

# ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРА, ГИДРАТА ФЕНИЛГЛИОКСАЛЯ, БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ

© 2023 г. А. Н. Андин\*, А. В. Кухарев

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,  
Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, Университетский проспект, корпус L  
\*e-mail: andin.an@dvfu.ru

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 18.09.2022 г.

Принята к публикации 19.09.2022 г.

Четырехкомпонентной конденсацией ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксаля, барбитуровой кислоты и первичных аминов получены полизамещенные пирролы, содержащие остаток барбитуровой кислоты. В некоторых случаях выделены побочные продукты трехкомпонентной конденсации гидрата фенилглиоксаля, барбитуровой кислоты и аминов.

**Ключевые слова:** фенилглиоксаль, барбитуровая кислота, четырехкомпонентная конденсация, полизамещенные пирролы

**DOI:** 10.31857/S0514749223080062, **EDN:** JQANPP

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из эффективных современных способов синтеза гетероциклических соединений являются многокомпонентные конденсации. Наиболее изученными являются трех- или четырехкомпонентные конденсации карбонильных, метиленактивных соединений и стабилизированных енаминов; в случае четырехкомпонентной конденсации последний образуется *in situ* из 1,3-дикарбонильного соединения и первичного амина.

В качестве метиленовой компоненты часто выступает барбитуровая кислота или *N,N*-дизамещенные барбитуровые кислоты, а также их азотистый эквивалент – 6-аминоурацил.

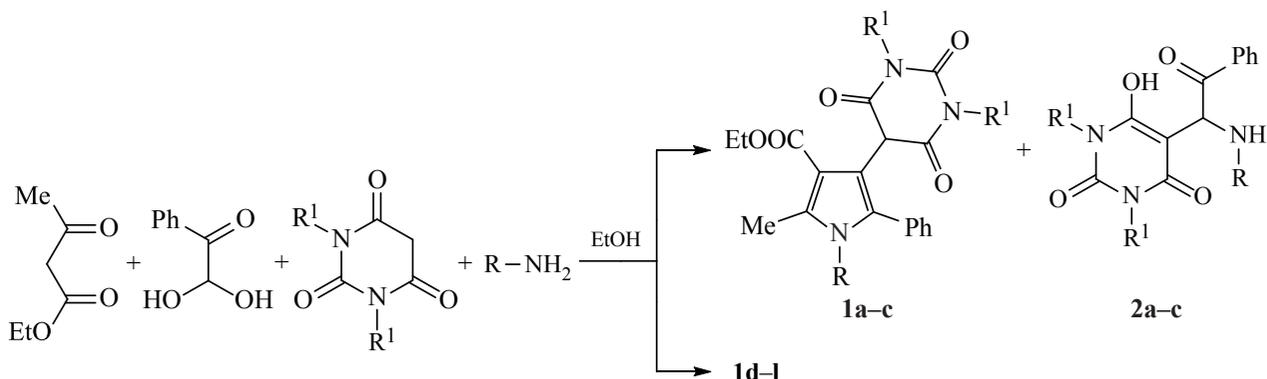
При использовании в качестве карбонильной компоненты ароматических альдегидов образуются конденсированные дигидропиридины или пиридины, в частности, производные пиридо[2,3-*d*]-пиримидина [1], пиридо[4,5-*b*]хинолина [2–5] и пиридо[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидина [6].

Иная регионаправленность реакции наблюдается при использовании замещенных арилглиокселей или их гидратов. Так, в результате трехкомпонентной конденсации енаминов, стабилизированных электроно-акцепторными группами, гидратов арилглиокселей и барбитуровой кислоты образуются производные пиррола [7] или 4,5,6,7-тетрагидроиндола [8], содержащие в положении 3 остаток барбитуровой кислоты.

Описаны различные модификации четырехкомпонентной конденсации 1,3-дикетонных или кетоэфиров (ацетилацетон, димедон, ацетоуксусный эфир), арилглиокселей, метиленактивных соединений (барбитуровая или *N,N*-диметилбарбитуровая кислота) и первичных аминов с образованием полизамещенных пирролов [9, 10] или 4,5,6,7-тетрагидроиндолов [11].

