

СИНТЕЗ БИ- И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

© 2024 г. Т. В. Сокольникова*, А. Г. Пройдаков, М. В. Пензик, В. Н. Кижняев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 1

*e-mail: t.golobokova@rambler.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

На основе модификации реакции Биджинелли синтезированы и идентифицированы разнообразные би- и полициклические производные пириимидина (в том числе и конденсированного ряда), в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты.

Ключевые слова: пириимидин, 1,2,4-триазол, 1,2,3-триазол, тетразол, реакция Биджинелли, конденсация, мочевины, тиомочевина, СН-активированный субстрат, дифференциальная сканирующая колориметрия, термогравиметрия.

DOI: 10.31857/S0514749224060099, EDN: QZHNEI

ВВЕДЕНИЕ

Пириимидин и его функциональные производные (в том числе и дигидропириимидин) имеют большое значение, так как эти соединения присутствуют в клетках всех живых организмов и принимают участие в важных биологических процессах. Отмечается [1], что пириимидиновый цикл находится на 14 месте из 100 по частоте использования в лекарственных препаратах. Пириимидиновый фрагмент является известным и перспективным фармакофором. Среди различных видов фармакологической активности производных пириимидинов можно выделить противотуберкулезную, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, иммуномодулирующую, противоопухолевую и многие другие [2–7]. В то же время не менее ценным, интересным и перспективным классом гетероциклических соединений для медицинской и фармацевтической химии являются азолы, а именно *сим*- и *виц*-триазолы и тетразол, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [8–13]. Исходя из этого, можно предположить,

что направленный синтез би- и полициклических систем, в структуре которых присутствует сочетание нескольких различных по природе азациклических фрагментов, может привести к созданию новых соединений, потенциально проявляющих широкий спектр биологической

С целью направленного синтеза функционально замещенных 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пириимидинов нами была проведена трехкомпонентная одnoreакторная реакция Биджинелли с применением в качестве эквивалента мочевины 5-аминотетразола (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате конденсации ацетилацетона (**1**), ароматических **2a–b** альдегидов и 5-аминотетразола (**3**) в отсутствие растворителя и катализатора при 95–100°C (в условиях расплава) были получены соответствующие 7-арилзамещенные 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пириимидины **4a–b**. Можно предположить, что образование целевых веществ **4a–b** протекает по следующей схеме (схема 2).

Схема 1

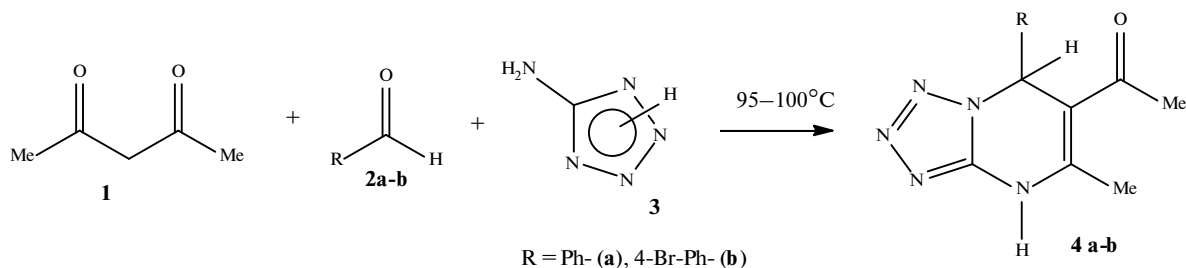
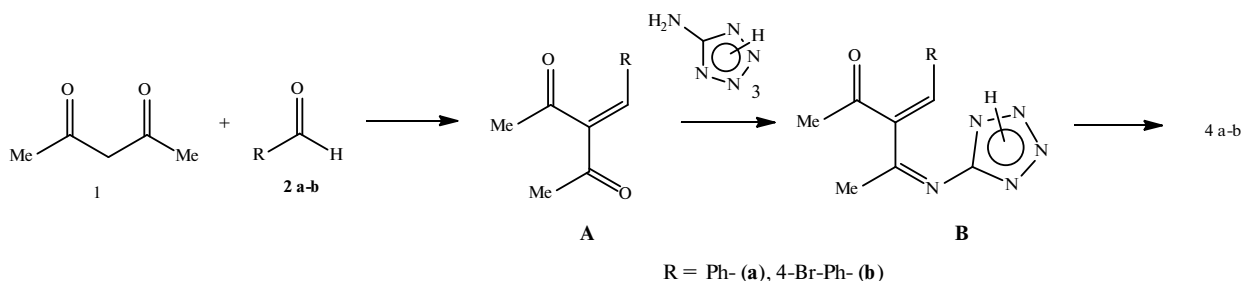


Схема 2



На первой стадии происходит конденсация ацетилаcetона и ароматического (гетероароматического) альдегида с образованием ненасыщенного β -дикарбонильного соединения **A**, которое в результате последующей атаки 5-аминотетразолом формирует интермедиат **B**, циклизация которого и приводит к целевым 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидиновым соединениям. Полученные продукты представляют собой высокоплавкие слабоокрашенные кристаллические вещества с ограниченной растворимостью в органических растворителях.

