

УДК 547.854.021

**ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ В ПРИСУТСТВИИ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ N-МЕТИЛПИРРОЛИДОНИЙ ГИДРОСУЛЬФАТА****В.М. Аббасов, Г.Н. Бадалова, А.Г. Талыбов**

*Институт Нефтехимических Процессов им.Ю.Г. Мамедалиева  
Национальной АН Азербайджана,  
AZ 1025, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; email: [gunel4ik@mail.ru](mailto:gunel4ik@mail.ru)*

*Проведен эффективный синтез производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов по трехкомпонентной реакции Биджинелли с участием ионной жидкости N-метилпирролидоний гидросульфата (NMPHS). Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений, а также с помощью ИК и ЯМР спектроскопии установлены их структуры. Синтезированные соединения обладают потенциальными фармакологическими и биологическими свойствами.*

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, ионная жидкость, N-метилпирролидоний гидросульфат, 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он.

Пиримидиноны хорошо известны благодаря широкому диапазону биологической активности. Применение пиримидинов в области исследований лекарственных препаратов стимулировало разработку широкого спектра синтетических методов получения и их химических превращений. Из пяти главных оснований в нуклеиновых кислотах три являются производными пиримидина, которые включают цитозин, имеющийся в ДНК и РНК, урацил в РНК и тимин в ДНК [1].

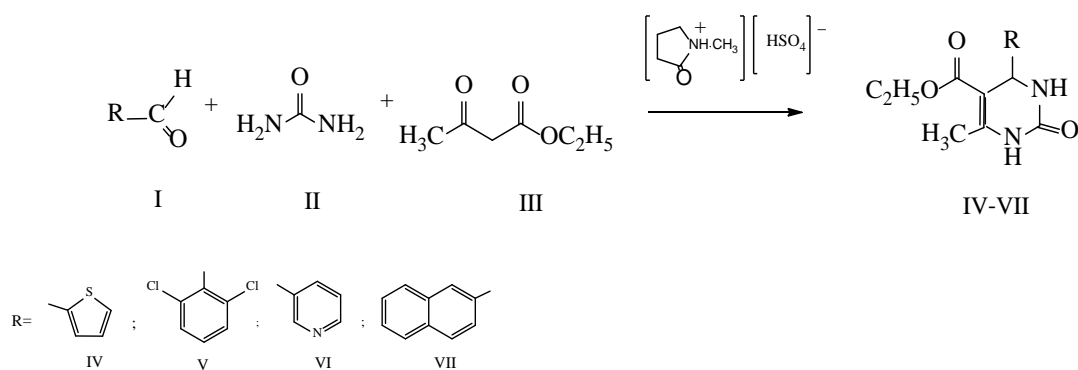
Арилзамещенный 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и его производные играют важную роль в органической и медицинской химии. 4-Арил-1,4-дигидропиридины типа нифедипина [2] были впервые введены в клиническую медицину в 1975 году и до сих пор являются наиболее важной группой модуляторов кальциевых каналов, доступных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Дигидропиримидин-2(1H)-оны являются антигипертензивными агентами, антагонистами  $\alpha 1A$ -адренергического ряда и нейропептида. Они обнаруживаются в

качестве основных единиц во многих морских алкалоидах, являющихся сильными ингибиторами ВИЧ инфекций.

В последние годы ионные жидкости комнатной температуры стали мощной альтернативой традиционным молекулярным органическим растворителям или катализаторам благодаря их особым свойствам, таким как низкое давление пара, широкий диапазон жидкостей, а также легкость извлечения и повторного использования. Эти ионные жидкости также использовались в качестве катализаторов для реакции Биджинелли [4-5]. Наряду с побочными продуктами, в сильно протонной или кислой среде выходы дигидропиримидинов дают низкие результаты из-за чувствительности альдегидов к кислоте. Таким образом, разработка нейтральной альтернативы расширила бы сферу полезной реакции Биджинелли [6-7].