Замещенные пирролы и тетрагидроиндолы могут обладать биологической активностью, в частности, противовоспалительной [12], противоартеритной [13] и антидиабетической [14, 15].

Схема 1



**1, 2**, R = *n*-Pr (**a**), Bn (**b**), 1-нафтил (**c**), R<sup>1</sup> = H; R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 3-HOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**), R<sup>1</sup> = H; R = Me (**i**), *n*-Pr (**j**), Bn (**k**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**), R<sup>1</sup> = H.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была изучена четырехкомпонентная конденсация ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксала, барбитуровой (*N,N*-диметилбарбитуровой) кислоты и первичных аминов (схема 1). Реакцию проводили при кипячении в этаноле в течение 10–15 мин. В результате с выходами 36–74% были выделены полизамещенные пирролы **1a–l**.

В некоторых случаях (R = Bn, Pr, 1-нафтил) конкурирующей реакцией является образование аддуктов **2a–c**, которые можно рассматривать как результат нуклеофильного присоединения амина к продукту конденсации барбитуровой кислоты и гидрата фенилглиоксала. По-видимому, в случае R = Bn, Pr определенное влияние на ход реакции оказывает повышенная нуклеофильность амина; также сказывается низкая растворимость соединений **2a–c**, которые начинают выкристаллизовываться из кипящей реакционной смеси. Использование заранее полученных замещенных 3-аминокроновых эфиров из ацетоуксусного эфира и соответствующего амина позволяет несколько уменьшить (в среднем вдвое) выход ад-

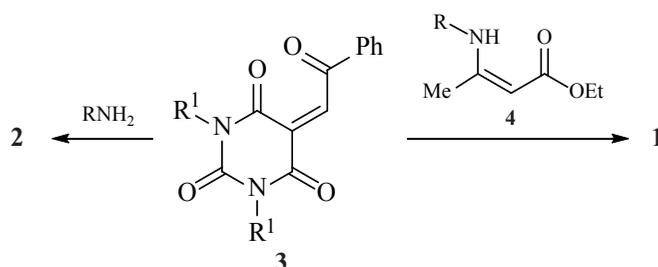
дуктов **2a–c**, однако полностью исключить их образование не удается.

Исходя из полученных экспериментальных данных, предполагаемую схему четырехкомпонентной конденсации можно представить следующим образом. На первой стадии происходит конденсация между барбитуровой кислотой и гидратом фенилглиоксала; параллельно из ацетоуксусного эфира и амина образуется замещенный аминокроновый эфир. Далее следует реакция Михаэля между енамином **4** и акцептором **3** с последующей циклизацией и образованием пирролов **1a–l**. Конкурирующим процессом является сопряженное присоединение амина, оставшегося в реакционной смеси, к акцептору **3** с образованием минорных аддуктов **2a–c** (схема 2).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ для запрессовок в KBr записаны на спектрофотометре Bruker V25 в KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном масс-спектроме-

Схема 2



тре LCMS-2010EV (метод электроспрея, прямой ввод, растворитель – ацетонитрил). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Контроль за ходом реакций вели методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент – EtOAc и CHCl<sub>3</sub>, проявитель – пары йода.

**Общая методика получения соединений 1a–с и 2a–с.** Смесь 130 мг (1 ммоль) ацетоуксусного эфира и 1 ммоль соответствующего амина выдерживали при 50°C в течение 1 ч, затем добавили 5 мл этанола, 128 мг (1 ммоль) барбитуровой кислоты и 152 мг (1 ммоль) гидрата фенилглиоксаля и кипятили при перемешивании в течение 10–15 мин. Реакционную смесь охладили, вылили в воду, выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее промыли этилацетатом (3×5 мл) и холодным этанолом (5 мл), получали соединения **2a–с**. Из фильтрата отгоняли растворитель, получали пирролы **1a–с**, которые далее растирали с 3 мл диэтилового эфира.