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^7 , C^6 и C^5 в области 59.3–59.9, 107.8–108.0 и 146.6–147.0 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде синглета при C^7 в интервале 6.44–6.45 м.д., а также уширенный синглет NH-группы пиримидинового цикла при 3.33 м.д.

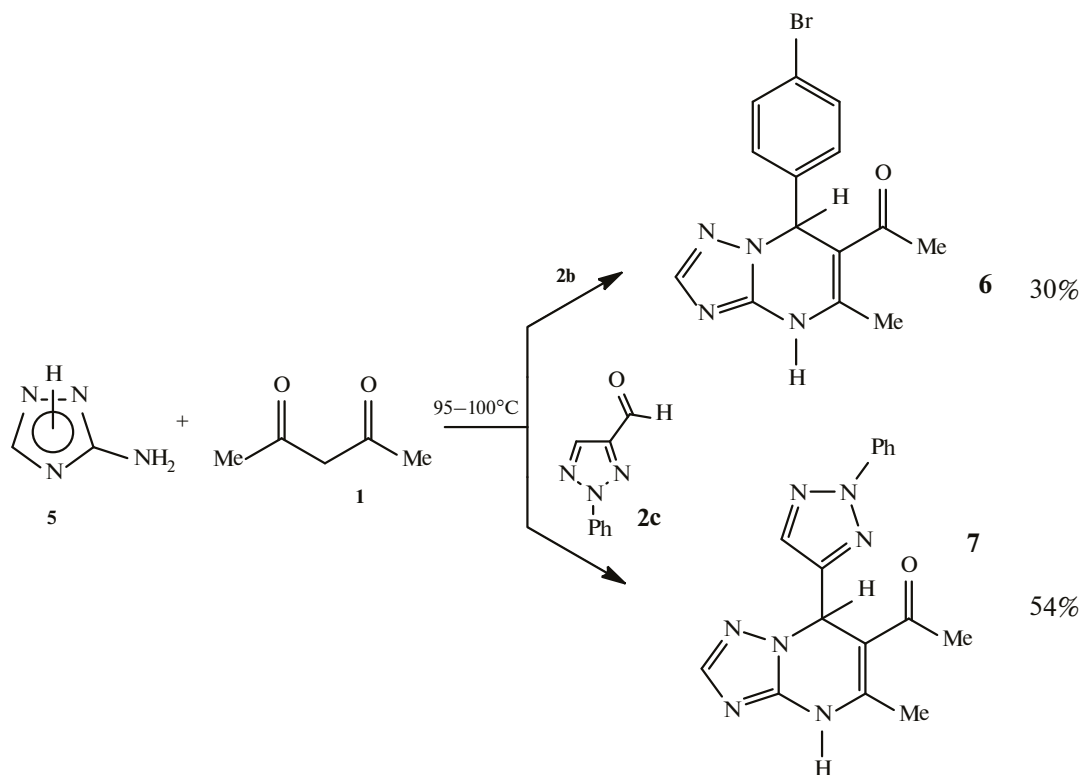
Важно отметить, что при введении в реакцию хлор- и метоксизамещенных ароматических альдегидов при 150–160°C [14] были выделены 5-(2-арилэтил)-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидины, что свидетельствует о влиянии температуры на очередность каскада превращений и, как следствие, направление реакции.

Далее при использовании в качестве эквивалента мочевины в реакцию был вовлечен 2(3)-амино-*сим*-триазол (**5**), что позволило синтезировать 7-арил- и 7-гетарилзамещенные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины **6,7** с выходами более 30% (схема 3).

В спектрах ЯМР ^{13}C целевых веществ **6,7** присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^7 , C^6 и C^5 в области 52.3–59.3, 106.8–107.8 и 147.2–147.3 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде синглета при C^7 в интервале 6.43–6.74 м.д., а также уширенный синглет NH-группы пиримидинового цикла при 3.38 м.д.

Соединения **4a,b**, **6** и **7** изучены с помощью метода синхронного термического анализа с одновременной регистрацией кривых термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Для соединений **4a,b** наблюдаются эндотермические пики при 254.9 и 268.3 С, соответственно (рис. 1), которые обусловлены плавлением образцов, и при данных значениях температуры масса образца не изменяется (рис. 2). Далее при температуре 320.9 С (соединение **4a**) и 337.6 С (соединение **4b**) наблюдаются эндотермические пики, обуслов-

Схема 3



ленные фазовым переходом жидкость—газ, так как при указанных значениях наблюдается интенсивная потеря массы образцами (рис. 2). Таким образом, можно сделать вывод о том, что соединения **4a,b** при нагревании не претерпевают термического разложения и потеря массы преимущественно связана с фазовым переходом жидкость—газ (испарением). Известно, что

некоторые производные 1,3,5-триазина проявляют аналогичные свойства при нагревании [15–18].

