

## РЕАКЦИЯ БИДЖИНЕЛЛИ В СИНТЕЗЕ ЭТИЛ-4-(6-АРИЛ-5-БЕНЗОИЛ-4-ГИДРОКСИ- 2-ТИОКСОГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-4- КАРБОКСАМИДО)БЕНЗОАТОВ

© 2023 г. В. Л. Гейн<sup>1\*</sup>, Т. М. Замараева<sup>1</sup>, Е. В. Горгопина<sup>1</sup>, М. В. Дмитриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 30 августа 2022 г.

После доработки 30 августа 2022 г.

Принято к печати 29 сентября 2022 г.

Трехкомпонентная реакция Биджинелли этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата, ароматического альдегида и тиомочевины в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия приводит к образованию этил-4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов. Строение полученных соединений установлено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии.

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоат, арилальдегиды, тиомочевина, ацетат натрия

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010055, **EDN:** OYQSIM

Основной синтетической стратегией создания потенциально биологически активных производных пиримидина является модификация реакции Биджинелли, основанная на использовании новых исходных реагентов, позволяющих функционализировать пиримидиновый цикл [1–6].

Известно, что участие в реакции Биджинелли субстратов, содержащих оксалильную группу, таких как метил- [7, 8], этилароилпироваты [9–12], диэтилоксалоацетата [13] и его натриевой соли [14] приводит к образованию метил(этил)-5-ароилтетрагидропиримидин-4-карбоксилатов, реже 4-гидроксигексагидропиримидин-4-карбоксилатов, и 4,5-диэтоксикарбонилпроизводных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-онов соответственно. Следует отметить, что поведение амидов ароилпировиноградных кислот в реакции Биджинелли не изучалось.

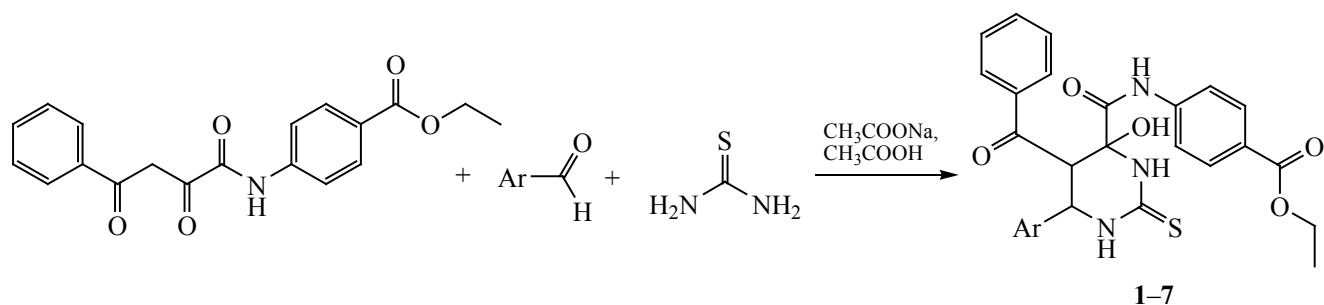
С целью получения ранее неизвестных производных пиримидина и расширения круга ис-

пользуемых 1,2,4-трикарбонильных соединений в конденсации Биджинелли, нами в реакцию с ароматическим альдегидом и тиомочевинной был вовлечен этил 4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоат. Кипячение указанных реагентов в уксусной кислоте не привело к образованию пиримидинового цикла и в качестве продуктов реакции были выделены исходные соединения.

Установлено, что реакция протекает в уксусной кислоте в присутствии в качестве катализатора ацетата натрия в течение 7–30 мин и останавливается на стадии образования недегидратированных продуктов – этил-4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов 1–7.

