2; 91,6	97,60	5,06	5,18	5,22

Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 10%, что свидетельствует об удовлетворительной сходимости. Границы открываемости не выходят за пределы 75 – 125%, рекомендованные при определении примесей с содержанием до 1%.

6.4. Количественное определение субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе)

Для количественного определения нами были рассмотрены: высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрофотометрический методы.

Высокоэффективная жидкостная хроматография

Предложенные хроматографические условия, описанные для количественного определения примесей также могут быть использованы и для количественного определения субстанции Пе в его лекарственных формах.

Приготовление испытуемого раствора: 0,050 г субстанции Пе помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл метанола, доводят объем колбы метанолом до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем колбы подвижной фазой и перемешивают.

Приготовление стандартного раствора: 0,050 г стандартного образца Пе (раздел 6.1.) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл метанола, доводят объем колбы метанолом до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем колбы подвижной фазой и перемешивают.

Для установления линейности отклика (площади хроматографического пика) от концентрации вещества были приготовлены стандартные растворы 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид в диапазоне концентраций от 10 до 350 мкг/мл. Каждый из полученных растворов хроматографировали в разработанных условиях не менее 3 раз. Рассчитывали среднее значение площадей пиков и строили кривую зависимости площади пика от концентрации вещества в растворе (табл. 6.5, рис. 6.14).

Таблица 6.5 – Значение площадей пиков при определенной концентрации соединения IIe

Уровень концентрации, мкг/мл	Площадь хроматографического пика
1	2
10	482175
20	978270
50	2568415
100	5081683
150	7597912
200	10198172
250	12713094
350	18629259

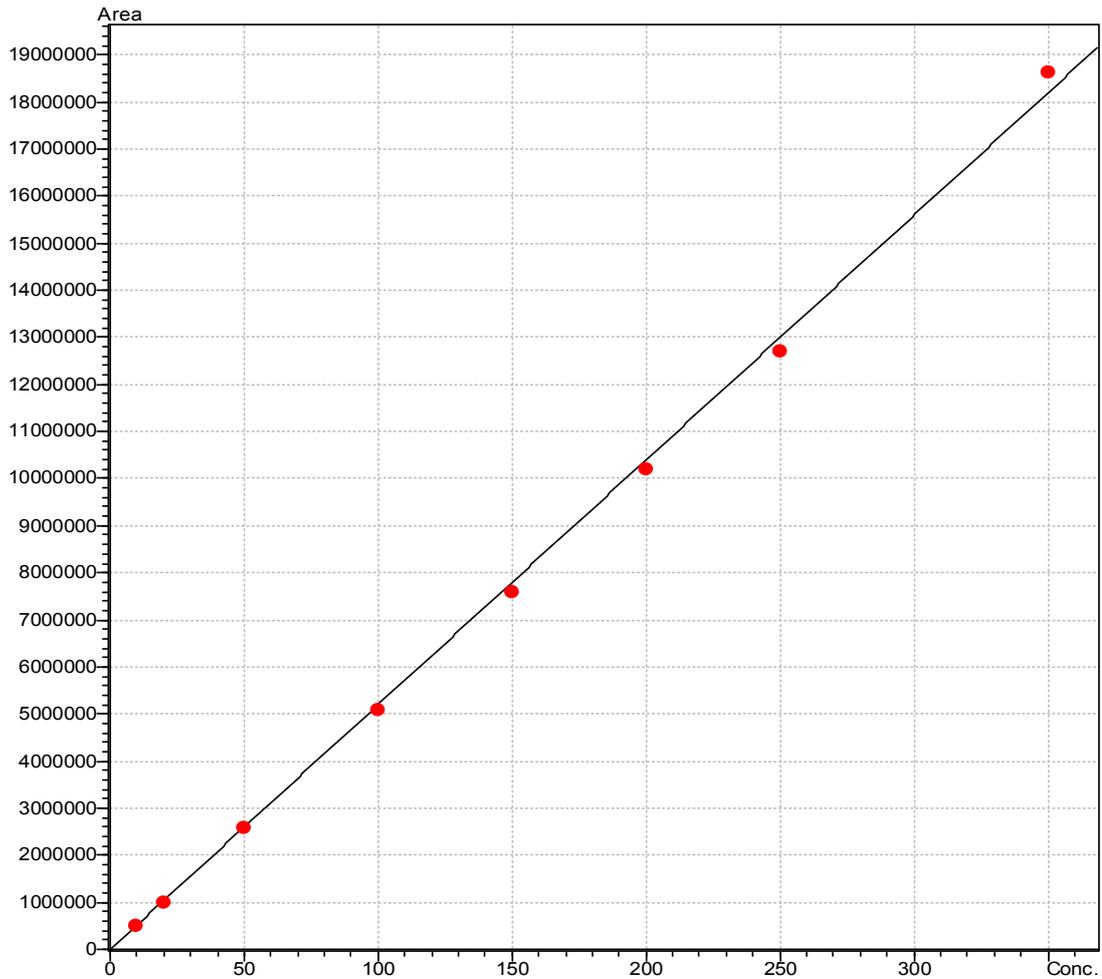


Рисунок 6.14 – Калибровочный график количественного определения Пе

Уравнение графика имеет вид $S = 51972.41 \times C$, коэффициент корреляции составил 0.9989500.

