

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-(ГЕТ)АРИЛ-6-МЕТИЛ-2-ЦИАНОИМИНО-N,N-ДИЭТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ

© 2024 г. Н. А. Бузмакова¹, Т. М. Замараева^{1,*}, Н. В. Слепова¹, Ф. В. Соби́н¹, М. В. Дмитриев²

¹Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: tanuargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 24 июля 2024 г.

После доработки 22 августа 2024 г.

Принято к печати 27 августа 2024 г.

Осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(гет)арил-6-метил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов реакцией N,N-диэтил-3-оксобутанамида с (гет)арилальдегидами и N-цианогуанидином. Структура полученных соединений установлена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, N,N-диэтил-3-оксобутанамид, (гет)арилальдегиды, N-цианогуанидин, 2-цианоиминопиримидины

DOI: 10.31857/S0044460X24050028, EDN: FKQRСВ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в химии гетероциклических соединений проявилась отчетливая тенденция возрождения классических именных реакций на новом современном экспериментальном и теоретическом уровне. Так, развитие синтетического потенциала реакции Биджинелли, предложенной изначально для синтеза 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов из этилацетоацетата, арилальдегида и мочевины [1], в рамках которого осуществляется поиск новых активных компонентов, способных одновременно участвовать в построении пиримидинового цикла и функционализации его набором необходимых заместителей, позволило открыть новые перспективы фармакологического использования дигидропиримидин-2(1H)-онов и их S- и N-аналогов [2–5].

В процессе фармакологического скрининга гидрированных производных пиримидина и выяснения роли отдельных структурных фрагментов внимание исследователей было обращено на 5-карбамоил-

производные дигидропиримидины, проявившие антигипертензивную [6], противоопухолевую [7], противотуберкулезную [8], антибактериальную [9], анальгетическую [10–12] активность, а также на дигидропиримидиновую систему, содержащую остаток гуанидина (или N-цианогуанидина), с которым связано противоопухолевое [7], антимикотическое [13] и гипогликемическое действие [14].

С этой точки зрения, синтез ранее неизвестных производных пиримидина, содержащих амидную группу и гуанидиновый фрагмент, с целью расширения круга потенциально биологически активных соединений ряда пиримидина представляется перспективным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами была показана возможность формирования N,4-диарил-6-метил-2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов при выдерживании N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, ароматических альдегидов и N-цианогуанидина

при 120–150°C в течение 5–7 мин без растворителя и катализатора [15].

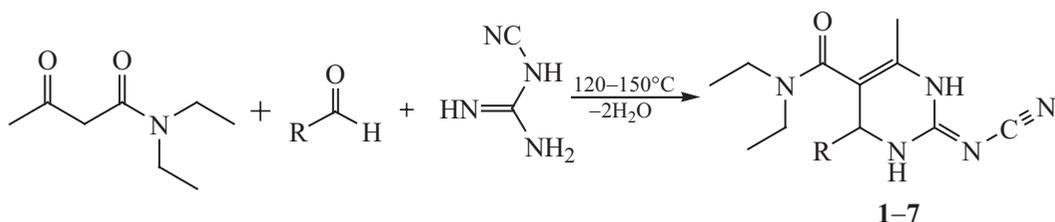
В настоящей работе в реакцию с ароматическими альдегидами и N-цианогванидином в аналогичных условиях был вовлечен N,N-диэтил-3-оксобутанамид и получены ранее неизвестные 2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидины, содержащие N,N-диэтиламидную группу в 5-положении гетероцикла (схема 1). Реакция протекала при нагревании до 120–150°C в течение 10 мин и приводила к образованию целевых соединений с выходом 26–58%.

Соединения 1–7 представляют собой желтые кристаллические вещества, практически нерастворимые в воде, растворимые в ДМСО, уксусной кислоте, этаноле.

В ИК спектрах соединений 1–7 наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп CON (1672–1688 см⁻¹), связей C=C (1600–1620 см⁻¹), C=NH (1640–1646 см⁻¹), C≡N (2288–2290 см⁻¹), N–H (3056–3200, 3181–3310 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений 1–7, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют мультиплеты групп (CH₃CH₂)₂NCO (0.79–0.91 м. д.) и (CH₃CH₂)₂NCO (3.21–3.52 м. д.), синглеты группы 6-CH₃ (1.86–2.14 м. д.), C⁴H (5.24–5.64 м. д.), N³H (9.10–9.73 м. д.) и N¹H (9.81–11.20 м. д.).

Пространственная структура соединения 1 установлена методом РСА. Монокристаллы соединения 1 получены медленной кристаллизацией из этано-

Схема 1.