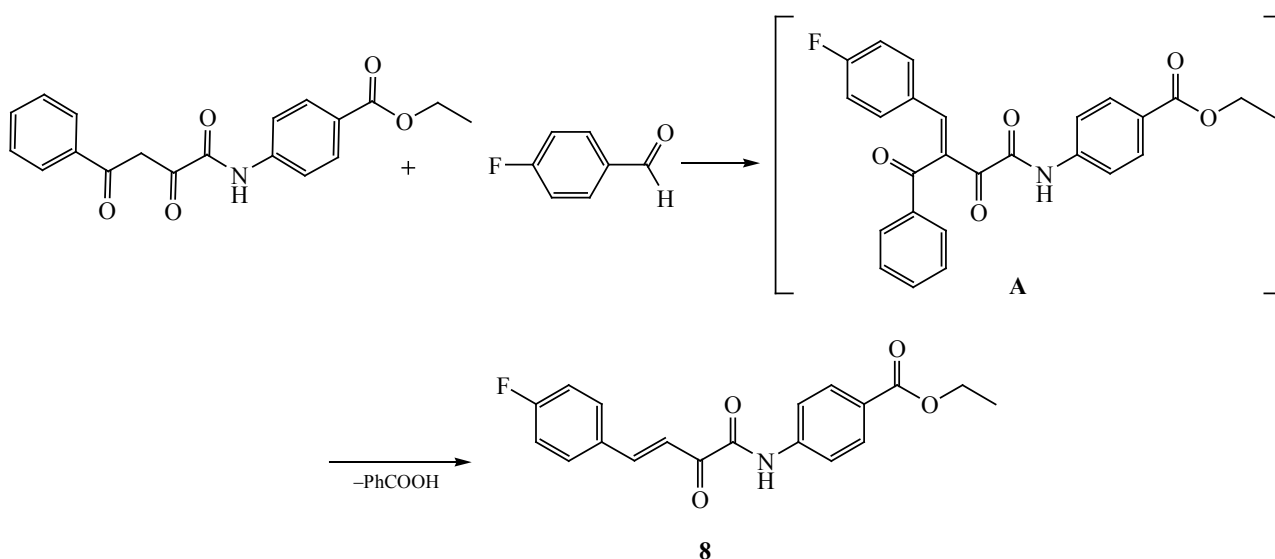
Полученные соединения 1–7 – бесцветные кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, нерастворимые в уксусной кислоте, этиловом спирте, воде. В ИК спектрах соединений 1–7

Схема 1.



Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (3), 4-HO-3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (4), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7).

Схема 2.



наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп NH, OH (2976–3440 см<sup>-1</sup>), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO (1710–1720 см<sup>-1</sup>), CON (1670–1698 см<sup>-1</sup>), CO (1628–1660 см<sup>-1</sup>), связи C=C (1610–1630 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 1–7, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют дублеты протонов в положениях 5 и 6 гетероцикла (4.63–4.79 и 4.94–5.26 м. д., *J* 12 Гц), два уширенных синглета протонов H<sup>1</sup> и H<sup>3</sup> (8.54–8.93 и 9.16–9.34 м. д.), синглеты протонов NH амидной группы (9.98–10.03 м. д.) и OH-группы (6.92–7.05 м. д.).

В ходе исследования было зафиксировано образование этил-(*E*)-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-

3-енамидо]бензоата 8 в результате взаимодействия этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата и 4-фторбензальдегида с последующим отщеплением бензоильного фрагмента от интермедиата А (схема 2).

Строение этил-(*E*)-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата 8 было установлено рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Соединение 8 кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Значения длин связей и валентных углов близки к стандартным. Молекула в целом приблизительно плоская, диэдральный угол между двумя ароматическими циклами равен 4.8°. Этоксикарбониль-

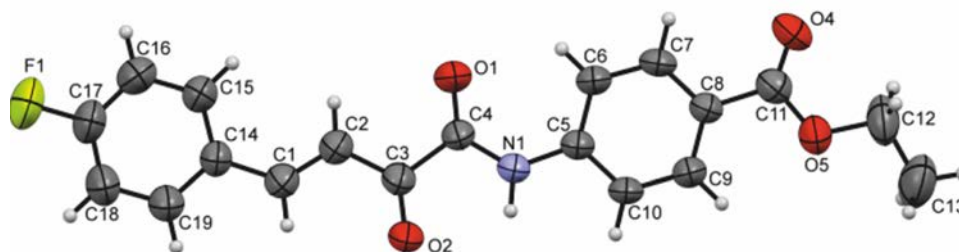


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **8** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 50%-ной вероятностью.