Правильность и прецизионность (сходимость) методики оценивали на модельных растворах с содержанием стандартного образца на уровне 80%; 100%; 120 %. Данные о валидационной оценке методики представлены в таблице 6.6.

Таблица 6.6 – Оценка сходимости и правильности методики количественного определения субстанции Пе методом ВЭЖХ

Содержание в модельной смеси, мкг/мл	Найденное содержание, мкг/мл	Открываемость, R %	Метрологические характеристики (n=6)			
			Rcp., %	SD	RSD	ΔR_{cp} , %
1	2	3	4	5	6	7
160 (80 %)	159; 162; 158; 159;	99,38; 101,25; 98,75; 99,38;	99,90	0,92	0,92	0,97

	161; 160	100,63; 100,00				
200 (100 %)	198; 201; 199; 202; 198; 201	99,0; 100,5; 99,5; 101,0; 99,0; 100,5	99,92	0,86	0,86	0,90
240 (120 %)	239; 238; 238; 242; 239; 241	99,58; 99,17; 99,17; 100,83; 99,58; 100,42	99,79	0,68	0,68	0,71

Установлено, что результаты количественного определения при использовании разработанной методики хорошо воспроизводимы в условиях повторяемости (RSD менее 1%). Границы открываемости с учетом доверительных интервалов не выходят за пределы 99,0 – 101,0%, что свидетельствует об отсутствии значимой систематической ошибки.

Спектрофотометрия в УФ области спектра

Количественное определение проводили по удельному показателю поглощения найденному в субстанции 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе), полученной трехкратной перекристаллизацией из этанола до постоянной температуры плавления и оптической плотности раствора.

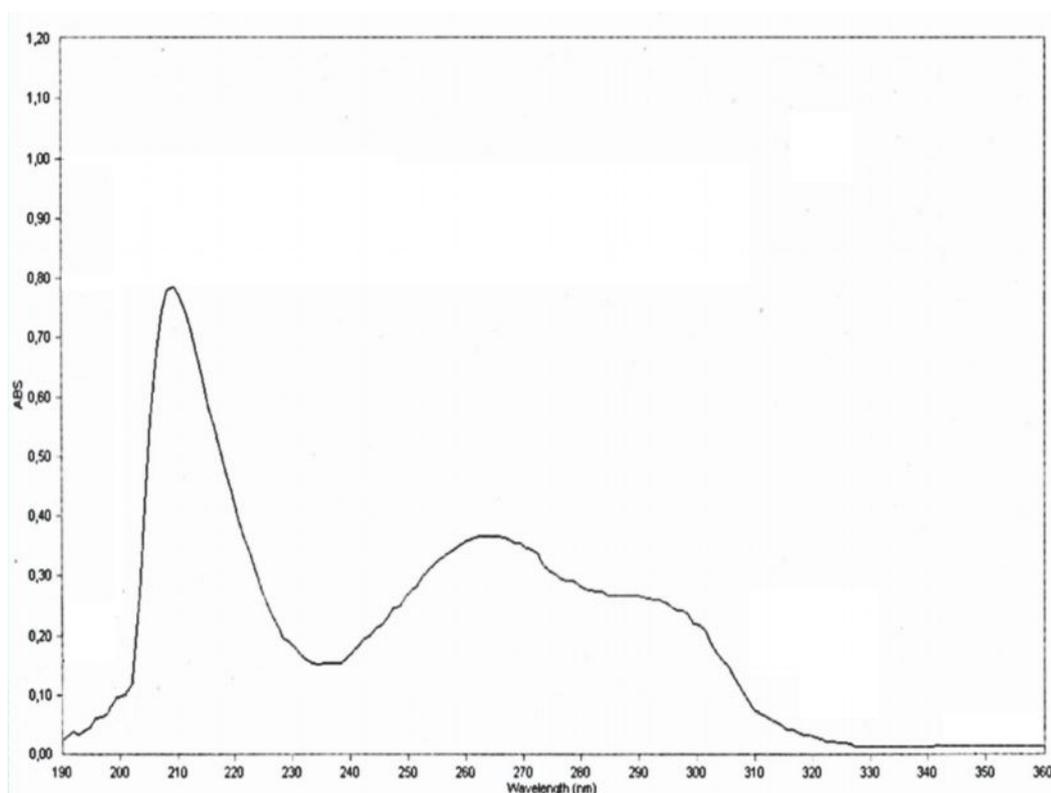


Рис 6.15 – УФ-спектр субстанции Пе в концентрации 20 мкг/мл

Приготовление испытуемого раствора: 0,08 г субстанции Пе помещают в колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 95% спирта этилового, доводят объем колбы 95% спиртом этиловым до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр отбрасывая первые порции фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95% спирта этилового до метки и перемешивают.