**Общая методика получения соединений 1d–l.** Растворили 130 мг (1 ммоль) ацетоуксусного эфира и 1 ммоль соответствующего амина в 5 мл этанола, затем добавили 128 мг (1 ммоль) барбитуровой кислоты или 156 мг (1 ммоль) *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и 152 мг (1 ммоль) гидрата фенилглиоксаля и кипятили при перемешивании в течение 10–15 мин. Реакционную смесь охладили, далее для соединений **1d–h** вылили в воду, выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее растирали с 3 мл диэтилового эфира; для соединений **1i–l** добавили 5 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровали, промыли 10 мл 50% водного этанола, сушили.

**Этил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-пропил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1a).** Выход 223 мг (56%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 236–237°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3211, 3101 (NH), 1730, 1715, 1703 (C=O), 1690 (сложноэфирный C=O), 1531 (C=C аром). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.65 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.4 Гц), 1.18 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.39–1.49 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 т (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.6 Гц), 4.07 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 4.41 с (1H, CH), 7.35 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.42–7.52 м (3H<sub>аром</sub>), 11.06 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 10.9, 11.7,

14.3, 23.3, 45.4, 48.1, 59.0, 108.1, 113.6, 128.5, 128.8, 130.6, 130.7, 135.3, 135.9, 151.3, 164.6, 169.7. Масс-спектр: *m/z* 396 [*M* – H]. Найдено, %: С 63.25; Н 5.95; N 10.48. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.47; Н 5.83; N 10.57. *M* 397.43.

**Этил-1-бензил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1b).** Выход 266 мг (60%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 234–235°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3213, 3094 (NH), 1763, 1730, 1707 (C=O), 1695 (сложноэфирный C=O), 1535 (C=C аром) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.18 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.08 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 4.53 с (1H, CH), 5.13 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 6.85 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.4 Гц), 7.23 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.27–7.35 м (4H<sub>аром</sub>), 7.37–7.45 м (3H<sub>аром</sub>), 11.13 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.8, 14.3, 47.2, 48.2, 59.2, 108.7, 114.0, 125.6, 127.3, 128.6, 128.8, 128.9, 130.1, 130.5, 135.9, 136.3, 137.6, 151.3, 164.6, 169.7. Найдено, %: С 67.14; Н 5.33; N 9.55. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.41; Н 5.20; N 9.43. *M* 445.47.

**Этил-2-метил-1-(нафт-1-ил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1c).** Выход 334 мг (69%). Серые кристаллы. т.пл. 278–280°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3213, 3084 (NH), 1760, 1727, 1703 (C=O), 1684 (сложноэфирный C=O), 1599, 1535, 1491 (C=C аром) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.22 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.08–4.20 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.72 с (1H, CH), 7.02–7.14 м (6H<sub>аром</sub>), 7.50–7.55 м (2H<sub>аром</sub>), 7.58 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.7 Гц), 7.70 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 7.94–8.02 м (2H<sub>аром</sub>), 11.18 с (1H, NH), 11.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.4, 14.3, 48.2, 59.5, 109.1, 114.2, 121.9, 125.5, 126.9, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 129.5, 130.0, 130.1, 130.6, 133.5, 133.6, 137.1, 137.8, 151.4, 164.7, 169.8. Найдено, %: С 69.60; Н 4.92; N 8.66. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.84; Н 4.81; N 8.73. *M* 481.50.

**Этил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (1d).** Выход 278 мг (60%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 250–251°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3219, 3090 (NH), 1757, 1718 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537, 1495 (C=C аром) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.20 т

(3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.68 с (1H, CH), 7.06–7.13 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.22–7.30 м ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.46 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 11.20 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.1, 14.6, 48.5, 59.7, 109.7, 114.6, 128.3, 128.8, 129.7, 130.2, 130.7, 130.8, 133.4, 136.2, 136.3, 137.3, 151.6, 164.9, 170.0. Найдено, %: С 61.55; Н 4.49; N 8.85.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 61.87; Н 4.33; N 9.02.  $M$  465.89.

