

## КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ НА СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 3,4 - ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-(1Н) - (ТИО) ИОНОВ

Кулаков И.В., д.х.н., профессор\*;  
 Фазылов С.Д., д.х.н., профессор\*\*; Нуркенов О.А., д.х.н., профессор\*\*;  
 Аринова А.Е., магистр наук\*\*;  
 Жакупова А.Н., к.х.н., доцент\*\*\*; Байтемирова М.Е., магистр наук\*\*\*  
 \*Омский государственный университет  
 г. Омск, Российская Федерация;  
 \*\*ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»  
 г. Караганда, Республика Казахстан;  
 \*\*\*Инновационный Евразийский университет  
 г. Павлодар, Республика Казахстан

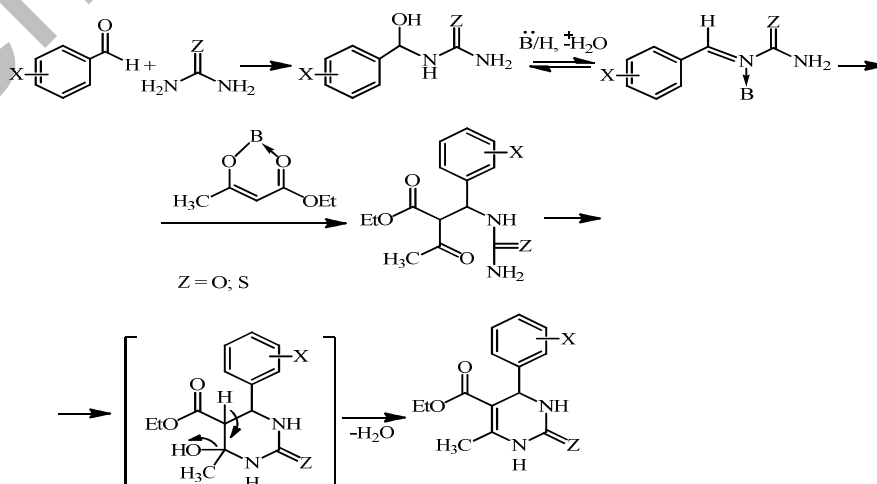
Приведены результаты изучения трехкомпонентной конденсации 4-замещенного бензальдегида, (тио) мочевины и ацетоуксусного эфира в условиях реакции Биджинелли с участием солей металлов.

*Ключевые слова:* реакция Биджинелли, катализаторы, трехкомпонентная конденсация

4-Фенил-3,4-дигидропиримидин-2-оны(тионы), получаемые трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли, являются важными синтонами в поиске новых биологически активных соединений, что связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [1]. При поиске биологически активных веществ, считается обычным включение в биологически активную молекулу дополнительно одной или нескольких фармакофорных группировок с иной активностью [2-4]. Привлекательность реакции Биджинелли состоит в простоте введения в структуру продуктов заместителей, легко превращаемых в различные функциональные группы, которые необходимы для дальнейших синтезов. Также в реакциях Биджинелли можно варьировать исходные реагенты, катализаторы и растворители. В современном органическом синтезе кислоты Льюиса находят применение в качестве катализаторов во всевозможных реакциях образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. В реакции Биджинелли используют чаще неорганические кислоты Льюиса ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{LaCl}_3$ ,  $\text{LiClO}_4$  [1-3]).

Типичная реакция Биджинелли с участием ацетоуксусного эфира, альдегида и (тио) мочевины обычно осуществляется в присутствии соляной и серной кислот, более предпочтительным является использование неорганических солей –  $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , а также ионных жидкостей и др. [3-5]. Однако большинство из этих методов имеют некоторые недостатки, например соблюдение особых условий при использовании сильных кислот, в том числе протекание побочных реакций, использование дорогих труднодоступных реагентов, продолжительность реакции (5-15 ч) и низкий выход продуктов [4-6]. Поэтому разработка новых методов получения производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) не потеряла свою актуальность.