Электронный спектр раствора в этиловом спирте 95% в количестве 20 мкг/мл характеризуются наличием трех максимумов поглощения (рис. 6.16) в диапазоне длин волн 200÷400 нм при длинах волн 208 ± 2 нм 262 ± 2 нм и 290 ± 2 нм. При длине волны 208 ± 2 нм определили оптическую плотность полученного раствора субстанции Пе, $D=0,792$.

Линейность методики определяли в диапазоне концентраций субстанции Пе: 12; 14; 16; 18; 20; 22 мкг/мл. Строили кривую зависимости оптической плотности от концентрации вещества в растворе (рис. 6.16).

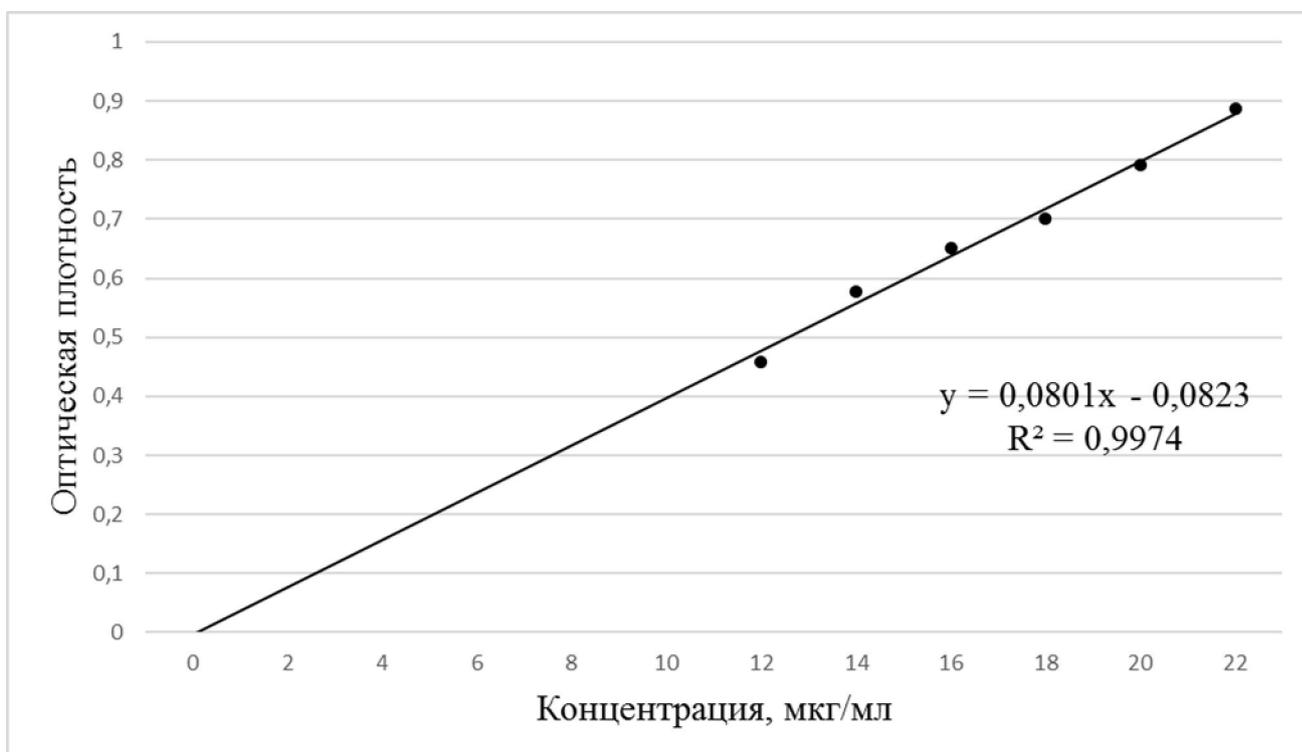


Рис 6.16 – Калибровочный график количественного определения соединения Пе

Правильность и прецизионность (сходимость) методики оценивали на модельных растворах с содержанием стандартного образца на уровне 80%; 100%; 120 %. Данные о валидационной оценке методики представлены в таблице 6.7.

Таблица 6.7 – Оценка сходимости и правильности методики количественного определения субстанции Пе методом спектрофотометрии в УФ области

Содержание в модельной смеси, мкг/мл	Найденное содержание, мкг/мл	Открываемость, R %	Метрологические характеристики (n=6)			
			R ср., %	SD	RSD	ΔR ср, %
1	2	3	4	5	6	7
64 (80%)	63,75; 62,91; 63,56; 64,32; 64,49; 63,84	99,61; 98,30; 99,32; 100,5; 100,77; 99,75	99,71	0,89	0,89	0,93
80 (100%)	80,88; 79,91; 79,64; 79,22; 79,19; 80,54	101,1; 99,89; 99,55; 99,1; 98,99; 100,68	99,88	0,87	0,87	0,91
96 (120%)	95,11; 96,79; 96,38; 94,97; 95,41; 96,54	99,08; 100,83; 100,4; 98,93; 99,39; 100,57	99,87	0,83	0,83	0,87