R = пиридин-3-ил (1), C₆H₅ (2), 4-ClC₆H₄ (3), 3-CH₃OC₆H₄ (4), 3-NO₂C₆H₄ (5), 4-CH₃OC₆H₄ (6), 4-BrC₆H₄ (7).

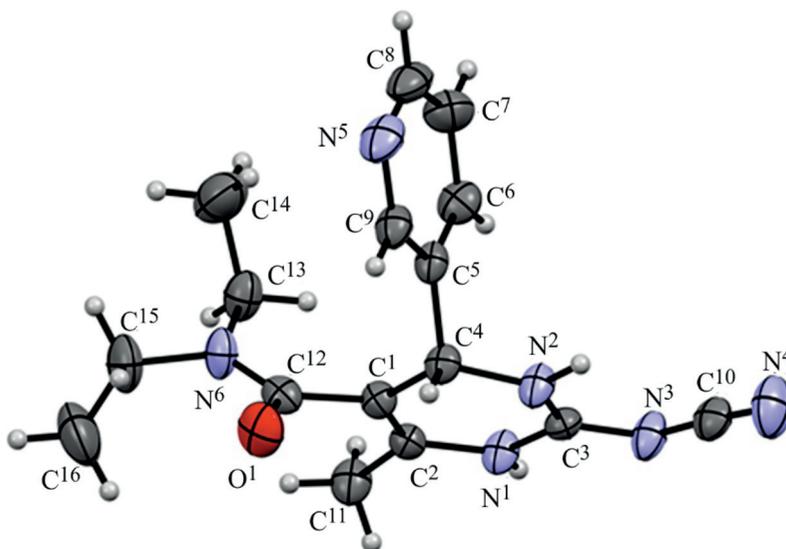


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 1 в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами с 50%-ной вероятностью.

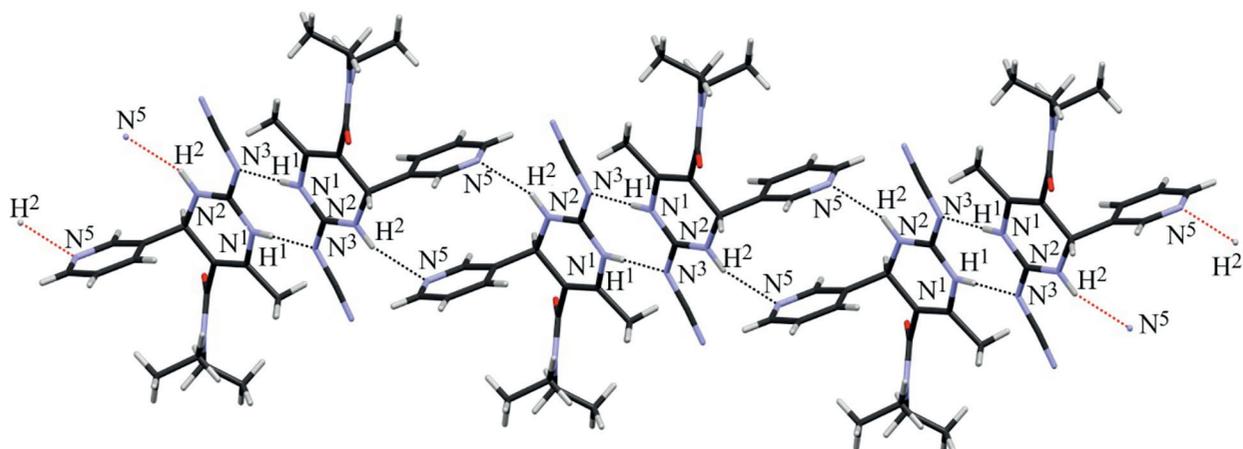


Рис. 2. Общий вид кристаллической упаковки соединения **1** (вид вдоль оси $0a$).

ла. Результаты PCA согласуются с предложенной структурой (рис. 1).

Соединение **1** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Пиримидиновый цикл плоский (RMSD 0.018 Å). Кратная связь $C^3=N^3$ сильно делокализована: ее длина [1.334(3) Å] оказывается больше, чем длины связей C^3-N^1 и C^3-N^2 [1.327(3) и 1.326(3) Å]. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей $N^1-H^1 \cdots N^3$ и $N^2-H^2 \cdots N^5$ (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза новых 2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих N,N-диэтиламидную группу в 5 положении гетероцикла, на основе реакции Биджинелли между N,N-диэтил-3-оксобутанамидом, ароматическими альдегидами и N-цианогуанидином. Строение полученных соединений однозначно установлено методами ИК, ЯМР 1H спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтетических целей использовали коммерчески доступные растворители и реагенты квалификации ХЧ (Acros Organics®, Alfa Aesar®, Sigma Aldrich®).

