УДК 547.8 + 547.32

СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

© 2019 г. А. Г. Бадамшин[a, b], Д. Р. Латыпова[a], В. А. Докичев[a, b, *]

[a] ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН» (УфИХ РАН), 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: dokichev@anrb.ru

[b] «Уфимский государственный авиационный технический университет», 450008, Россия, г. Уфа, ул. К. Маркса 12

Поступила в редакцию 5 сентября 2018 г.
После доработки 24 сентября 2018 г.
Принята к публикации 11 октября 2018 г.

Взаимодействием алкил 5-ацетилгексагидропиримидин-5-карбоксилатов с аммиаком, гидразин гидратом и алюмогидридом лития получены производные гексагидропиримидина, содержащие в своей структуре фармакофорные 1,3-пропилендиаминовые и 1,3-пропаноламиновые фрагменты.

Ключевые слова: синтез, алкил 5-ацетилгексагидропиримидин-5-карбоксилаты, аммиак, гидразин гидрат, алюмогидрид лития.

DOI: 10.1134/S0514749219020071

Синтетические и природные соединения с гексагидропиримидиновым фрагментом проявляют широкий спектр биологической активности (противоопухолевой, антивирусной, антибактериальной и др.) [1–7] и находят применение в синтезе полиметиленовых полиаминов [8–11], для которых характерна высокая активность против болезни Альцгеймера, а также различного рода опухолей и раковых клеток [12–14].

Разработке эффективных методов получения данного класса соединений посвящено большое количество публикаций [15-18]. Протекающее в условиях реакции Манниха взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с аминами и альдегидами является одним из удобных способов построения гексагидропиримидинового цикла, содержащего карбонильные и карбоксильные заместители *1*,*3*- и *5*-положениях [4, 5, 15–17].

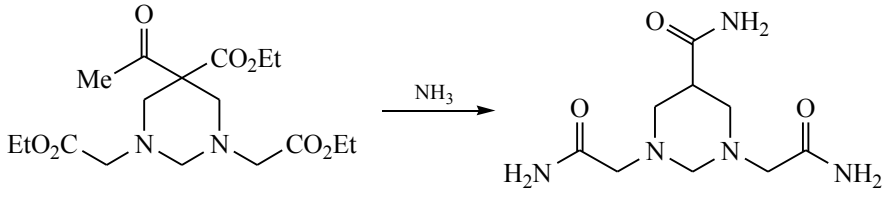
Можно ожидать, что введение в молекулу амидной, гидразидной или гидроксильной группы приведет к усилению присущей гексагидропиримидинам фармакологической активности [3,19–21]. Расчеты физиологической активности с использованием компьютерной системы PASS показали, что данные производные могут быть ингибиторами фактора некроза опухоли, антагонистами анафилатоксиновых рецепторов и применяться при лечении тревожно-фобических расстройств, ревматоидных артритов, псориаза и язвы желудка [22].

С этой целью в настоящей работе исследовано взаимодействие полученных нами ранее [4] на основе природных аминокислот (глицина, L-аланина, L-валина и L-лейцина) этил 5-ацетил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)- **1a**, этил 5-ацетил-1,3-бис[(1*S*)-2-метокси-1-метил-2-оксоэтил]- (–)-**1b**, этил 5-ацетил-1,3-бис[(1*S*)-1-(метоксикарбонил)-2-метипропил]- (–)-**1c** и этил 5-ацетил-1,3-бис[(1*S*)-1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]гексагидропиримидин-5-карбоксилата (–)-**1d** с аммиаком, гидразином и $LiAlH_4$ (схема 1).

Амидирование этил 5-ацетил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилата **1a** аммиаком, как оказалось, наиболее успешно протекает в метанольном растворе при комнатной температуре. В этих условиях основным продуктом реакции является 1,3-бис(2-амино-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксамид **2**, образующийся с выходом 95% в результате полного превращения трех карбоксильных групп в амидные и отщеплением ацетильной. Из реакционной массы наряду с гетероциклом **2** был выделен ацетамид, получающийся, вероятно, при взаимодействии аммиака с ацетильным заместителем [16,23].

Следует отметить, что при каталитическом амидировании гексагидропиримидина **1a** в

Схема 1.