**Этил-2-метил-1-(4-метилфенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1e).** Выход 270 мг (61%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 163–165°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3217, 3103 (NH), 1757, 1722, 1707 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1535, 1516, 1491 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.28 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.64 с (1H, CH), 7.02–7.12 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.16–7.28 м ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ ), 11.16 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.8, 14.3, 20.7, 48.2, 59.3, 109.0, 114.0, 127.8, 128.3, 128.4, 129.8, 130.2, 130.3, 134.5, 136.0, 137.0, 137.9, 151.3, 164.7, 169.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 444 [ $M - \text{H}$ ]. Найдено, %: С 67.21; Н 5.36; N 9.56.  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 67.41; Н 5.20; N 9.43.  $M$  445.47.

**Этил-2-метил-1-(4-метоксифенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1f).** Выход 280 мг (61%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 279–280°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3213, 3094 (NH), 1760, 1725, 1705 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537, 1514 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.11 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.65 с (1H, CH), 6.92 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.07–7.11 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.13 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.21–7.27 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 11.18 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.1, 14.6, 48.5, 55.7, 59.6, 109.1, 114.2, 114.7, 128.1, 128.7, 130.0, 130.1, 130.5, 130.6, 136.4, 137.5, 151.6, 159.1, 165.0, 170.1. Найдено, %: С 64.91; Н 4.90; N 9.28.  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 65.07; Н 5.02; N 9.11.  $M$  461.47.

**Этил-2-метил-1-(4-нитрофенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1g).** Выход 272 мг (57%). Желтые кристаллы. т.пл. 262–264°C.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3215, 3088 (NH), 1759, 1730, 1701 (C=O), 1674 (сложноэфирный C=O), 1597 (C=C аром), 1526, 1346 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.13 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.07–7.13 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.22–7.30 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.51 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 8.22 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 11.22 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.8, 14.3, 48.2, 59.6, 110.0, 114.9, 124.5, 128.3, 128.7, 129.5, 130.1, 130.3, 135.8, 137.0, 142.7, 146.8, 151.3, 164.5, 169.6. Найдено, %: С 60.22; Н 4.36; N 11.86.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 60.50; Н 4.23; N 11.76.  $M$  476.44.

**3-[2-Метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-3-этоксикарбонил-1H-пиррол-1-ил]бензойная кислота (1h).** Выход 350 мг (74%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 279–280°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3216, 3083 (NH), 2690 (OH), 1760, 1730 (C=O), 1702 (карбоксильный C=O), 1685 (сложноэфирный C=O), 1590, 1535, 1491 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.13 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.04–7.12 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.19–7.28 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.53–7.61 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.92 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.2, 2.2 Гц), 11.20 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.8, 14.3, 48.2, 59.5, 109.4, 114.4, 128.0, 128.5, 129.1, 129.3, 129.8, 129.9, 130.3, 131.9, 133.1, 135.9, 137.0, 137.4, 151.3, 164.6, 166.4, 169.7. Найдено, %: С 63.32; Н 4.36; N 8.70.  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 63.15; Н 4.45; N 8.84.  $M$  475.45.

**Этил-1,2-диметил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1i).** Выход 205 мг (52%). Белые кристаллы. т.пл. 187–188°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1757, 1705 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.09 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.41 с (3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.01 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.37 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.0 Гц), 7.43 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.49 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.8, 14.1, 28.4, 31.9, 48.5, 59.1, 107.7, 113.6, 128.4, 128.9, 130.1, 130.5, 135.1, 136.8, 152.1, 164.6, 168.3. Найдено, %: С 63.66; Н 5.70; N 10.47.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 63.47; Н 5.83; N 10.57.  $M$  397.43.

**Этил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-пропил-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1j).** Выход 152 мг (36%). Белые кристаллы. т.пл. 155–156°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1753, 1703 (C=O), 1676 (сложноэфирный C=O), 1533 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.64 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.08 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.39–1.49 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.78 т (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.6 Гц), 4.00 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.60 с (1H, CH), 7.36 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.8 Гц), 7.42–7.52 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.9, 11.7, 14.2, 23.3, 28.4, 45.4, 48.4, 59.1, 107.8, 114.0, 128.6, 128.9, 130.5, 130.7, 135.1, 136.2, 152.1, 164.6, 168.2. Найдено, %: C 64.70; H 6.58; N 9.72.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 64.93; H 6.40; N 9.88.  $M$  425.48.