Для соединения **6** наблюдается несколько эндотермических пиков при 200.2, 216.7 и 267.4 С (рис. 1). При этом первые 2 пика обусловлены фазовыми переходами и не связаны с измене-

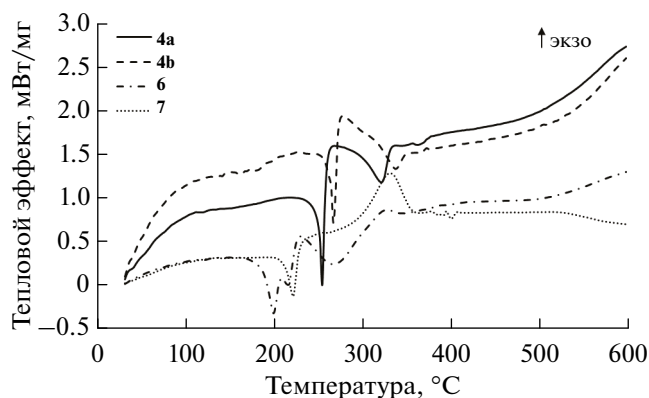


Рис. 1. Кривые ДСК для образцов соединений **4a,b**, **6**, **7**.

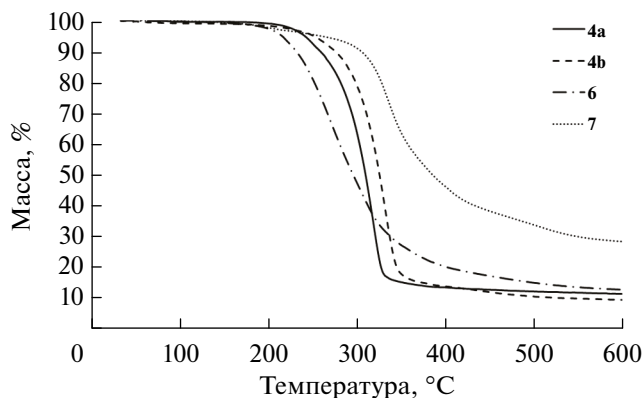


Рис. 2. Кривые ТГ для образцов соединений **4a,b**, **6**, **7**.

нием массы образца (рис. 2). Третий пик, так же как и в случае соединений **4a,b**, обусловлен фазовым переходом жидкость—газ. Однако для соединения **6** также регистрировали небольшой экзотермический пик при 327.4 С, который связан с частичной термической деструкцией образца. Замена заместителя при С⁷ в образце **7** существенно меняет его термические характеристики. На кривой ДСК (рис. 1), кроме эндотермического пика при 222.1 С, который обусловлен плавлением образца, наблюдается интенсивный экзотермический пик с максимумом при 331.9 С, который обусловлен процессом разложения с потерей массы более 60% (рис. 2). Кроме того, кривая ТГ для соединения **7** характеризуется самым высоким значением температуры начала потери массы и наличием перегибов, что может быть обусловлено ступенчатым характером термического разложения данного соединения.

Проведение синтеза в классических условиях реакции Биджинелли — кипячение в этиловом спирте в присутствии HCl в течение 2 ч — позволило получить целевые би- и полициклические системы, в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты. Так, в результате одnoreакторной реакции конденсации мочевины (**8**), этилацетоацетата (**9**) и ароматического **2a** или гетероароматического **2c** альдегидов были получены соответствующие 5-функционально замещенные 3,4-дигидропиримидин-2-оны **10a,b** (схема 4).

При вовлечении в данного рода превращения тиомочевины (**11**) были получены и идентифицированы ожидаемые 5-функционально замещенные 3,4-дигидропиримидин-2-тионы **12a,b** (схема 5).

Важно отметить, что замена синтетического эквивалента трехуглеродного синтона $\text{C}\delta^+ - \text{C} - \text{C}\delta^+$ этилацетоацетата (**9**) на этил-2-цианоацетат (**13**) не привели к целевым продуктам

Схема 4

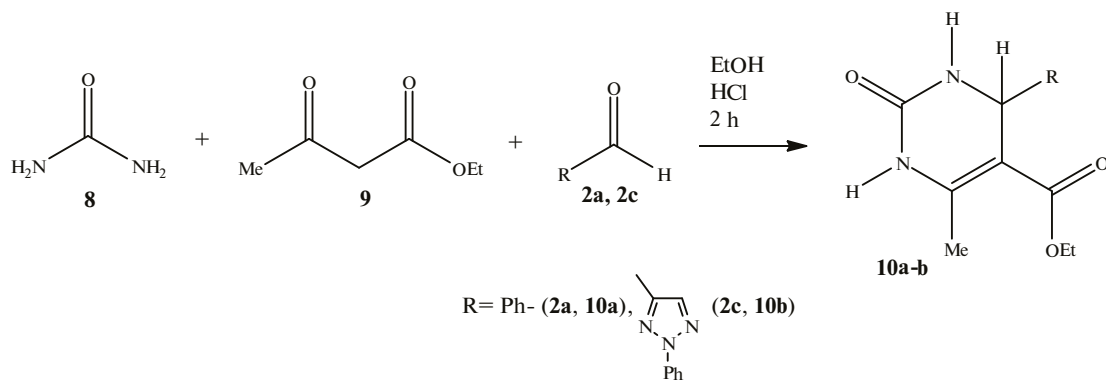
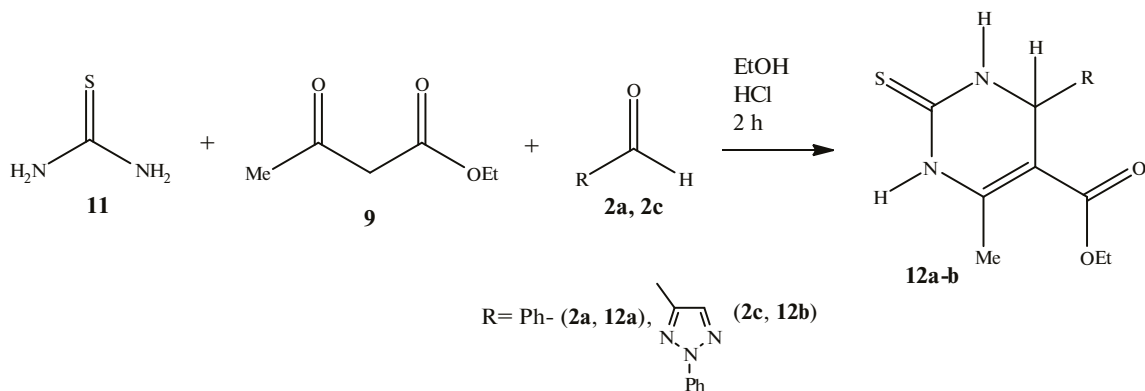