1a **2**

NH_3, H_2 (14 атм), Ni-Ренея, MeOH, 50°C, 24 ч (75%)
NH_3, MeOH, 25°C, запаянная ампула, 14 суток (95%)
NH_4OH, 25°C, 17 ч (66%)

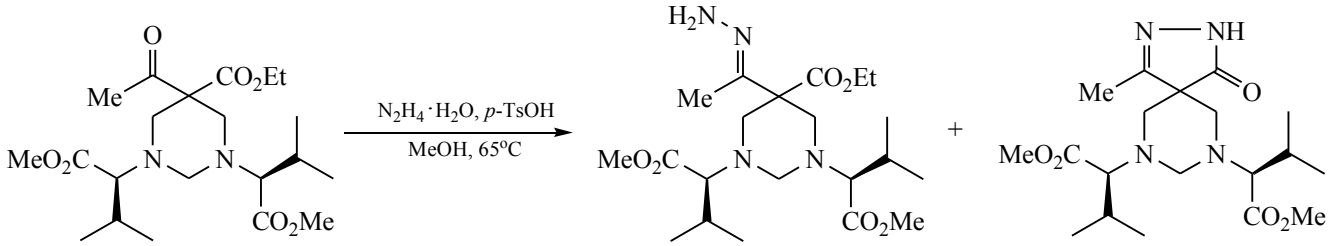
присутствии Ni-Ренея и водорода не наблюдается образование соответствующего пропилендиамина, который можно было ожидать в этих условиях [8, 9].

Известно, что реакция гексагидропиримидинов, содержащих карбонильные группы в *5*-положении, с гидразином в зависимости от природы исходного соединения приводит к соответствующим пиразолам либо пиразолонам [18]. Последние представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, а также структурных фрагментов сложных полициклических систем. Нами установлено, что взаимодействие гидразин гидрата с этил 5-ацетил-1,3-бис[(1*S*)-2-метокси-1-метил-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилатом (–)-**1b** при кипячении в метаноле в присутствии *p*-TsOH протекает по ацетильной и карбоксильной группам в *5*-положении, не затрагивая карбоксильные фрагменты в *1*- и *3*-положениях, и приводит к смеси двух продуктов – этил 5-[1*E*-этангидразоизоил]-1,3-бис[(1*S*)-1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилата **3** и диметил (2*S*,2'*S*)-2,2'-(1-метил-4-оксо-2,3,7,9-тетраазаспиро[4.5]дец-1-ен-7,9-диил)бис(3-метилбутаноата) **4** с общим выходом 40% в соотношении 1:1. Спирогетероцикл **4** образуется, вероятно, в результате внутримолекулярной циклизации гидразона **3**, имеющего *цис*-конфигурацию двойной гидразоновой связи N=C (схема 2).

Соединения **3** и **4** выделены с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H, ^{13}C и ^{15}N, при этом интерпретация структуры и отнесение сигналов атомов H и C были выполнены с применением двумерных гомо- и гетероядерных корреляционных спектров {^1H, ^1H} COSY, {^1H, ^1H}. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C гексагидропиримидинов **3** и **4** присутствуют характеристичные сигналы при δ_H 1.58 м.д., и δ_C 10.76, 142.88 м.д., относящиеся к фрагменту $CH_3C{=}N$ гидразона **3**, а также при δ_H 2.24 м.д. и δ_C 18.33, 164.39 м.д., отвечающие фрагменту $CH_3C{=}N$ пиразолона **4**. Кросс-пики H_2N и H_3C в спектре NOESY подтверждают *транс*-изомерию двойной гидразоновой связи N=C. Спектры ЯМР ^{13}C спирогетероцикла **4** характеризуются наличием сигналов при δ_C 19.38, 19.60, 19.79 и 19.99 м.д., принадлежавших четырем магнитно-неэквивалентным метильным группам двух изопропильных фрагментов.

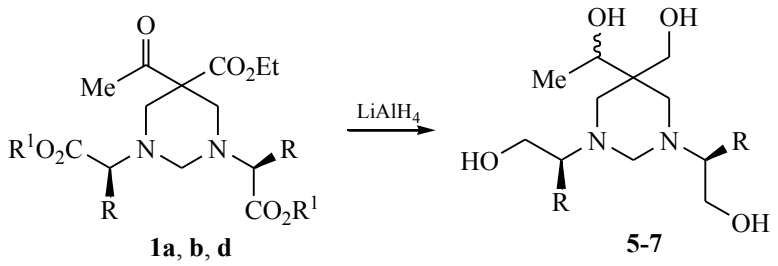
Особый интерес представляют гексагидропиримидины, содержащие в своей структуру гидроксильные группы, которые являются аналогами 1,3-пропаноламинов и перспективны в

Схема 2.



1c **3** **4**

Схема 3.