Установлено, что результаты количественного определения при использовании разработанной методики хорошо воспроизводимы в условиях повторяемости (RSD менее 1%). Границы открываемости с учетом доверительных интервалов не выходят за пределы 99,0 – 101,0%, что свидетельствует об отсутствии значимой систематической ошибки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что взаимодействие замещенных ацетоацетанилидов, со смесью ароматических альдегидов и мочевины приводит к N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидам.
2. В результате замены мочевины на N-метилмочевину в трехкомпонентной реакции Биджинелли образуются N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.
3. При введении дициандиамида как аналога мочевины в конденсацию Биджинелли конечным продуктом являются N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.
4. При использовании натриевой соли диэтилоксалилацетата как β -дикарбонильного компонента в реакции Биджинелли были получены известные диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилаты и изучена их антибактериальная активность.
5. При использовании гуанидина и N-аминогуанидина вместо мочевины в реакции Биджинелли образуются производные 2-циклогексен-1,3-дикарбоксамида.
6. Рекомендуется устанавливать подлинность 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида методами: ИК спектроскопией и УФ спектрофотометрией, количественное определение и определение родственных примесей следует проводить методом ВЭЖХ.
7. Проведен фармакологический скрининг полученных соединений на наличие антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической активности и острой токсичности. Выявлены закономерности биологической активности от строения соединений.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Соединение 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (Ic) рекомендуется для углубленных исследований с целью дальнейшего изучения в качестве противогрибкового и противовоспалительного средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алкилирование тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом / А. К. Ширяев, Н. Г. Колесникова, Н. М. Кузнецова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1812-1817.
2. Вдовина, С. В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С. В. Вдовина, В. А. Мамедов // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, вып. 12. – С. 1091-1128.
3. Гейн, В. Л. Синтез диарилзамещенных 3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева // Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83, № 4. – С. 701-702.
4. Гейн, В. Л. Синтез и строение N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, вып. 2. – С. 336-339.
5. Гейн, В. Л. Синтез метил-7-арил-6-циннамоил-4,7-дигидротетразоло[1,5a]пиримидин-5-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 1. – С. 160-162.
6. Гейн, В. Л. Синтез n,7-диарил-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаравева, М. И. Вахрин // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, Вып. 1. – С. 86-89.
7. Замараева, Т. М. Реакция Биджинелли в ряду амидов ацетилуксусной кислоты : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Замараева Татьяна Михайловна. – Пермь, 2010. – 108 с.
8. Курбанова, М. М. Синтез производных пиримидинов на основе трет-бутил карбамида / М. М. Курбанова // Журн. органич. химии. – 2008. – Т. 44, Вып.10. – С. 1583-1584.
9. Курмач, М. Н. 2-ацилтиоацетамиды в реакции Биджинелли / М. Н. Курмач, А. Б. Рябицкий, В. Н. Брицун // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – Т. 49, № 12. – С. 1910-1916.
10. Образование 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов в реакции ацетоацетанилида с ароматическими альдегидами,

катализируемой смесью ариламина и йода / В. Л. Гейн, А. Н. Янкин, Н. В. Носова [и др.] // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, № 1. – С. 63-67.

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : монография / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятыян, А. Н. Васильева [и др.] – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

12. Синтез 7-арил-*n*-метил(*n,n*-диэтил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. В. Носова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2012. – Т. 48, вып. 3. – С. 422-425.

13. Синтез алкил 5-арил-7-метил-1,5-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов / В. Л. Гейн, И. Н. Владимиров, О. В. Федорова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2010. – Т. 46, вып. 5. – С. 707-712.

14. Синтез диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Е. С. Волкова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, вып. 5. – С. 740-743.

15. Синтез и антиоксидантная активность амидов 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот / О. В. Кушнир, О. Н. Волощук, Р. И. Ефтеньева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 4. – С. 25-27.

16. Синтез и противогрибковая активность в отношении Штамма *Candida albicans* 6-арил-3,4-диметил-*N*-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / Т. М. Замараева, Т. Ф. Одегова, А. Ю. Федотов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 8. – С. 16-17.

17. Синтез и противомикробная активность 6-арил-3,4-диметил-*N*-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / Т. М. Замараева, Т. Ф. Одегова, А. Ю. Федотов [и др.] // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, № 10. – С. 1672-1675.

18. Синтез и противомикробная активность диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов / А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева, Е. С. Волкова [и др.] // Вестник ПГФА. – 2017. – № 19. – С. 138-140.