Схема 5



реакции Биджинелли, во всех случаях с количественными выходами были получены продукты альдольной конденсации вида **14a–c** (схема 6), каждый из которых выделен в индивидуальном виде и охарактеризован.

В связи с этим с целью накопления продуктов **14a–c** нами были проведены соответствующие реакции конденсации ароматических **2a,b** и гетероароматического **2c** альдегидов с этил-2-цианоацетатом (**13**) в условиях кипячения в этаноле в присутствии эквимольных количеств поташа. Последующее взаимодействие полученных на данном этапе этил- α -цианоциннаматов **14a–c** с тиомочевиной (**11**) открывает выход на 6-замещенные 4-оксо-2-тиоксопиримидины **15a–c** (схема 7).

Полученные 6-замещенные 4-оксо-2-тиоксопиримидины **15a–b** нагревали в среде азота со скоростью 10 °С/мин (рис. 3).

По данным ТГ–ДСК для соединений **15a** и **15b** наблюдаются эндотермические пики

на кривой ДСК при 305 и 273 °С, которые обусловлены плавлением образцов (рис. 3, 4). Более низкое значение температуры плавления образца **15b**, вероятно, обусловлено наличием атома брома в структуре соединения. При 314.3 и 315.9 °С наблюдаются слабые экзотермические пики для образцов **15a** и **15b**, соответственно.

В спектрах ЯМР ^{13}C промежуточных продуктов **14a–c** фиксируются характерные сигналы атомов углерода при двойной связи в области 154.2 и 103.7–105.2 м.д. для фрагментов $\text{CH}=\text{C}$ соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C целевых веществ **15a–c** присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^2 и C^4 в области 176.3–178.2, 158.5–159.7 м.д., углеродов нитрильных групп в интервале 114.7–115.9 м.д. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде уширенных синглетов NH-групп пиримидинового цикла в области 12.9–13.2 м.д.