По литературным данным механизм реакции Биджинелли под действием катализатора – основания Льюиса (В) выглядит следующим образом:



В настоящей работе нами изучено взаимодействие трехкомпонентной системы - этилового эфира ацетоуксусной кислоты, альдегида и тиомочевины в стандартных условиях при кипячении в растворах этаноле и ДМФА, а также в среде без растворителя в присутствии различных катализаторов. В реакции Биджинелли можно варьировать различные реагенты. В научной литературе много данных с участием ароматических альдегидов и их производных [1-3]. В качестве альдегидной компоненты нами был использован ряд производных бензальдегида.

Реакция синтеза изучаемых производных 3,4-дигидропиримидин-2-тионов проводилась в различных режимах. С целью оптимизации условий реакции взаимодействия этилового эфира ацетоуксусной кислоты, альдегида и тиомочевины, было изучено влияние природы растворителей, соотношения реагирующих веществ, природы катализатора, температуры и времени реакции на выход целевого продукта и характер протекания реакции в гетерогенной среде. В ходе проведенных исследований влияния природы растворителей было установлено, что в среде ДМФА наблюдается минимум побочных продуктов и достаточно высокий выход целевого продукта. Таким образом, он был выбран в качестве растворителя для дальнейших исследований. Худшие результаты показывают этанол, ацетонитрил и этилацетат. С целью установления влияния эффективности катализатора нами проведено изучение влияния различных неорганических соединений на характер протекания реакции Биджинелли с объектами. Неорганические катализаторы обладают тем преимуществом, что легко удаляется из реакционной смеси при фильтрации.

В стандартных условиях взаимодействие тиомочевины, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 4-R-бензальдегида в присутствии катализаторов  $AlCl_3$ ,  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $FeCl_3$ ,  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $ZnCl_2$ ,  $ZnO$  взятых в количестве 7-10 мол.%, при кипячении в среде ДМФА привело к образованию этил-6-метил-4-(4-R-фенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинкарбоксилатов (1-4) с выходом 22-80%. Выходы продуктов в зависимости от природы катализатора и времени реакции представлены в таблицах 1 и 2. Как следует из данных таблицы 1 наибольший каталитический эффект проявляют соли  $AlCl_3$ ,  $ZnCl_2$ , использование солей металлов в виде кристаллогидратов, а также металлов приводит к низким выходам целевого продукта или они вообще не образуются.

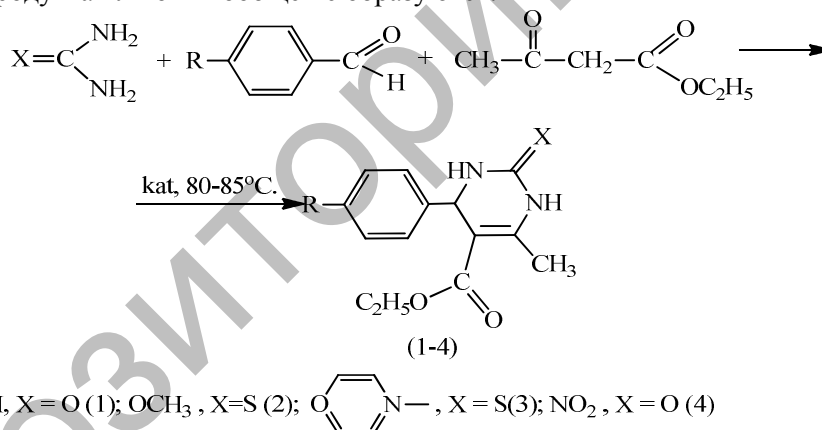



Таблица 1. Результаты синтеза этил-6-метил-4-(4-метоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина карбоксилата (1-3) в условиях гетерогенного катализа в среде ДМФА

№	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, %
1.	$AlCl_3$	6	61
2.	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$	10	22
3.	$FeCl_3$	5	68
4.	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	12	54
5.	$ZnCl_2$	4	80
6.	$ZnO$	6	52
7.	$Zn$	10-15	-

В таблице 2 представлены результаты синтеза замещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (тионов) в присутствии катализатора  $ZnCl_2$ .