ный заместитель развернут на небольшой угол, торсионный угол  $C^9C^8C^{11}O^5$   $11.8(3)^\circ$ . В кристалле молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет слабой межмолекулярной водородной связи  $N^1-H^{1A}\cdots O^2$  [ $1-x, 1-y, -z$ ] с параметрами:  $N^1-H^{1A}$   $0.89(2)$ ,  $H^{1A}\cdots O^2$   $2.52(2)$ ,  $N^1\cdots O^2$   $3.340(3)$  Å, угол  $N^1H^{1A}O^2$   $153(2)^\circ$ .

Образование этил-*(E)*-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата косвенно подтверждает активирующее действие ацетата натрия на метиленовую группу в этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоате и формирование бензилиденового производного **Б** в качестве промежуточного продукта, который реагирует с тиомочевинной и

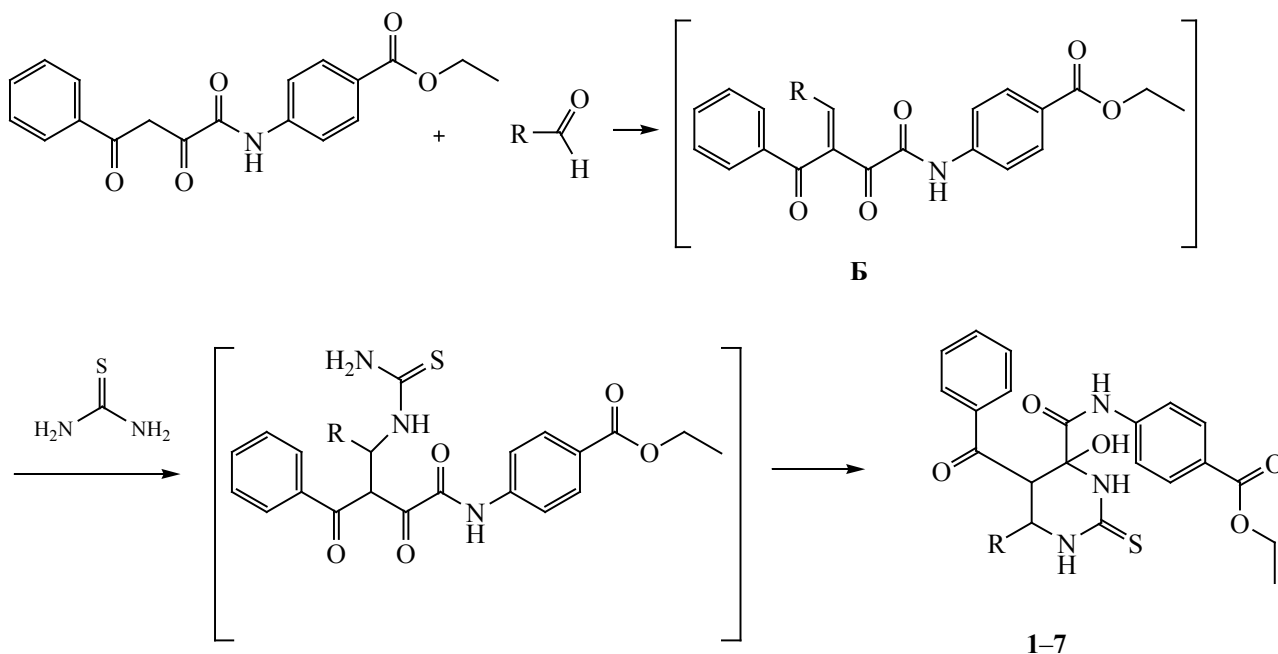
циклизуется в целевой продукт **1–7** или распадается до этил-*(E)*-4-(4-арил-2-оксобут-3-енамидо)бензоатов. Вероятно, реакция протекает по схеме 3.