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 МГц в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ. Набор экспериментальных отражений для соединения **1** получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования – 1°] [16]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [17]. Сингония кристалла **1** ($C_{16}H_{20}N_6O$, M 312.38) триклинная, пространственная группа $P-1$, $a = 6.2120(13)$ Å, $b = 11.467(2)$ Å, $c = 11.5827(17)$ Å, $\alpha = 98.421(14)^\circ$, $\beta = 91.947(15)^\circ$, $\gamma = 100.158(17)^\circ$, $V = 801.9(3)$ Å³, $Z = 2$, $d_{выч} = 1.294$ г/см³, $\mu = 0.086$ мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Кристалл уточнен с использованием файла данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5

как двойник с двумя компонентами. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0570$ [для 3297 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1628$ (для всех 5699 независимых отражений), $S = 0.916$, соотношение компонент двойникования 0.7484(12):0.2516(12). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2247838.

6-Метил-4-(пиридин-3-ил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1). Смесь 1.6 мл (0.01 моль) N,N-диэтилацетоацетамида, 0.9 мл (0.01 моль) пиридин-3-карбальдегида и 0.85 г (0.01 моль) N-цианогуанидина выдерживали при 120–150°C в течение 10 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.99 г (32%), т. пл. 253–254°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1688 (CON), 2288 (C≡N), 1646 [NH–C(=N)–NH], 3182, 3297 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.84 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 1.99 с (3H, 6-CH₃), 3.39 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 5.28 уш. с (1H, C⁴H), 7.52 м (4H, пиридин-3-ил), 9.56 уш. с (1H, N³H), 10.26 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 61.31; H 6.38; N 26.74. C₁₆H₂₀N₆O. Вычислено, %: C 61.52; H 6.45; N 26.90.

Соединения 2–7 получали аналогично.

6-Метил-4-фенил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (2). В реакции использовали бензальдегид. Выход 0.81 г (26%), т. пл. 192–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C), 1672 (CON), 2289 (C≡N), 1640 [NH–C(=N)–NH], 3076, 3184 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.79 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 1.87 с (3H, 6-CH₃), 3.24 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 5.24 уш. с (1H, C⁴H), 7.35 м (5H, C₆H₅), 9.52 уш. с (1H, N³H), 10.21 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 65.81; H 6.87; N 22.76. C₁₇H₂₁N₅O. Вычислено, %: C 65.57; H 6.80; N 22.49.

6-Метил-4-(4-хлорфенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (3). В реакции использовали 4-хлорбензальдегид. Выход 1.45 г (42%), т. пл. 202–203°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1618 (C=C), 1680 (CON), 2288 (C≡N), 1644 [NH–C(=N)–NH], 3112, 3210 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.86 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 2.09 с (3H, 6-CH₃), 3.41 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 5.44 уш. с (1H, C⁴H), 7.25 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.42 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 9.64 уш. с

(1H, N³H), 11.20 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 59.32; H 5.74; N 20.04. C₁₇H₂₀ClN₅O. Вычислено, %: C 59.04; H 5.83; N 20.25.

6-Метил-4-(3-метоксифенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (4). В реакции использовали 3-анизальдегид. Выход 1.33 г (39%), т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C), 1682 (CON), 2288 (C≡N), 1641 [NH–C(=N)–NH], 3056, 3174 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.80 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 1.86 с (3H, 6-CH₃), 3.21 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 3.67 с (3H, 3-CH₃OC₆H₄), 5.25 уш. с (1H, C⁴H), 6.84 т (1H, ArH, J 7.8 Гц), 6.90 с (1H, ArH), 6.96 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.34 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 9.10 уш. с (1H, N³H), 9.81 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 63.10; H 6.71; N 20.74. C₁₈H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 63.32; H 6.79; N 20.51.

4-Метил-6-(3-нитрофенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (5). В реакции использовали 3-нитробензальдегид. Выход 1.57 г (44%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1616 (C=C), 1680 (CON), 2289 (C≡N), 1642 [NH–C(=N)–NH], 3152, 3286 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.82 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 1.89 с (3H, 6-CH₃), 3.26 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 5.34 уш. с (1H, C⁴H), 7.70 т (1H, ArH, J 7.8 Гц), 6.68 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 8.05 с (1H, ArH), 8.12 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 9.68 уш. с (1H, N³H), 10.86 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 57.07; H 5.73; N 23.38. C₁₇H₂₀N₆O₃. Вычислено, %: C 57.29; H 5.66; N 23.58.