19. Синтез и противомикробная активность N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева [и др.] // Хим.-фарм. Журн. – 2012. – Т. 46, № 12. – С. 24-26.
20. Синтез и противомикробная активность n,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, И. В. Холкин, Т. М. Замараева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2012. – Т. 46, № 2. – С. 49-51.
21. Синтез и противомикробная активность n,7-диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Курбатова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, № 7. – С. 27-29.
22. Синтез метиловых эфиров 6-арил-5-ароил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновых кислот / В. Л. Гейн, И. В. Крылова, Е. П. Цыплякова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – Т. 60, № 7. – С. 1046-1049.
23. Синтез, строение и изучение противомикробной активности N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. Ю. Федотов [и др.] // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, № 6. – С. 1794-1798.
24. Синтез N,6-диарил-2-имино-4-метил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова [и др.] // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, № 6. – С. 1046-1049.
25. Синтез n,n-диметил(диэтил)-7-арил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Зорина [и др.] // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 6. – С. 954-955.
26. Трёхкомпонентный синтез n,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Курбатова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – Т. 46, № 7. – С. 1058-1061.

27. Acyl pyruvates as synthons in the Biginelli reaction / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. A. Bondarenko [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 32. – P. 4229-4232.
28. Ahmed, N. TaBr₅-catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones under solvent-free conditions / N. Ahmed, J. E. van Lier // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 31. – P. 5407- 5409.
29. Akhaja, T. N. 1,3-dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, Synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study / T. N. Akhaja, J. P. Raval // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, № 11. – P. 5573-5579.
30. A mechanistic investigation of Biginelli reaction under base catalysis / M. K. Raj, H. S. Prakash Rao, S. G. Manjunatha [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 28. – P. 3605-3609.
31. An efficient, high yield protocol for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by iodine / R. S. Bhosale, S. V. Bhosale, S. V. Bhosale [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 49. – P. 9111-9113.
32. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by thiamine hydrochloride in water under ultrasound irradiation / P. G. Mandhane, R. S. Joshi, D. R. Nagargoje [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 23. – P. 3138- 3140.
33. A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability / J. Kim, T. Ok, C. Park [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 7. – P. 2522-2526.
34. A novel combination of (diacetoxyiodo)benzene and tert butylhydroperoxide for the facile oxidative dehydrogenation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / N. N. Karade, S. V. Gampawar, J. M. Kondre [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 47. – P. 6698-6700.
35. Antihypertensive activity of newer 1,4-dihydro-5-pyrimidine carboxamides: Synthesis and pharmacological evaluation / O. Alam, S.A. Khan, N. Siddiqui [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 5113-5119.
36. Chitra, S. Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)thione: an improved

- high yielding protocol for the Biginelli reaction / S. Chitra, K. Pandiarajan // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 19. – P. 2222-2224.
37. Chitra, S. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl 5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones / S. Chitra, D. Devanathan, K. Pandiarajan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 367-371.
38. Cyanamide : a convenient building block to synthesize 4-aryl-2-cyanoimino 3,4-dihydro-1H-pyrimidine systems via a multicomponent reaction / R. Hulme, O. D. P. Zamora, E. J. Mota [et al.] // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 15. – P. 3372-3380.
39. Danel, K. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones / K. Danel, E. B. Pedersen, C. Nielsen // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, № 2. – P. 191-198.
40. Dichloroacetyla roylmethanes as two-carbon synthones in the biginelli reaction / V. A. Mamedov, L. V. Mustakimova, A. T. Gubaidullin [et al.] // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2006. – Vol. 42, № 9. – P. 1229-1232.
41. Dihydropyrimidin-(2H)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents / H. A. Stefani, C. B. Oliveira, R. B. Almeida [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 513-518.
42. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. Basic 3-substituted-4-aryl 1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents / G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 17. – P. 3254-3263.
43. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as KV1.5 potassium channel antagonists / J. Lloyd, H. J. Finlay, K. Atwal [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 18. – P. 5469-5473.
44. Dihydropyrazolopyrimidine Inhibitors of KV1.5 (IKur) / W. Vaccaro, T. Huynh, J. Lloyd [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 24. – P. 6381-6385.
45. Dzvinchuk, I. B. 2-acylmethyl-1h-benzimidozoles in the biginelli reaction / I. B. Dzvinchuk, T. V. Makitruk, M. O. Lozinskii // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2003. – Vol. 39, № 4. – P. 455-460.