Таким образом, на примере этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата показана возможность использования *N*-ариламинов ароилпировиноградных кислот в каталитической реакции Биджинелли, что позволит существенно расширить границы применимости данной реакции для синтеза биологически активных веществ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записывали на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках КВг.

Схема 3.



Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker AVANCE 400SX с рабочей частотой 400 и 100 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

**Этил-4-[5-бензоил-4-гидрокси-6-(3-нитрофенил)-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (1).** Смесь 3.40 г (0.01 моль) этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата, 1.51 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида, 0.78 г (0.01 моль) тиомочевины и 0.82 г (0.01 моль) ацетата натрия в 15 мл уксусной кислоты кипятили в течение 15 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 4.16 г (76%), т. пл. 231–233°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1656, 1692, 1718, 3192, 3288, 3312, 3344. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.79 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.26 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 7.04 с (1H, OH), 7.15 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.28 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.43 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.57 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.63 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.78 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.90 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.08 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.30 с (1H, ArH), 8.93 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.34 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.06, 51.06, 53.91, 60.32, 80.86, 119.69, 122.91, 123.01, 124.95, 127.72, 128.07, 129.36, 129.73, 132.94, 135.19, 137.00, 140.95, 141.75, 147.54, 165.17, 166.89, 176.76, 195.80. Найдено, %: C 59.00, 59.31; H 4.33, 4.50; N 10.09, 10.32.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: C 59.12; H 4.41; N 10.21.

Соединения 2–7 получали аналогично.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3-бромфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (2).** В реакции использовали 3-бромбензальдегид, смесь кипятили в течение 7 мин. Выход 4.60 г (79%), т. пл. 225–227°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1632, 1696, 1710, 2984, 3192, 3312, 3410. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.32 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.70 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.08 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.98 с (1H, OH), 7.18 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.23 т (1H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.30 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.38 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.61 с (1H, ArH), 7.63 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.77 д

(2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.84 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.28 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.07, 50.95, 54.00, 60.34, 80.81, 119.69, 121.25, 124.89, 127.36, 127.69, 128.09, 129.35, 130.30, 130.81, 130.98, 132.93, 137.03, 141.39, 141.77, 165.17, 166.99, 176.55, 195.71. Найдено, %: C 55.55, 55.80; H 4.04, 4.24; N 7.07, 7.33.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.68; H 4.15; N 7.21.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (3).** В реакции использовали 3,4-диметоксибензальдегид, смесь кипятили в течение 10 мин. Выход 3.32 г (59%), т. пл. 221–223°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1656, 1696, 1710, 2976, 3216, 3280, 3336. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.73 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.03 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.83 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.91 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.95 с (1H, OH), 7.02 с (1H, ArH), 7.20 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.32 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.43 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.65 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.74 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.58 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.19 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.01, 50.77, 54.25, 55.34, 55.50, 60.30, 80.90, 111.39, 111.81, 119.73, 120.89, 124.86, 127.79, 128.06, 129.33, 130.57, 132.82, 137.09, 141.78, 148.42, 148.55, 165.17, 167.13, 176.36, 195.99. Найдено, %: C 61.70, 61.94; H 5.11, 5.30; N 7.34, 7.59.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.80; H 5.19; N 7.46.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3-этокси-4-гидроксифенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (4).** В реакции использовали 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегид, смесь кипятили в течение 30 мин. Выход 3.49 г (62%), т. пл. 184–186°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1604, 1644, 1698, 1718, 2992, 3198, 3364, 3382, 3410. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.26 м (6H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.66 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.96 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.63 д (1H, ArH), 6.75 д (1H, ArH), 6.92 с (1H, OH), 6.93 с (1H, ArH), 7.01 с (1H, OH), 7.20 т (2H, ArH,  $J$  7.2 Гц), 7.31 т (1H, ArH,  $J$  7.2 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 7.65 д (2H, ArH,  $J$  7.5 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 8.52 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.16 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.13, 14.63, 50.72, 54.34, 60.40, 64.01, 81.15, 113.88, 115.20, 119.81, 121.19, 124.67, 127.80, 128.12, 129.01, 129.36, 132.89, 137.20, 141.76, 146.14, 146.85, 165.24, 167.26, 176.41, 196.19. Найдено, %: С 61.67, 61.92; Н 5.07, 5.29; N 7.35, 7.59.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 61.80; Н 5.19; N 7.46.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (5).** В реакции использовали 4-хлорбензальдегид, смесь кипятили в течение 15 мин. Выход 3.97 г (74%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1650, 1670, 1720, 2990, 3215, 3284, 3440. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.65 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.10 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 7.05 с (1H, OH), 7.17 т (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.28 т (1H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.31 д (2H, ArH), 7.38–7.45 м (4H, ArH), 7.60 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 8.77 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.25 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.14, 51.16, 53.86, 60.40, 80.92, 119.79, 124.96, 127.76, 128.16, 128.21, 129.38, 130.18, 132.53, 132.97, 137.11, 137.75, 141.82, 165.24, 167.14, 176.57, 196.77. Найдено, %: С 60.15, 60.38; Н 4.43, 5.59; N 7.70, 7.95.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 60.28; Н 4.50; N 7.81.