Синтез различных 4-замещенных 3,4-дигидропиримидинов в присутствии катализатора ионной жидкости N-метилпирролидонийгидросульфата был проведен по схеме, показанной на рис.1.

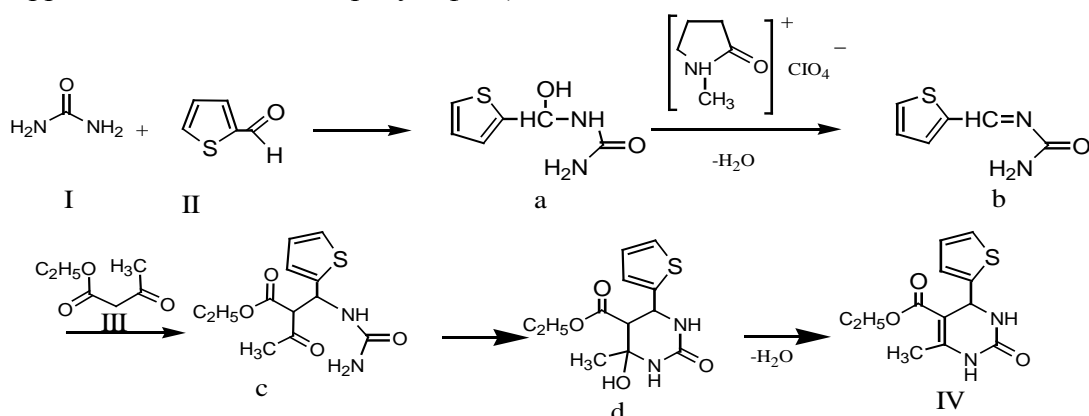


**Рис.1.** Синтез 4-замещенных 3,4-дигидропиримидинонов в присутствии N-метилпирролидоний гидросульфата

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис.2 приведен механизм, из которого видно, что на первой стадии происходит взаимодействие мочевины с соответствующим альдегидом, приводящее к образованию интермедиата (а), который под действием катализатора (N-метилпирролидоний гидросульфата)

образует енаминную форму (b). Интермедиат (b) реагирует с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, образуя интермедиат (с), который циклизуясь, далее образует интермедиат (d) и конечный продукт реакции Биджинелли (IV-VII).



**Рис.2.** Механизм синтеза 4-замещенных 3,4-дигидропиримидинонов

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Идентификацию химического строения продуктов проводили на ИК-Фурье спектрометре ALPHA (фирма BRUKER Германия) в диапазоне волновых частот 600-4000  $\text{см}^{-1}$  на кристалле SeZn:  $\nu$  ( $\text{см}^{-1}$ ). Спектры ЯМР регистрировали на приборе BrukerFourier (300МГц), растворитель - DMSO- $d_6$ , химические сдвиги приведены относительно DMSO- $d_6$ . Температуры плавления производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов измерены на приборе DSC Q20.

Для проведения реакции Биджинелли взяты ароматические альдегиды (10ммоль), этилацетоацетат (10ммоль) и мочевины (30ммоль). Реакции проведены в присутствии катализатора N-метилпирролидоний гидросульфата (3ммоль%) при 80 $^{\circ}$ C в течение часа. Результаты данных работ дали хорошие выходы продуктов, короткое время реакции, мягкие и простые условия ее проведения. Ход реакций проверялся с помощью тонкослойной хроматографии. Структура синтезированных соединений

была определена с помощью элементного анализа, ИК- и  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, а также измерены температуры плавления полученных соединений.