Схема 6

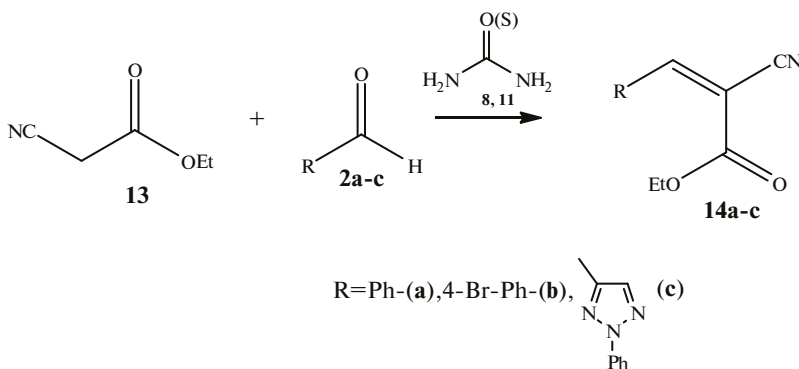
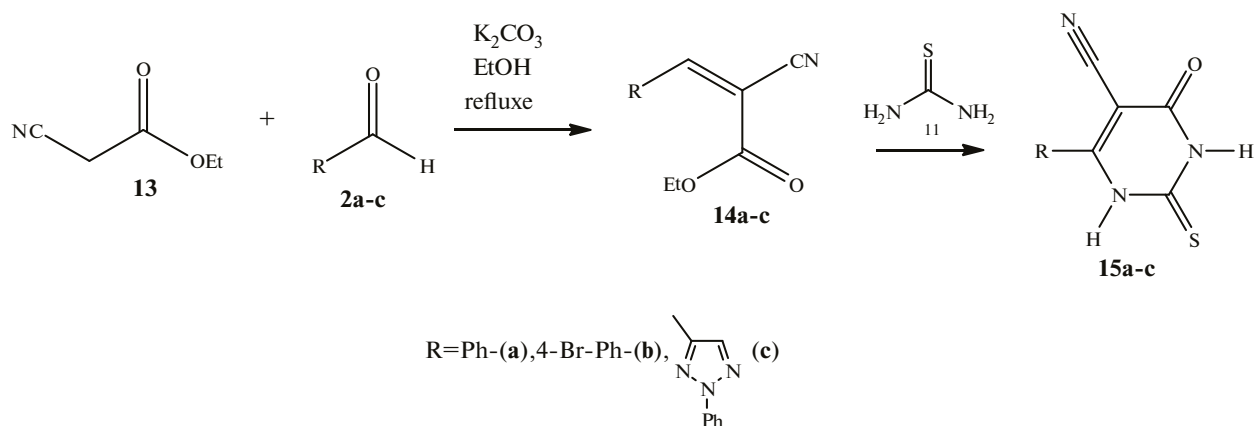
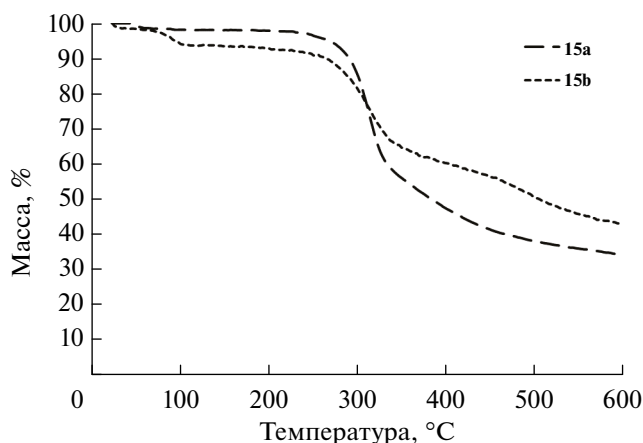
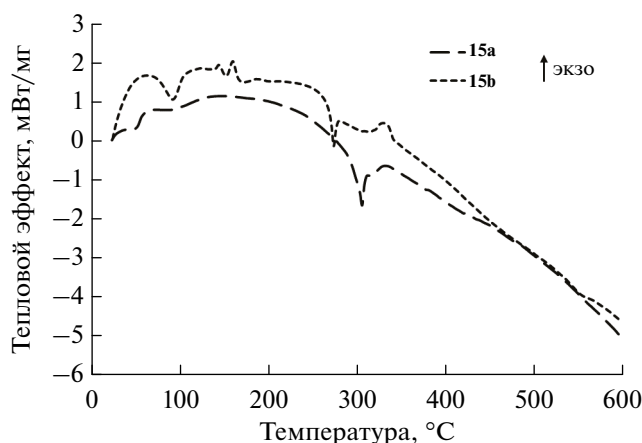


Схема 7



Рис. 3. Кривые ТГ для образцов соединений **15a,b**Рис. 4. Кривые ДСК для образцов соединений **15a,b**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infracum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N зарегистрированы на приборе Bruker AV400 (400.61, 100.13 и 40.55 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$. Термический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе NETZSCH STA449F1 Jupiter (NETZSCH, Германия). Навеску соответствующего образца нагревали от 35 до 600 С со скоростью 15 С/мин. Исследования проводили в атмосфере аргона (расход аргона 50 мл/мин) в алюминиевых тиглях для дифференциальной сканирующей калориметрии.

1-(5-Метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (4a). смесь 1 г (0.012 моль) 5-аминотетразола (**3**), 1.3 г (0.012 моль) альдегида **2a** и 1.1 г (0.012 моль) ацетилацетона (**1**) выдерживали при температуре 95–100°C в течение ≈ 2 ч до прекращения выделения газа и затвердевания реакционной массы. По окончании реакции смесь охлаждали, промывали этанолом, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.0 г (32%), т.пл. 240–245 С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 3.33 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.45 с (1H, C7 пиримидин), 7.20–7.34 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO) δ , м.д.: 20.0 (C, пиримидин- CH_3), 31.0 (C, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 59.9 (C7, пиримидин), 108.0 (C6, пиримидин), 127.8 (2C_m, Ph), 128.8 (C_p, Ph), 129.1 (2C_o, Ph),

142.1 (C_{ipso}, Ph), 146.6 (C5, пиримидин), 150.7 (C, узловой), 195.2 (C, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 60.97; Н 4.99; N 27.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.13; N 27.43.

Аналогично были синтезированы соединения **4b**, **6**, **7**.

1-(7-(4-Бромфенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (4b) из 1.12 г ацетилацетона (**1**), 2.18 г альдегида (**2b**) и 1 г 5-аминотетразола (**3**). Выход 1.5 г (38%), т.пл. 263–267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 3.33 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.44 с (1H, C7 пиримидин), 7.23 д (2H, C_o, Ph, 3J 8.5 Гц), 7.50 (2H, C_m, Ph, 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO) δ , м.д.: 20.1 (C, пиримидин- CH_3), 31.2 (C, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 59.3 (C7, пиримидин), 107.8 (C6, пиримидин), 130.0 (2C_m, Ph), 121.8 (C_p, Ph), 132.0 (2C_o, Ph), 141.5 (C_{ipso}, Ph), 147.0 (C5, пиримидин), 150.8 (C, узловой), 195.0 (C, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 47.07; Н 3.52; N 21.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 46.72; Н 3.62; N 20.96.