**Этил-1-бензил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1k).** Выход 240 мг (51%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 216–217°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1697 (C=O), 1682 (сложноэфирный C=O), 1672 (C=O), 1605, 1497 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.09 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.14 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.01 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 5.13 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.84 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.23 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.28–7.34 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.37–7.44 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.8, 14.1, 28.4, 47.2, 48.5, 59.3, 114.3, 115.7, 125.5, 127.4, 128.7, 128.8, 128.9, 130.0, 130.5, 135.7, 136.6, 137.6, 152.1, 164.6, 168.2. Найдено, %: C 68.24; H 5.90; N 8.95.  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 68.49; H 5.75; N 8.87.  $M$  473.52.

**Этил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1l).** Выход 241 мг (48%). Желтые кристаллы. т.пл. 224–225°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1701 (C=O), 1682 (сложноэфирный C=O), 1597 (C=C аром), 1523, 1343 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.12 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 4.07 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.88 с (1H, CH), 7.09–7.16 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.24–7.32 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.54 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 8.23 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.8, 14.1, 28.5, 48.4, 59.6, 109.9, 115.2, 124.6, 128.3, 128.7,

129.6, 130.2, 130.4, 135.5, 137.1, 142.6, 146.9, 152.0, 164.5, 168.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 503 [ $M - \text{H}$ ]. Найдено, %: C 61.67; H 4.93; N 11.26.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 61.90; H 4.79; N 11.11.  $M$  504.49.

**6-Гидрокси-5-[(2-оксо-1-пропиламино-2-фенил)этил]-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2a).** Выход 75 мг (25%). Белые кристаллы. т.пл. 247–248°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3445, 3171, 3061 (NH), 2781 (OH), 1690, 1597 (C=O), 1541 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.86 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.60–1.78 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.68–2.86 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5.54 с (1H, CH), 7.44 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.58 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.0 Гц), 7.90 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9 Гц), 8.30 уш.с (2H, NH, OH), 9.44 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.2, 18.8, 45.9, 59.8, 78.1, 127.9, 128.4, 133.3, 134.5, 152.0, 164.2, 194.5. Найдено, %: C 59.15; H 5.83; N 13.72.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 59.40; H 5.65; N 13.85.  $M$  303.31.

**5-[(1-Бензиламино-2-оксо-2-фенил)этил]-6-гидрокси-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2b).** Выход 33 мг (9%). Белые кристаллы. т.пл. 221–222°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3416, 3161, 3061 (NH), 2785 (OH), 1686, 1597 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.04 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.2 Гц), 4.14 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.2 Гц), 5.59 с (1H, CH), 7.35–7.41 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.44 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.48–7.52 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.58 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.94 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц), 8.85 уш.с (2H, NH, OH), 9.57 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 47.8, 59.4, 77.7, 128.0, 128.5, 128.7, 128.9, 130.3, 132.4, 133.5, 134.3, 152.0, 164.3, 193.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 350 [ $M - \text{H}$ ]. Найдено, %: C 64.69; H 4.73; N 12.13.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96.  $M$  351.36.

**6-Гидрокси-5-[(1-нафт-1-иламино-2-оксо-2-фенил)этил]-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2c).** Выход 40 мг (10%). Серые кристаллы. т.пл. 265–267°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3387, 3194, 3067 (NH), 2660 (OH), 1684, 1592 (C=O), 1578 (C=C аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.98 д (1H, CH,  $J$  2.8 Гц), 6.19 д (1H,  $\text{CHNH}$ ,  $J$  2.8 Гц), 6.45 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9 Гц), 6.64 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.34 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.40 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.0 Гц), 7.45–7.52 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.62–7.67 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.09 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 8.16 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.4 Гц), 11.13 с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH) (триоксоформа). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 48.2, 51.5, 107.0, 119.1,