Таблица 2 – Результаты синтеза замещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (тионов) в присутствии катализатора  $ZnCl_2$

№ соед.	R	X	Время, ч	Выход, %	Т.пл., °С
1.	H	O	3	78	200-202
2.	4-OCH <sub>3</sub>	S	4	80	150-151
3.		O	6	75	263-264
4.	4-OCH <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	O	5	77	208-210

Строение полученных веществ было доказано данными ИК- и ЯМР-спектроскопии (рисунок).

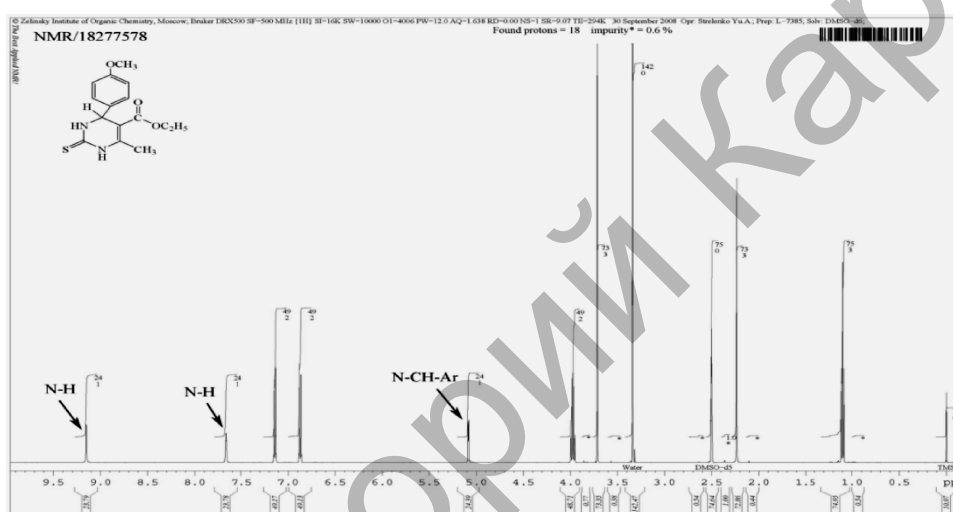


Рисунок 1 – Спектр ЯМР  $^1H$  4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин (1H)-2-тиона (2)

В работе [7] с целью изучения механизма реакции Ганча в присутствии наноразмерных оксидов металлов ИК-спектроскопически рассмотрены сорбции реагентов и некоторых интермедиатов этой реакции на поверхности неорганических соединений (катализаторов). В ИК-спектрах бензальдегидов, сорбированных на поверхности наноксидов металлов, наблюдалось изменение спектральных характеристик, отвечающих колебаниям как карбонильного фрагмента альдегидной группы, так и связи М-О оксидов. Полосы  $\nu_{C=O}$  бензальдегида, сорбированного на оксидах, смещаются на  $155\text{ см}^{-1}$ . При этом максимум полосы  $\nu_{SiO}$  также смещается (на  $47\text{ см}^{-1}$ ). Такое изменение может быть следствием координации кислородного атома карбонильной группы бензальдегида с льюисовским центром сорбента – катионом металла оксида, что в свою очередь, увеличивает положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы. Аналогичные смещения также наблюдаются и на ИК-спектрах водного раствора аммиака, что указывает на удлинение связи Н-NH<sub>2</sub>. В области  $1800\text{-}150\text{ см}^{-1}$  появляются колебания как карбонильных групп различной степени связанности, так и колебания  $\nu_{C=C}$  и  $\nu_{C=N}$ . Изучение сорбции енамина и халкона на оксидах также показало, что координация сопровождается уменьшением число полос, сдвигом частот и перераспределением интенсивностей в области поглощения карбонильных групп. Отмеченные изменения  $\nu_{C=O}$  и  $\nu_{C=N}$  групп являются следствием координации атомов кислорода и азота и образования водородной связи их с поверхностью катализатора.

### Выводы

Изучено взаимодействие трехкомпонентной системы - этилового эфира ацетоксусной кислоты, альдегида и (тио)мочевины в условиях реакции Биджинелли при кипячении в растворах различных

полярных растворителей в присутствии различных катализаторов. Показано, что наибольшие выходы 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) образуются в среде ДМФА в присутствии катализатора хлорида цинка.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР-<sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker DRX300 при частоте 400 МГц в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>. ИК-спектры снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Температуры плавления определяли на приборе Boetius. Синтез соединений (1) и (4) описан в работе [6].