1-(7-(4-Бромфенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (6) из 1 г 2(3)-амино-сим-триазола (**5**), 2.22 г альдегида (**2b**) и 1.2 г ацетилацетона (**1**). Выход 1.1 г (28%), т.пл. 265–270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.40 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.43 с (1H, C7 пиримидин), 7.23 д (2H, C_o, Ph, 3J 8.5 Гц), 7.50

(2H, C_m, Ph, ³J 8.5 Гц), 8.90 с (1H, CH триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 20.1 (C, пиридин-CH₃), 31.2 (C, C(O)CH₃), 59.3 (C7, пиридин), 107.8 (C6, пиридин), 130.0 (2C_m, Ph), 121.8 (C_p, Ph), 132.0 (2C_o, Ph), 141.5 (C_{ipso}, Ph), 147.2 (C5, пиридин), 150.8 (C, C2 триазол), 163.0 (C, узловой), 194.3 (C, C=O). Найдено, %: C 50.63; H 3.66; N 16.77. C₁₄H₁₃BrN₄O. Вычислено, %: C 50.47; H 3.93; N 16.82.

1-(5-Метил-7-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиридин-6-ил)этанон (7) из 0.49 г 2(3)-амино-*сим*-триазола (5), 1 г альдегида (2с) и 0.58 г ацетилацетона (1).. Выход 0.87 г (54%), т.пл. 210–215°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.27 с (3H, CH₃), 2.44 с (3H, C(O)CH₃), 3.38 уш.с (1H, NH пиридин), 6.74 с (1H, C7 пиридин), 7.45–7.90 сл.м (5H, Ph), 8.69 с (1H, CH триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 20.2 (C, пиридин-CH₃), 31.2 (C, C(O)CH₃), 52.3 (C7, пиридин), 106.8 (C6, пиридин), 130.2 (2C_m, Ph), 128.3 (C_p, Ph), 118.8 (2C_o, Ph), 139.4 (C_{ipso}, Ph), 147.3 (C5, пиридин), 150.7 (C, C2 триазол), 151.0 (C, узловой), 194.8 (C, C=O), 135.2 (CH, 1,2,3-триазол), 147.8 (C, 1,2,3-триазол). Найдено, %: C 59.63; H 5.02; N 30.78. C₁₆H₁₅N₇O. Вычислено, %: C 59.80; H 4.71; N 30.51.

Этил-6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (10а). К смеси 1 г (0.009 моль) альдегида 2а, 0.57 г (0.009 моль) мочевины 8 и 1.7 г (0.013 моль) этилацетоацетата 9 в 5 мл этанола добавили 1 каплю конц. HCl. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.3 г (56%), т.пл. 202–204 С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 1.08 т (3H, CH₂—CH₃, ³J 7.6 Гц), 3.97 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.6 Гц), 5.16 с (1H, C4 пиридин), 7.76 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.21–7.31 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 18.2 (C, пиридин-CH₃), 14.5 (C, CH₂CH₃), 59.6 (C, CH₂CH₃), 54.5 (C4, пиридин), 99.8 (C5, пиридин), 128.8 (2C_m, Ph), 127.6 (C_p, Ph), 126.7 (2C_o, Ph), 145.3 (C_{ipso}, Ph), 148.7 (C6, пиридин), 152.3 (C2, пиридин), 166.8 (C, COOEt). Найдено, %: C 64.81; H 6.43;

N 10.67. C₁₄H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 64.60; H 6.20; N 10.76.

Аналогично были получены соединения **10b**, **12a,b**.

Этил-6-метил-2-оксо-4-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (10b) из 1 г альдегида (2с), 0.36 г мочевины (8) и 1.14 г этилацетоацетата (9). Выход 0.7 г (37%), т.пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 1.12 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.06 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 5.47 с (1H, C4 пиридин), 7.86 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.85 с (1H, CH 1,2,3-триазола), 7.36 т (1H, C_p, Ph, ³J 5.6 Гц), 7.53 т (2H, C_m, Ph, ³J 5.6 Гц), 7.93 т (2H, C_o, Ph, ³J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 18.2 (C, пиридин-CH₃), 14.6 (C, CH₂CH₃), 59.7 (C, CH₂CH₃), 47.1 (C4, пиридин), 97.8 (C5, пиридин), 130.1 (2C_m, Ph), 128.0 (C_p, Ph), 118.6 (2C_o, Ph), 139.6 (C_{ipso}, Ph), 153.2 (C6, пиридин), 152.8 (C2, пиридин), 165.4 (C, COOEt). Найдено, %: C 58.63; H 5.38; N 21.45. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 58.71; H 5.23; N 21.39.

Этил-6-метил-4-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (12а) из 1 г альдегида (2а), 0.65 г тиомочевины (11) и 1.14 г этилацетоацетата (9). Выход 1.5 г (60%), т.пл. 204–205°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.29 с (3H, CH₃), 1.09 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.0 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 5.19 с (1H, C4 пиридин), 9.64 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.20–7.35 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 17.7 (C, пиридин-CH₃), 14.5 (C, CH₂CH₃), 60.1 (C, CH₂CH₃), 54.6 (C4, пиридин), 101.3 (C5, пиридин), 128.1 (2C_m, Ph), 129.1 (C_p, Ph), 126.9 (2C_o, Ph), 144.0 (C_{ipso}, Ph), 145.5 (C6, пиридин), 174.8 (C2, пиридин), 166.7 (C, COOEt). Найдено, %: C 61.13; H 6.11; N 10.23. C₁₄H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 60.85; H 5.84; N 10.14.