6-Метил-4-(4-метоксифенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (6). В реакции использовали анисовый альдегид. Выход 1.47 г (43%), т. пл. 224–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1612 (C=C), 1684 (CON), 2288 (C≡N), 1640 [NH–C(=N)–NH], 3084, 3181 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.84 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 1.92 с (3H, 6-CH₃), 3.26 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 3.75 с (3H, 4-CH₃OC₆H₄), 5.40 уш. с (1H, C⁴H), 6.80 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 7.32 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 9.43 уш. с (1H, N³H), 9.92 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 63.52; H 6.86; N 20.28. C₁₈H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 63.32; H 6.79; N 20.51.

4-(4-Бромфенил)-6-метил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (7). В реакции использовали 4-бромбен-

зальдегид. Выход 2.26 г (58%), т. пл. 245–247°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1688 (CON), 2290 (C≡N), 1644 [NH–C(=N)–NH], 3200, 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.91 м [6H, (CH₃CH₂)₂NCO], 2.14 с (3H, 6-CH₃), 3.52 м [4H, (CH₃CH₂)₂NCO], 5.64 уш. с (1H, C⁴H), 7.27 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.53 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 9.73 уш. с (1H, N³H), 11.15 уш. с (1H, N¹H). Найдено, %: C 52.06; H 5.26; N 18.19. C₁₇H₂₀BrN₅O. Вычислено, %: C 52.32; H 5.17; N 17.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бузмакова Надежда Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Слепова Надежда Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>

Собин Федор Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Biginelli P.* // Gazz. Chim. Ital. 1893. 23. P. 360.
2. *Kappe C.O.* // Tetrahedron 1993. 49. P. 6937. doi 10.1016/S0040-4020(01)87971-0
3. *Kappe C.O.* // Eur. J. Med. Chem. 2000. 35. P. 1043. doi 10.1016/s0223-5234(00)01189-2
4. *Wan J.-P., Liu Y.* // Synthesis. 2010. P. 3943. doi 10.1055/s-0030-1258290
5. *Nagarajiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N.* // Tetrahedron Lett. 2016. 57. P. 5135. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
6. *Marvaniya H.M., Parikh P.K., Sen D.J.* // J. Appl. Pharm. Sci. 2011. Vol. 1. N 5. P. 109.
7. *Kumar B.R.P., Sankar G., Baig R.B.N.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4192. doi 10.1016/j.ejmech.2009.05.014
8. *Yadlapalli R.K., Chourasia O.P., Vemuri K., Sritharan M., Perali R.S.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. P. 2708. doi 10.1016/j.bmcl.2012.02.101
9. *Zalavadiya P.D., Ghetiya R.M., Dodiya B.L., Vekariya P.B., Joshi H.S.* // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. P. 973. doi 10.1002/jhet.728
10. *Ге́йн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Сыропятов Б.Я., Аликина Н.В.* // Хим.-фарм. ж. 2016. Т. 50. № 4. С. 19; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Syropyatov B.Y., Alikina N.V.* // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. N 4. P. 226. doi 10.1007/s11094-016-1427-9
11. *Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Замараева Т.М.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. 11. С. 38. doi 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42
12. *Бузмакова Н.А., Андрюков К.В., Замараева Т.М., Рудакова И.П., Подчерзцева К.В., Гоман А.С., Авдеева Е.В., Слепова Н.В., Дозморова Н.В.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. 12. С. 13. doi 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1600
13. *Kreutzberger A., Sellheim M.* // J. Heterocycl. Chem. 1985. Vol. 22. P. 721. doi 10.1002/jhet.5570220321
14. *Kosabayama A., Konno T., Higashi K., Ishikawa F.* // Chem. Pharm. Bull. 1979. Vol. 27. P. 841. doi 10.1248/cpb.27.841.
15. *Ге́йн В.Л., Замараева Т.М., Дмитриев М.В.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 2. С. 336; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 350. doi 10.1134/S1070363217020335
16. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33, release 27-03-2014.
17. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
18. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370

Synthesis and Structure of 4-(Het)Aryl-6-methyl-2-cyanoimino-*N,N*-diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides

N. A. Buzmakova¹, T. M. Zamaraeva^{1,*}, N. V. Slepova¹, F. V. Sobin¹, and M. V. Dmitriev²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

² Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: tanyapgfa@yandex.ru

Received July 24, 2024; received August 22, 2024; accepted August 27, 2024

A series of previously unknown 4-(het)aryl-6-methyl-2-cyanoimino-*N,N*-diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides was synthesized by the reaction of *N,N*-diethyl-3-oxobutanamide with (het)arylaldehydes and *N*-cyanoguanidine. The structure of the obtained compounds was established by IR, ¹H NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: Biginelli reaction, *N,N*-diethyl-3-oxobutanamide, (het)arylaldehydes, *N*-cyanoguanidine, 2-cyanoiminopyrimidines