**Этил-6-метил-2-оксо-4-(2-тиенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (IV).** Выход продукта 95%.  $T_{\text{пл.}} = 209\text{--}211^\circ\text{C}$  (лит.  $209\text{--}210^\circ\text{C}$ ) [8];  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 1.29 (т, 7.0 Гц, 3H), 2.27 (с, 3H), 4.13 (к, 7.2 Гц, 2H), 5.68 (с, 1H), 6.35 (с, 1H), 6.87–6.95 (м, 2H), 7.17 (д, 5.0 Гц, 1H), 8.51 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 14.2, 18.5, 50.6, 60.2, 101.6, 123.9, 124.8, 126.7, 146.8, 147.3, 153.9, 165.4. ИК: 34239 (NH), 3243 (NH), 1651 (C=O), 1555 (C=C). Вычислено, %: C 54.12, H 5.30, N 10.52, S 12.04.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Найдено, %: C 54.15, H 5.30, N 10.87, S 12.16.

**Этил-6-метил-2-оксо-4-(2,6-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (V).** Выход продукта 89%.  $T_{\text{пл.}} = 281\text{--}282^\circ\text{C}$  (лит.  $280\text{--}283^\circ\text{C}$ ) [9];  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0.87 (т, 7.1 Гц, 3H), 2.15 (с, 3H), 3.80 (кв, 7.2 Гц, 2H), 6.1 (с, 1H), 7.25 (т, 8.67 Гц, 1H), 7.35 (д, 7.7 Гц, 2H), 7.69 (с, 1H), 9.25 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 13.6, 17.8, 52.1, 58.7, 94.0, 129.3, 135.1, 137.5, 149.7, 150.5, 164.8. ИК: 3353 (NH), 3233 (NH), 3123, 1696 (C=O), 1542 (C=C), 1445 (CH); Вычислено, %: C 51.08, H 4.29,

Cl 21.54, N 8.51.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ . Найдено, %: C 50.95, H 4.80, Cl 21.54, N 8.87.

**Этил-6-метил-2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (VI).** Выход продукта 93%.  $T_{\text{пл.}} = 205\text{--}206^\circ\text{C}$  (лит.  $193\text{--}194^\circ\text{C}$ ) [10];  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.):  $\delta = 1.05$  (м, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.24 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.16 (с, 1H, CH), 7.35 (м, 1H, аром.), 7.60 (м, 1H, аром.), 7.78 (с, 1H, NH), 8.42 (2H, аром.), 9.28 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.):  $\delta = 13.95, 17.72, 52.06, 59.25, 98.28, 123.73, 133.88, 140.03, 147.81, 148.49, 149.05, 151.80, 165.01$ . ИК: 3348, 2977, 3112 (NH), 1693 (C=O), 1643 (C=C). Вычислено, %: C 59.74, H 5.74, N 16.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Найдено, %: C 59.45, H 5.80, N 15.87.

**Этил-6-метил-4-(нафтален-2-ил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (VII).** Выход продукта 91%.  $T_{\text{пл.}} = 195\text{--}196^\circ\text{C}$  (лит.  $196\text{--}198^\circ\text{C}$ ) [10];  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.):  $\delta = 1.08$  (м, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.33 (с, 1H, CH), 7.42–7.48 (м, 3H, аром.), 7.58 (с, 1H, NH), 7.85–7.98 (м, 4H, аром.), 9.25 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.):  $\delta = 13.89, 17.81, 54.27, 59.13, 98.98, 124.52, 124.84, 125.56, 125.82, 126.20, 127.40, 127.76, 128.26, 132.27, 132.62, 143.20, 148.50, 152.02, 165.29$ . ИК: 3224 (NH), 3101 (NH), 2939, 1705 (C=O), 1651 (C=C). Вычислено, %: C 69.66, H 5.85, N 9.03.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Найдено, %: C 69.45, H 5.80, N 9.00.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описана усовершенствованная реакция, протекающая с участием ионной жидкости N-метилпирролидоний гидро-сульфата и приводящая к образованию дигидропиримидинов. Мягкие условия реакции, быстрая конверсия, высокие выходы, простая экспериментальная процедура, доступность катализатора

являются заметными преимуществами настоящего метода. Высокая эффективность, простое отделение катализатора после синтеза и способность многократного использования расширяют возможности существующего метода получения дигидропиримидинов.