Этил-6-метил-4-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (12b) из 1 г альдегида (2с), 0.42 г тиомочевины (11) и 1.1 г этилацетоацетата (9). Выход 0.82 г (43%), т.пл. 115–120°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.32 с (3H, CH₃), 1.11 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.4 Гц), 4.06 к (2H, CH₂CH₃, ³J

7.4 Гц), 5.50 с (1H, C4 пиримидин), 9.7 и 10.5 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.89 с (1H, CH 1,2,3-триазола), 7.37 д (1H, C_p, Ph, ³J 7.9 Гц), 7.52 т (2H, C_m, Ph, ³J 7.9 Гц), 7.93 д (2H, Co, Ph, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 17.1 (C, пиримидин-CH₃), 14.1 (C, CH₂-CH₃), 58.9 (C, CH₂CH₃), 146.1 (C4, пиримидин), 98.9 (C5, пиримидин), 129.7 (2C_m, Ph), 127.7 (C_p, Ph), 118.2 (2C_o, Ph), 139.1 (C_{ipso}, Ph), 46.6 (C6, пиримидин), 175.2 (C2, пиримидин), 164.7 (C, COOEt). Найдено, %: C 55.63; H 5.17; N 20.51. C₁₆H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 55.96; H 4.99; N 20.39.

Этил-2-циано-3-фенилакрилат (14a). смесь 5 г (0.047 моль) альдегида **2a**, 5.3 г (0.047 моль) этил-2-цианоацетата **13** и 6.5 г (0.047 моль) поташа в 40 мл этанола выдерживали в течение 2 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выливали в холодную воду и нейтрализовали уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 2.8 г (74%), т.пл. 40–43 С.

Аналогично были синтезированы соединения **14b,c**.

Этил-3-(4-бромфенил)-2-цианоакрилат (14b) из 5 г альдегида (**2b**) и 3.05 г этил-2-цианоацетата (**13**). Выход 5.6 г (74%), т.пл. 88–93 С.

Этил-2-циано-3-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)акрилат (14c) из 1 г альдегида (**2c**) и 0.65 г этил-2-цианоацетата (**13**). Выход 1.2 г (77%), т.пл. 87–92°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.32 к (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 8.36 с (1H, =CH), 8.60 с (1H, CH-1,2,3-триазол), 7.50 (1H, C_p, Ph), 7.61 (2H, C_m, Ph), 8.04 (2H, C_o, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО) δ, м.д.: 14.3 (C, CH₂CH₃), 63.0 (C, CH₂CH₃), 105.2 (C, =C(CN)COOEt), 130.3 (2C_m, Ph), 129.5 (C_p, Ph), 119.4 (2C_o, Ph), 138.8 (C_{ipso}, Ph), 161.6 (C, COOEt), 115.1 (C, CN), 142.3 (C, CH=), 138.8 и 139.8 (2C, 1,2,3-триазол). Найдено, %: C 62.84; H 4.69; N 21.12. C₁₄H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 62.68; H 4.51; N 20.88.

4-Оксо-6-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15a). смесь 0.5 г (0.0025 моль) этил-2-циано-3-фенилакрилата **14a**, 0.18 г (0.0025 моль) тиомочевин **11** и 0.35 г (0.0025 моль) поташа в 5 мл этанола выдерживали

в течение 2 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выливали в холодную воду и нейтрализовали уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.24 г (42%), т.пл. 305°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 12.2 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.54–7.70 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 158.5 (C4, пиримидин), 90.7 (C5, пиримидин), 176.3 (C2, пиримидин), 161.0 (C6, пиримидин), 114.7 (C, CN), 128.7 (2C_m, Ph), 129.4 (C_p, Ph), 128.5 (2C_o, Ph), 132.1 (C_{ipso}, Ph). Найдено, %: C 57.44; H 3.26; N 18.53. C₁₁H₇N₂OS. Вычислено, %: C 57.63; H 3.08; N 18.33.

Аналогично были синтезированы соединения **15b,c**.

6-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15b) из 1 г соединения (**14b**), 0.26 г тиомочевин (**11**) и 0.49 г поташа. Выход 0.6 г (54%), т.пл. 273°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 12.9 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.64 д (2H, C_o Ph, ³J 6.5 Гц), 7.77 д (2H, C_m Ph, ³J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 159.7 (C4, пиримидин), 90.0 (C5, пиримидин), 178.2 (C2, пиримидин), 161.8 (C6, пиримидин), 119.9 (C, CN), 131.1 (2C_m, Ph), 131.8 (2C_o, Ph), 131.9 (C_{ipso}, Ph). Найдено, %: C 43.17; H 2.21; N 13.41. C₁₁H₆BrN₂OS. Вычислено, %: C 42.87; H 1.96; N 13.64.