**Синтез 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-карбоксилата (2).** Смесь 6,8 г (0,05 моль) анисового альдегида, 6,5 г (0,05 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 4,5 г (0,06 моль) тиомочевины и 0,032 моль катализатора (MnCl<sub>2</sub>) в 10мл абсолютного ДМФА кипятят с обратным холодильником в течении 20 часов. Реакционную смесь охлаждают и выливают в стакан с ледяной водой. Выпавший осадок растирают под водой, отфильтровывают, высушивают и далее очищают перекристаллизацией из ИПС-ацетонитрил (1:1). Выход 6,1 г (40%), t<sub>пл</sub>=159-160°C.

**Синтез этил-6-метил-4-(4-морфолинофенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина карбоксилата (3).** В круглодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл снабженную обратным холодильником помещают 0,03 моль 4-морфолинобензальдегида, 0,03 моль этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 0,041 моль тиомочевины, 0,032 моль катализатора (AlCl<sub>3</sub>) и 50 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятят в течение 8-10 часов. Обработка реакционной смеси после окончания реакции осуществляют аналогично получению соединения (2), продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход конечного продукта 8,6 г (75%), т.пл.263-264°C. Найдено, %: С 60.31; Н 6.91; N 12.13. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 59.81; Н 6.41; N 11.63. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.14т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 4.03 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 7.03 с (2H, H<sub>аром.</sub>), 7.6 уш.с и 9.06с (1H, NH).

#### Литература:

1. Kappe C.O. 100 years of the Biginelli Digropyrimidine synthesis // Tetrahedron. -1993. -Vol.49. -No32. -P.6937-6963.
2. Kumar P.B.R., Sankar G., Baig N.R.B. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study // Journal of Medicinal Chemistry. -2001. -Vol.35. -No10. -P.4192-4198.
3. Kappe C.O. Aryldihydropyrimidines via the Biginelli condensations: Aza analogs of Nifedipine-Type calcium channel modulators // Molecules. -1998. -No3. -P.91-94.
4. Suzuki L., Suzumura Y., Takeda K. Metal triflimide as a Lewis acid catalyst for Biginelli reactions in water // Tetrahedron Lett. -2006. -Vol.47. -No45. -P.7861-7864.
5. Седова В.Ф., Кривопапов В.П., Шкурко О.П. Синтез замещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов и пиримидин-2(1H)-онов реакцией Биджинелли с участием 3,5-ди(трет-бутил)-4-гидроксibenзальдегида // Журн. орг. химии. -2009. -Т.45. -Вып.10. -С.1550-1555.
6. Фазылов С.Д., Аринова А.Е., Нуркенов О.А., Болдашевский А.В, Балицкий С.Н. Синтез и химические превращения 4-(арил)-3,4-дигидропиримидин(1H)тионов // III Межд. молодежная научно-практическая конференция «Коршуновские чтения». - Тольятти, 2012. -С.57-59.
7. Федорова О.В., Корякова О.В., Валова М.С. Каталитическое действие оксидов металлов на реакцию Ганча // Кинетика и катализ. -2010. -№4. -С.590-596.

## ЖЫЛУАЛМАСТЫРҒЫШТАРДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН ПОЛИЭТИЛЕН ҚҰБЫРЛАРДАҒЫ ЖЫЛУАЛМАСУ ҮДЕРІСТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Кусаиынов К., т.ғ.д., профессор;

Шуюшбаева Н.Н., PhD докторанты; Нургалиева Ж.Г., аға оқытушы;

Бұлқайырова Г.А., магистрант; Кутум Б.Б., магистрант

Академик Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті

Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Мақалада жерастының төменгі потенциалды жылуын пайдаланудың тиімділігі туралы айтылған. Сонымен қатар жылу сорғылары жүйелерінде вертикаль жылуалмастырғыштарда қолданылатын полиэтилен құбырлардың ерекшеліктері мен артықшылықтары қарастырылады. Жұмыста жер асты