## REFERENCES

1. Srinivasa Rao Jetti, Divya Verma, Shubha Jain. An Efficient One-Pot Green Protocol for the Synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Using Recyclable Amberlyst 15 DRY as a Heterogeneous Catalyst via Three-Component Biginelli-Like Reaction. *ISRN Organic Chemistry*. 2012, vol. 2012, pp. 1-8.

2. Kappe C.O., Peters K., Peters E. Dipolar Cycloaddition Reactions of Dihydropyrimidine-Fused Mesomeric Betaines. An Approach toward Conformationally Restricted Dihydropyrimidine Derivatives. *Journal of Organic Chemistry*. 1997, vol. 62, no. 10, pp. 3109–3118.
3. Bossert F. and Vater W. 1,4-Dihydropyridines—a basis for developing new drugs. *Medicinal Research Reviews*. 1989, vol. 9, no. 3, pp. 291–324.
4. Peng J.J., Deng Y.Q. Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron. Lett.* 2001, vol. 42, pp. 5917-5919.
5. Li M, Guo WS, Wen LR, Li YF, Yang HZ. One-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch products catalyzed by non-toxic ionic liquid (BMImSac) and structural determination of two products. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006 vol. 258, pp. 133-138.
6. Heravi M.M., Bakhtiari K., Bamoharram F.F. I2-Molybdophosphoric acid: A recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catalysis Comm.* 2006, vol. 7, no. 6, pp. 373-376.
7. Heravi M. M., Derikvand F., Bamoharram F.F. A catalytic method for synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one using I2-tungstophosphoric acid. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2005, vol. 242, pp. 173–175.

**EFFECTIVE METHOD OF DIHYDROPYRIMIDINONE PRODUCTION IN THE PRESENCE OF IONIC LIQUID OF N-METHYLPYRROLIDONIUM HYDROGEN SULPHATE**

**V.M. Abbasov, G.N. Badalova, A.H. Talybov**

*Y.H. Mammadaliyev Institute of Petrochemical Processes,  
National Academy of Sciences of Azerbaijan  
Khojaly ave. 30, AZ 1025, Baku ; e-mail: [gune14ik@mail.ru](mailto:gune14ik@mail.ru)*

*Received 09.06.2017.*

*An effective synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives has been carried out by three-component Biginelli reaction with the participation of ionic liquid of N-methylpyrrolidonium hydrogen sulfate (NMPHS). Physical-chemical properties of synthesized compounds have been studied, and their structures identified by means of IR and NMR spectroscopy. Synthesized compounds have potential pharmacological and biological properties.*

**Keywords:** Biginelli reaction, ionic liquid, N-methylpyrrolidonium hydrogen sulfate, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

**N-METİLPİRROLİDON HİDROSULFAT İON MAYESİ İŞTİRAKINDA DİHİDROPİRİMİDİNONLARIN EFFEKTİV SİNTEZ ÜSULU**

**V.M. Abbasov, G.N. Bədəlova, A.H. Talıbov**

*AMEA akam. Y.H. Məmmədəliyev ad. Neft-Kimya Prosesləri İnstitutu  
AZ 1025, Bakı şəh., Xocalı pros., 30; e-mail: [gune14ik@mail.ru](mailto:gune14ik@mail.ru)*

*N-metilpirrolidon hidrosulfat (NMPHS) ion mayesi iştirakında üçkomponentli Biginelli reaksiyası ilə dihidropirimidinonların effektiv sintezi aparılmışdır. Alınmış birləşmələrin fiziki-kimyəvi xassələri öyrənilmiş, həmçinin onların strukturları İQ və NMR spektroskopiyası ilə təyin olunmuşdur. Sintez olunmuş birləşmələr potensial farmakoloji və bioloji xassələrə malikdirlər.*

**Açar sözlər:** Biginelli reaksiyası, ion mayesi, N-metilpirrolidon hidrosulfat, 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on.

*Поступила в редакцию 09.06.2017.*