4-Оксо-6-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15c) из 0.64 г соединения (**14c**), 0.14 г тиомочевин (**11**) и 0.33 г поташа. Выход 0.4 г (57%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 11.78 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.02–7.93 сл.м (5H, Ph). Найдено, %: C 53.01; H 2.58; N 28.55. C₁₃H₈N₆OS. Вычислено, %: C 52.70; H 2.72; N 28.36.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя различные варианты экспериментального проведения реакции Биджинелли (такие как, условия расплава, кипячение в среде растворителя, последовательно-ступенчатое взаимодействие трехуглеродного синтона Cδ⁺-C-Cδ⁺ этил 2-цианоацетата с альдегидами с последующей циклизацией с тиомочевинной) были синтезированы и идентифицированы разнообраз-

разные би- и полициклические производные пиримидина (в том числе и конденсированного ряда), в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты. Полученные соединения были изучены с помощью синхронного термического анализа (ТГ-ДСК). Установлено, что наличие в качестве заместителя 2-фенил-1,2,3-триазольного фрагмента при С7 в образце **7** существенно меняет его термическое поведение по сравнению с другими целевыми веществами, рассмотренных в рамках данной работы. Зафиксирован интенсивный экзотермический пик с максимумом при 331.9 С, который обусловлен процессом разложения с потерей массы более 60%, кроме того, ТГ кривая характеризуется самым высоким значением температуры начала потери массы и наличием перегибов, что свидетельствует о ступенчатом характере термического разложения данного соединения.

Состав и строение всех синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (код темы: FZZE-2023-0006; соглашение № 075-03-2023-036).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сокольников Татьяна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1845-4695>

Пройдаков Алексей Гаврилович

Пензик Максим Владиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-9866>

Кижняев Валерий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0617-9972>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor R.D., MacCross M., Lawson A.D.G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1–47.
doi 10.1021/jm4017625
2. Finger V., Kufa M., Soukup O., Castagnolo D., Roh J., Korabecny J. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 246, 114946.
doi 10.1016/j.ejmech.2022.114946
3. Prachayasittikul S., Pingaew R., Worachartcheewan A., Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2017**, 17, 869–901.
doi 10.2174/1389557516666160923125801.
4. Zhuang J.X., Ma S.T. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15, 1875–1886.
doi 10.1002/cmdc.202000378
5. Шкурко О.П., Толстикова Т.Г., Седова В.Ф. *Успехи хим.* **2016**, 85, 1056–1096.
doi 10.1070/RCR4586.
6. Farghaly T.A., Harras M.F., Alsaedi A.M.R., Thakir H.A., Mahmoud H.K., Katowah D.F. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2023**, 23, 821–851.
doi 10.2174/1389557523666221220142911
7. Buron F., Merour J.Y., Akssira M., Guillaumet G., Routie, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 76–95.
doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.029
8. Eze C.C., Ezeokonkwo A.M., Ugwu I.D., Eze U.F., Onyeyilim E.L., Attah I.S., Okonkwo I.V. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2022**, 22, 2822–2851.
doi 10.2174/1871520622666220318090147.
9. Kuppast B., Fahmy H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 113, 198–213.
doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.031
10. Dai X.J., Xue L.P., Ji S.K., Zhou Y., Gao Y., Zheng Y.C., Liu H.M., Liu H.M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 249, 115101.
doi 10.1016/j.ejmech.2023.115101.
11. Mohamed S.F., Abbas E.M.H., Khalaf H.S., Farghaly T.A., Abd El-Shafy D.N. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2018**, 18, 794–802.
doi 10.2174/1389557518666171207161542.
12. Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 165, 332–346.
doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.027.
13. Scapin E., Frizzo C.P., Rodrigues L.V., Zimmer G.C., Vaucher R.A., Sagrillo M.R., Giongo J.L., Afonso C.A.M., Rijo P., Zanatta N.B. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 640–649.
doi 10.1007/s00044-017-1783-3

14. Gein V.L., Prudnikova A.N., Kurbatova A.A., Dmitriev M.V. *Russ. J. of General Chem.* **2021**, *91*, 621–625.
doi 10.31857/S0044460X21040077.
15. Rodante F., Catalani G., Guidotti M.J. *Thermal Anal. Calorimetry*. **1998**, *53*, 937–956.
doi 10.1023/A:1010198621609
16. López-González D., Avalos-Ramirez A., Giroir-Fendler A., Godbout S., Fernandez-Lopez M., Sanchez-Silva L., Valverde J.L. *Energy*. **2015**, *90*, 1626–1635.
doi 10.1016/j.energy.2015.06.134.
17. Jakab E., Till F., Várhegyi G. *Fuel Process. Technol.* **1991**, *28*, 221–238.
doi 10.1016/0378-3820(91)90076-O.
18. Penzik M.V., Kozlov A.N., Zhang S., Badenko V.V., Sosnovsky I.K., Shamansky V.A. *Thermochim. Acta*. **2022**, *711*, 179209.

Synthesis of Bi- And Polycyclic Pyrimidine Derivatives

T. V. Sokolnikova*, A. G. Proidakov, M. V. Penzik, and V. N. Kizhnyaev

Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received November 03, 2023; revised November 21, 2023; accepted November 23, 2023

Based on the modification of the Biginelli reaction, various bi- and polycyclic pyrimidine derivatives (including the condensed series) were synthesized and identified, in the structure of which there are aza- and carbocyclic fragments of various nature.

Keywords: pyrimidine, 1,2,4-triazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, Biginelli reaction, condensation, urea, thiourea, CH-activated substrate, differential scanning calorimetry, thermogravimetry