**Этил-4-{5-бензоил-6-[4-(диметиламино)фенил]-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо}бензоат (6).** В реакции использовали N,N-диметиламинобензальдегид, смесь кипятили в течение 30 мин. Выход 2.57 г (47%), т. пл. 212–214°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1660, 1699, 1720, 2980, 3215, 3348, 3420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.27 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.63 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.94 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.61 д (2H, ArH), 7.01 с (1H, OH), 7.15–7.32 м (5H, ArH), 7.40 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.61 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 8.54 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.22 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.14, 39.59, 39.93, 51.03, 53.97, 60.40, 81.00, 111.92, 119.79, 124.92, 125.69, 127.76, 128.12, 128.76, 129.37, 132.80, 137.23, 141.86, 150.06, 165.25, 167.39, 176.33, 196.85. Найдено, %: С 63.51, 63.84; Н 5.42, 5.61; N 10.11, 10.38.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.72; Н 5.53; N 10.25.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (7).** В реакции использовали 4-фторбензальдегид, смесь кипятили в течение 7 мин. Выход 3.70 г (71%), т. пл. 236–238°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1628, 1696, 1712, 2984, 3184, 3264, 3338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.66 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.10 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.00 с (1H, OH), 7.08 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.18 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.30–7.48 м (4H, ArH), 7.60 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.76 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.71 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.21 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.01, 51.14, 53.82, 60.24, 81.36, 114.81 (д,  $J$  15.75 Гц), 119.72, 124.94, 127.85 (д,  $J$  15.75 Гц), 129.32, 130.32, 132.99, 134.79, 137.18, 141.84, 160.31, 162.79 (д,  $J$  186 Гц), 165.46, 167.22, 176.55, 195.95. Найдено, %: С 61.96, 62.29; Н 4.52, 4.74; N 7.92, 8.18.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.18; Н 4.64; N 8.06.