46. Dzvinchuk, I. B. 2-phenacylbenzothiazole in the biginelli reaction / I. B. Dzvinchuk, T. V. Makitruk, M. O. Lozinskii // Chem. of Heterocyclic Comp. – 2002. – Vol. 38, № 8. – P. 1000-1007.
47. Efficient synthesis of antifungal pyrimidines via palladium catalyzed Suzuki/Sonogashira cross-coupling reaction from Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / A. R. Gholap, K. S. Toti, F. Shirazi [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, № 44, – P. 10214-10223.
48. Efficient synthesis of pyrimidinone derivatives by ytterbium chloride catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions / H. Zhang, Z. Zhou, Z. Yao [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, № 14. – P. 1622-1624.
49. Element-substituted propynals in the biginelli reaction / V. V. Novokshonov, I. A. Novokshonova, I. A. Ushakov [et al.] // Chem. of Heterocyclic Comp. – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 1492-1494.
50. Garima, V. P. Biginelli reaction starting directly from alcohols / V. P. Garima, Srivastava, L. S. Yadav // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 49. – P. 6436-6438.
51. Glasnov, T. N. Integration of high speed microwave chemistry and a statistical «design of experiment» approach for synthesis of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol / T. N. Glasnov, H. Tye, C. O. Kappe // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, № 9. – P. 2035-2041.
52. Gulten, S. Magnesium Bromide and Magnesium Chloride Hexahydrate Catalyzed One-Pot Reaction Synthesis of Dihydropyrimidines *via* Biginelli Reaction under Solvent-Free Conditions / S. Gulten // J. Heterocyclic Chem. – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 391-395.
53. Hassani, Z. An efficient one-pot synthesis of octahydroquinazoline derivatives using catalytic amount of H₂SO₄ in water / Z. Hassani, M. R. Islami, M. Kalantari // Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, № 17. – P. 4479-4482.
54. Ibrahim, D. A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyrimidine derivatives as CDK2 inhibitors / D. A. Ibrahim, A. M. El-Metwally // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 1158-1166.

55. Ismaili, L. Synthesis and antioxidant activity evaluation of new hexahydropyrimido [5,4-c]quinoline-2,5-diones and 2-thioxohexahydropyrimido [5,4-c]quinoline-5-ones obtained by Biginelli reaction in two steps / L. Ismaili, A. Nadaradjane, L. Nicod // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 1270 – 1275.
56. Jenner, G. Effect of high pressure on Biginelli reactions. Steric hindrance and mechanistic considerations / G. Jenner // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 32. – P. 6195- 6198.
57. Kappe, C. O. 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C.O. Kappe // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, № 32. – P. 6937-6963.
58. Kappe, C. O. The Biginelli Reaction / C. O. Kappe // *Multicomponent Reactions.* – 2005. – P. 95-120.
59. Kolosova, M. A. 3-n-acylation of 5-ethoxycarbonyl-6methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one / M. A. Kolosova, V. D. Orlova // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 260-261.
60. Kolosova, M. A. 5-thiazolyl derivatives of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidine-2(1h)-ones / M. A. Kolosova, V. D. Orlova // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2008. – Vol. 44, № 11. – P. 1418-1420.
61. Kulakov, I. V. Intramolecular cyclization of 4-aryl-3,4 dihydropyrimidine-(1h)-2-thiones to give bicyclic thiazolo[3,2-a]pyrimidines / I. V. Kulakov // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2009. – Vol. 45, № 8. – P. 1019-1021.
62. Large scale Biginelli reaction via water-based biphasic media: a green chemistry strategy / A. K. Bose, M. S. Manhas, S. Pednekar [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 11. – P. 1901-1903.
63. Legeay, J. C. Ionic liquid phase organic synthesis (IoLiPOS) methodology applied to the preparation of new 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones bearing bioisostere group in N-3 position / J. C. Legeay, J. J. Vanden Eynde, J. P. Bazureau // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 22. – P. 5328-5335.
64. Liang, B. New three-component cyclocondensation reaction: microwave-assisted one pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-

free conditions / B. Liang, X. Wang, J. X. Wang, Z. Du // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 9. – P. 1981-1986.

65. Liu, C. An Efficient Protocol for the One-Pot Synthesis of 4-(2-(4 Bromophenyl)-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones Catalyzed by $Mg(NO_3)_2$ / C. Liu, X. Zhao, Y. Li // *J. Heterocyclic Chem.* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 92-95.

66. Mabry, J. Studies on the Biginelli reaction: a mild and selective route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enamine intermediates / J. Mabry, B. Ganem // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 55-56.

67. Maiti, G. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by lithium bromide: an improved procedure for the Biginelli reaction / G. Maiti, P. Kundu, C. Guin // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 13. – P. 2757- 2758.

68. Microwave-induced bismuth nitrate-catalyzed synthesis of dihydropyrimidones via Biginelli condensation under solventless conditions / B. K. Banik, A. T. Reddy, A. Datta [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 41. – P. 7392- 7394.

69. Moriarty, R. M. Organohypervalent Iodine: Development, Applications, and Future Directions / R. M. Moriarty // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 8. – P. 2893-2903.

70. Mukhopadhyay, C. The development of an Ecofriendly Procedure for Alkaline Metal (II) Sulfate Promoted Synthesis of N,N'-Dimethyl Substituted (Unsubstituted)-4-Aryl-3,4-Dihydropyrimidones (Thiones) and Corresponding Bis-Analogues in Aqueous Medium: Evaluation by Green Chemistry Metrics / C. Mukhopadhyay, A. Datta // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 1. – P. 136-146.

71. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halocarboxylic acids and their esters. 2*. alkylation of tetrahydropyrimidine-2(1h)-thione and 5,5-dimethyltetrahydropyrimidine-2(1h)-thione / P. M. Kushakova, A. I. Yulisova, S. M. Ramsh [et al.] // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2006. – Vol. 42, № 4. – P. 520-529.