121.9, 123.1, 123.7, 123.8, 127.0, 128.5, 128.9, 131.2, 131.4, 133.5, 135.2, 144.7, 151.0, 169.0, 170.7, 199.3 (триоксоформа). Масс-спектр,  $m/z$ : 386 [ $M - H$ ]. Найдено, %: С 67.88; Н 4.56; N 10.96.  $C_{22}H_{17}N_3O_4$ . Вычислено, %: С 68.21; Н 4.42; N 10.85.  $M$  387.39.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан простой одностадийный четырехкомпонентный синтез полизамещенных пирролов путем взаимодействия ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксаля, барбитуровой или диметилбарбитуровой кислоты и первичных ароматических или алифатических аминов. В некоторых случаях процесс осложняется образованием продуктов трехкомпонентной конденсации.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андин Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5274-0980>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdolmohammadi S., Balalaie S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, 2, 7–14. doi 10.4236/ijoc.2012.21002
2. Mosslemin M.H., Nateghi M.R. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 162–167. doi 10.1016/j.ultsonch.2009.07.002
3. Nemati F., Saeedirad R. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 370–372. doi 10.1016/j.ccllet.2013.02.018
4. Verma G.K., Raghuvanshi K., Kumar R., Singh M.S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 399–402. doi 10.1016/j.tetlet.2011.11.047
5. Khalafi-Nezhad A., Panahi F. *Synthesis.* **2011**, 984–992. doi 10.1055/s-0030-1258446
6. Jadhav C., Khillare L.D., Bhosle M.R. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 233–246. doi 10.1080/00397911.2017.1390685
7. Колос Н.Н., Чечина Н.В. *XTC.* **2019**, 55, 1278–1280. [Kolos N.N., Chechina N.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1278–1280.] doi 10.1007/s10593-019-02613-3
8. Андина А.В., Андин А.Н. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1060–1061. [Andina A.V., Andin A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1043–1045.] doi 10.1134/S1070428015070295
9. Bavadi M., Niknam K., Shahraki O. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1146, 242–253. doi 10.1016/j.molstruc.2017.06.003
10. Ghandi M., Jourablou A., Abbasi A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3108–3119. doi 10.1002/jhet.2924
11. Dommaraju Y., Borthakur S., Rajesh N., Prajapati D. *RSC Adv.* **2015**, 5, 24327–24335. doi 10.1039/c5ra00796h
12. Wilkerson W.W., Copeland R.A., Covington M., Trzaskos J.M. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3895–3901. doi 10.1021/jm00020a002
13. Laszlo S.E., Visco D., Agarwal L., Chang L., Chin J., Croft G., Forsyth A., Fletcher D., Frantz B., Hacker C., Hanlon W., Harper C., Kostura M., Li B., Luell S., MacCoss M., Mantlo N., O'Neill E.A., Orevillo C., Pang M., Parsons J., Rolando A., Sahly Y., Sidler K., Widmer W.R., O'Keefe S.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2689–2694. doi 10.1016/S0960-894X(98)00495-8
14. Nagarajan K., Shenoy S.J., Talwalker P.K. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1989**, 28, 326–332.
15. Sulsky R., Magnin D.R., Huang Y., Simpkins L., Taunk P., Patel M., Zhu Y., Stouch T.R., Bassolino-Klimas D., Parker R., Harrity T., Stoffel R., Taylor D.D., Lavoie T.B., Kish K., Jacobson B.L., Sheriff S., Adam L.P., Ewinga W.R., Robl J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3511–3515. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.044

# Four-Component Condensation of Ethyl Acetoacetate, Phenylglyoxal Hydrate, Barbituric Acid and Primary Amines

A. N. Andin\* and A. V. Kukharev

*Far Eastern Federal University, Universitetskii pr. L, Russky Island, Vladivostok, 690922 Russia*

*\*e-mail: andin.an@dvfu.ru*

Received July 9, 2022; revised September 18, 2022; accepted September 19, 2022

By four-component condensation of ethyl acetoacetate, phenylglyoxal hydrate, barbituric acid and primary amines, polysubstituted pyrroles containing a barbituric acid fragment were obtained. In some cases, minor products of three-component condensation of phenylglyoxal hydrate, barbituric acid and amines have been isolated.

**Keywords:** phenylglyoxal, barbituric acid, four-component condensation, polysubstituted pyrroles