**Рентгеноструктурный анализ (E)-этил-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата 8** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование, шаг сканирования 1°] [15]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Сингония кристалла ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ ,  $M$  341.33) триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  5.4869(12),  $b$  10.095(2),  $c$  15.568(3) Å,  $\alpha$  79.593(18),  $\beta$  82.878(18),  $\gamma$  80.402(17)°,  $V$  832.3(3) Å $^3$ ,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.362 г/см $^3$ ,  $\mu$  0.103 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]. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0611,  $wR_2$  0.1396 [для 1881 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.1242,  $wR_2$  0.1906 (для всех 3845 независимых отражений),  $S$  1.016.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2192419).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

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

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Karpe C.O.* // Multicomponent Reactions. 2005. P. 95. doi 10.1002/3527605118.ch4
2. *Karpe C.O.* // Tetrahedron 1993. Vol. 49. N 32. P. 6937. doi 10.1016/S0040-4020(01)87971-0
3. *Karpe C.O.* // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 12. P. 1043. doi 10.1016/s0223-5234(00)01189-2
4. *Wan J.-P., Liu Y.* // Synthesis 2010. N 23. P. 3943. doi 10.1055/s-0030-1258290
5. *Nagarajaiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N.* // Tetrahedron Lett. 2016. 57. N 47. P. 5135. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
6. *Вдовина С.В., Мамедов В.А.* // Усп. хим. 2008. Т. 77. № 12. С. 1091; *Vdovina S.V., Mamedov V.A.* // Russ. Chem. Rev. 2008. Vol. 77. P. 1017. doi 10.1070/RC2008v077n12ABEH003894
7. *Гейн В.Л., Крылова И.В., Цыплякова Е.П., Гайфуллина А.Р., Варкентин Л.И., Вахрин М.И.* // ХГС. 2009. № 7. С. 1046; *Gein V.L., Krylova I.V., Tsypliakova E.P., Gaijullina A.R., Varkentin L.I., Vakhrin M.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 7. P. 829. doi 10.1007/S10593-009-0353-0
8. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 3. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
9. *Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M.* // Eur. J. Med. Chem. 2011. 46. N 11. P. 5636. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
10. *Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Bondarenko S.S., Ostapchuk E.N., Grygorenko O.O., Shishkin O.V., Tolmachev A.A.* // Tetrahedron Lett. 2010. 51. N 32. P. 4229. doi 10.1016/j.tetlet.2010.06.032
11. *El-Malah A., Mahmoud Z., Hamed Salem H., Abdou A.M., Soliman Mona M.H., Hassan R.A.* // Green Chem. Lett. Rev. 2021. Vol. 14. N 2. P. 2. doi 10.1080/17518253.2021.1896789
12. *Lauro G., Strocchia M., Terracciano S., Bruno I., Fischer K., Pergola C., Werz O., Riccio R., Bifulco G.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 80. P. 407. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.061
13. *Колосов М.А., Ал-Огаили М.Д.К., Пархоменко В.С., Орлов В.Д.* // ХГС. 2013. № 10. С. 1599; *Kolosov M.A., Al-Ogaili M.J.K., Parkhomenko V.S., Orlov V.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 49. N 10. P. 1484. doi 10.1007/s10593-014-1399-1
14. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Волкова Е.С., Дмитриев М.В.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. N 5. С. 740; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Volkova E.S., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 730. doi 10.1134/S1070428016050195
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET)
16. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
18. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

# Biginelli Reaction in the Synthesis of Ethyl 4-(6-Aryl-5-benzoyl-4-hydroxy- 2-thioxohexahydropyrimidine-4-carboxamido)benzoates

V. L. Gein<sup>a,\*</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>a</sup>, E. V. Gorgopina<sup>a</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received August 30, 2022; revised August 30, 2022; accepted September 29, 2022

Three-component Biginelli reaction of ethyl 4-(2,4-dioxo-4-phenylbutanamido)benzoate, aromatic aldehyde and thiourea in acetic acid in the presence of sodium acetate led to the formation of ethyl 4-(6-aryl-5-benzoyl-4-hydroxy-2-thioxohexahydropyrimidine-4-carboxamido)benzoates. Structure of the obtained compounds was established by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C spectroscopy methods.

**Keywords:** Biginelli reaction, ethyl 4-(2,4-dioxo-4-phenylbutanamido)benzoate, arylaldehydes, thiourea, sodium acetate