72. N,N'-Dichlorobis(2,4,6-trichlorophenyl)urea (CC-2): an efficient reagent for the synthesis of α -chloro-nitroso compounds / A. K. Gupta, J. Acharya, D. Pardasani [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 5. – P. 767-770.

73. N,N'-Dichlorobis(2,4,6-trichlorophenyl)urea (CC-2) as a new reagent for synthesis of pyrimidone and pyrimidine derivatives via Biginelli reaction / G. B. Dharma Rao, B. N. Acharya, S. K. Verma [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 7. – P. 809-812.
74. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study / B. R. Prashantha Kumar, G. Sankar, R. B. Nasir Baig [et al.] // *Eur. J. of Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4192-4198.
75. Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp120-Human CD4 Binding / A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 5. – P. 1182-1188.
76. Novel alkylations of cyclic thioureas by α halocarboxylic acids and their esters. 4*. Alkylation of 1-methyl-tetrahydropyrimidine-2(1h)-thione / P. M. Kushakova, Yu. V. Basan, A. I. Yulisova [et al.] // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2006. – Vol. 42, № 8. – P. 1078-1085.
77. One-Pot Synthesis of 13-Acetyl-9-methyl-11-oxo(or thioxo)-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trienes under Microwave Irradiation / Q. Cheng, Q. Wang, T. Tan [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2012. – Vol. 49, № 4. – P. 1352-1356.
78. One-pot synthesis of dihydropyrimidiones catalyzed by strontium (II) triflate under solvent-free conditions / W. Su, J. Li, Z. Zheng [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 36. – P. 6037-6040.
79. One-pot two step synthesis of 5-cyano-dihydropyrimidinones using polyphosphate ester / R. J. Schmidt, L. J. Lombardo, S. T. Traeger [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 18. – P. 3009-3010.
80. Oxidative conversion of functionalized 3,4-dihydropyrimidin-2(1h)-ones heterocycles to the corresponding pyrimidin-2(1h)-ones using activated carbon-air system / C. Y. Nomuro, K. Kawamura [et al.] // – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 715-726.
81. Oxidative transformation of thiols to disulfides promoted by activated carbon-air system // M. Hayashi, K. Okunaga, S. Nishida [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 51. – P. 6734-6736.

82. Pandey, J. L-proline catalyzed multicomponent reaction of 3,4-dihydro-(2H)-pyran, urea/thiourea, and aldehydes: diastereoselective synthesis of hexahydropyranopyrimidinones (thiones) / J. Pandey, N. Anand, R. P. Tripathi // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 45. – P. 9350-9356.
83. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction / A. Debache, B. Boumound, M. Amimour [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 32. – P. 5697- 5699.
84. Potent, Selective and Orally Bioavailable Dihydropyrimidine Inhibitors of Rho Kinase (ROCK1) as Potential Therapeutic Agents for Cardiovascular Diseases / C. A. Sehon, G. Z. Wang, A. Q. Viet [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 21. – P. 6631-6634.
85. Propane phosphonic acid anhydride: a new promoter for the one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / F. L. Zumpe, M. Flub, K. Schmitz [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 1421-1423.
86. Ramalingan, C. Tetrachlorsilane catalyzed multicomponent one-stop fusion of biopertinent pyrimidine heterocycles / C. Ramanlingan, Y. Kwak // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 22. – P. 5023-5031.
87. Reaction of Bis(2-chloroethyl) Sulfide with N,N'-Dichlorobis(2,4,6 trichlorophenyl) urea / D. K. Dubey, R. C. Malhorta, R. Vaidyanathaswamy [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 21. – P. 8031-8033.
88. Rodriguez-Dominguez, J. C. ZrCl₄ or ZrOCl₂ under neat conditions: optimized green alternatives for the Biginelli reaction / J. C. Rodriguez-Dominguez, D. Bernardi, G. Kirsch // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5777- 5780.
89. Shanmugam, P. An unusual oxidation-dealkylation of 3,4 dihydropyrimidin-2(1H)-ones mediated by Co(NO₃)₂ • 6H₂O/K₂S₂O₈ in aqueous acetonitrile / P. Shanmugam, P. T. Perumal // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 3. – P. 666-672.
90. Singh, K. A mild and practical method for the regioselective synthesis of N-acylated 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. New acyl transfer reagents / K. Singh, S. Singh // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 46. – P. 8143-8146.
91. Singh, K. Dowex-promoted general synthesis of N,N'-disubstituted-4-aryl

- 3,4-dihydropyrimidinones using a solvent-free Biginelli condensation protocol / K. Singh, D. Arora, S. Singh // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 25. – P. 4205-4207.
92. Singh, K. N1,N3-Diacyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: neutral acyl group transfer reagents / K. Singh, K. Singh // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 50. – P. 10395-10399.
93. Singh, K. Unprecedented single-pot protocol for the synthesis of N1,C6 linked bicyclic 3,4-dihydropyrimidinones via lithiation of Biginelli compounds / K. Singh, S. Singh // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 51. – P. 11718-11723.
94. Singh, O. M. Application of β -oxodithioesters in Domino and Multicomponent Reactions: Facile Route to Dihydropyrimidines and Coumarins / O. M. Singh, N. S. Devi // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 8. – P. 3141-3144.
95. Solvent-Free Synthesis of Monastrol Derivatives Catalyzed by NaHSO₄ / Q. Cheng, Q. Wang, X. Xu [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 624-628.
96. Structural Basis for Inhibition of Eg5 by Dihydropyrimidines: Stereoselectivity of Antimitotic Inhibitors Enastron, Dimethylenastron and Fluorastrol / H. Y. Kristal Kaan, V. Ulaganathan, O. Rath [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 15. – P. 5676-5683.
97. Suzuki, I. Biginelli reaction catalyzed by hydrazine type of organocatalyst / I. Suzuki, Y. Iwata, K. Takeda // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 20. – P. 3238-3241.
98. Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-(4,6-disubstituted-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) propanoic acid derivatives / S. N. Mokale, S. S. Shinde, R. D. Elgire [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 15. – P. 4424-4426.
99. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity Evaluation of 5-Alkyl-2-alkylthio-6-(arylcabonyl or α -cyanoarylmethyl)-3,4-dihydropyrimidin-4(3H)-ones as Novel Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors / L. Ji, F. E. Chen, E. De Clercq [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 1778-1786.

100. Synthesis and aromatization of dihydro-pyrimidines structurally related to calcium channel modulators of the nifedipine-type / J. J. Vanden Eynde, N. Audiart, V. Canonne [et al.] // *Heterocycles*. – 1997. – Vol. 45, № 10. – P. 1967-1978.
101. Synthesis and biological evaluation of novel 2-(substituted phenylaminocarbonylmethylthio)-6-(2,6-dichlorobenzyl)-pyrimidin-4(3H)-ones as potent HIV-1 NNRTIs / M. Yu, X. Liu, Z. Li [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, № 22. – P. 7749-7754.
102. Synthesis and biological evaluation of novel dihydro-aryl/alkylsulfanyl cyclohexylmethyl-oxopyrimidines (S-DACOs) as high active anti-HIV agents / Y.P. He, J. Long, S.S. Zhang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 694-697.
103. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some fluorinated hexahydropyrimidine derivatives / O. O. Fadeyi, S. A. Fadeyi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 989-992.
104. Synthesis and in vitro evaluation of the antifungal activities of dihydropyrimidinones / O.M. Singh, S.J. Singh, M.B. Devi [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 24. – P. 6462-6467.
105. Synthesis and pharmacological investigation of 3-(substituted 1 phenylethanone)-4-(substituted phenyl)-1, 2,3,4-tetrahydropyrimidine-5 -carboxylates / R. V. Chikhale, R. P. Bhole, P. B. Khedekar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 9. – P. 3645-3653.
106. Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4 methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2,3,6,10b-tetrahydro-1H-pyrimido[5,4-c]quinolin-5-ones / E. Rajanarendar, M. N. Reddy, K. R. Murthy [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 20. – P. 6052-6055.
107. Synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione derivatives as potential calcium channel blockers / I. S. Zorkun, S. Saraç, S. Çelebi [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 24. – P. 8582-8589.

108. Synthesis of fused dihydro-pyrimido[4,3-d]coumarins using Biginelli multicomponent reaction as key step / M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan [et al.] // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 31. – P. 5949-5957.
109. Synthesis, screening for antitubercular activity and 3D-QSAR studies of substituted N-phenyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxamides / V. Virsodia, R. R. S. Pissurlenkar, D. Manvar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 10. – P. 2103-2115.
110. The specific character of the reaction of derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1h)-one with iodomethane and alkylchloromethyl sulfides / I.A. Novakov, B.S. Orlinson, M.B. Nawrozki [et al.] // *Chem. of Heterocyclic Comp.* – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 200-205.

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Пермская государственная
фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доцент  А.Ю. Турышев
« 18 » августа 2018 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Федотова Андрея Юрьевича на тему: «Синтез и биологическая активность N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов» в учебную и научную работу кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комиссия в составе сотрудников кафедры общей и органической химии: профессора, д.фарм.н. Н.М. Игидова, доцента, к.х.н. Н.В. Носовой подтверждает использование материалов диссертационного исследования Федотова А.Ю. в лекционном и практическом курсе учебной дисциплины «органическая химия», а также в научно-исследовательской работе студентов, аспирантов кафедры общей и органической химии в области синтеза новых биологически активных производных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

Внедренные результаты способствуют повышению эффективности химической модификации биологически активных соединений.

Члены комиссии:

Профессор кафедры общей и органической химии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, д.фарм.н.  Н.М. Игидов

Доцент кафедры общей и органической химии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, к.х.н.  Н.В. Носова

Подпись
Игидова Н.М., Носовой Н.В.

Сек. комис. по внедрению 