R = H (**1a**, **5**), Me (**1b**, **6**), $CH_2CH(Me)_2$ (**1d**, **7**); R^1 = Et (**1a**), Me (**1b**, **d**)

качестве биологически активных соединений. Восстановление гексапиримидинов, содержащих ацетильные и сложноэфирные группы, один из удобных методов их синтеза. Так, восстановление 1,3-гексагидропиримидинов **1a**, **b**, и **d** $LiAlH_4$ при мольном соотношении **1** : $LiAlH_4$ = 1:12 в среде диэтилового эфира при комнатной температуре протекает с превращением ацетильной и трех сложноэфирных групп в гидроксильные и образованием 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-(1-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)гексагидропиримидина **5**, 1,3-бис[(1*S*)-2-гидрокси-1-метилэтил]-5-(1-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)гексагидропиримидина **6** и 1,3-бис[(1*S*)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]-5-(1-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-гексагидропиримидина **7** с выходами 14, 38 и 22% соответственно. Низкие выхода продуктов реакции, вероятно, обусловлены раскрытием гексагидропиримидинового кольца под действием $LiAlH_4$ и взаимодействием образующихся диаминов со сложноэфирными фрагментами, приводящей к образованию сложной смеси олигомеров амидного типа [11] (схема 3).

Полученные из оптически активных 1,3-гексагидропиримидинов **1b** и **d** тетраолы **6** и **7** были выделены в виде трудноразделимой смеси диастереомеров в соотношении 1:1.2 и 1:1.3 соответственно (по данным ЯМР ^{1}H и ^{13}C).

Продукты восстановления характеризуются появлением в спектрах ЯМР ^{13}C характерных сигналов атомов углерода при гидроксильной группе при 61.05–65.91 м.д. и 72.27–72.58 м.д. для CH_2OH и CHOH фрагментов соответственно.

Таким образом, нами получены новые гексагидропиримидины, содержащие пропилендиаминовые и пропаноламиновые фрагменты, перспективные в качестве биологически активных веществ и комплексообразователей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300.13 (^{1}H), 75.47 (^{13}C) МГц и Bruker Avance-III 500 с рабочими частотами 500.13 (^{1}H), 125.47 (^{13}C) и 50.58 (^{15}N) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 K. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C, ^{1}H приведены относительно сигнала внутреннего стандарта ТМС. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N получали из F_1-проекции ^{1}H-^{15}N HMBC спектров, значения приведены в аммиачной шкале. Масс-спектры получали на хромато-мас-спектрометре высокого разрешения Thermo Finnigan MAT 95 XP (ЭУ, 70 эВ, температура ионизирующей камеры 250°C, температура прямого ввода 50–270°C, скорость нагрева 10град/мин). ИК спектры снимали на спектрометре IR Prestige-21 Shimadzu. Температуры плавления определяли на микростолике Boetius. ТСХ анализ проводили на хроматографических пластинках Silufol Merck и на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО «ИМИД» (элюент – хлороформ–MeOH, 9:1, элюент – петролейный эфир–AcOEt, 7:3). Полученные соединения выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel (140-270 mesh).

1,3-Бис(2-амино-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксамид (2). *Метод 1*. Раствор 1 г (2.7 ммоль) этил 5-ацетил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилата **1a** и 1.88 г (111 ммоль) аммиака в 20 мл MeOH выдерживали в запаянной стеклянной ампуле объемом 30 мл при комнатной температуре в течение 2 недель. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент – $CHCl_3$–MeOH, 7:3). Получили 0.61 г (95%). Белые кристаллы, т. пл. 198–

199°C. Наряду с продуктом **2** был выделен ацетамид. Выход 0.07 г (44%), т. пл. 78–80°C.

Спектр ЯМР ^{1}H (D_2O), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.74 м [2H, $2NCH_2^{(a)}$], 2.92 [3H, $2NCH_2^{(e)}$, CH], 3.20 д (4H, CH_2, *J* 17.5), 3.29 м [1H, $NCH_2^{(a)}N$], 3.44 м [1H, $NCH_2^{(e)}N$], 4.79 с (6H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ, м.д.: 41.32 (CH), 55.82 (N$\underline{C}H_2$CH), 58.93 (CH_2), 76.28 (NCH_2N), 178.33 (C(O)NH_2), 180.22 (C(O)NH_2). Найдено *m/z* 243.1323 [*M* – H]$^+$. $C_9H_{17}N_5O_3$. Вычислено M 243.1331.

Метод 2. В стальной автоклав объемом 100 мл поместили 1.5 г (4 ммоль) этил 5-ацетил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилата **1a** в 20 мл MeOH, 50 мл жидкого аммиака, 0.07 г свежеприготовленного Ni-Ренея и нагревали при 50°C в течение 24 ч. при давлении H_2 14 атм. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент − $CHCl_3$–MeOH, 7 : 3). Выход 0.73 г (75%).

Метод 3. Смесь 0.75 г (2 ммоль) этил 5-ацетил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилата **1a** и 10 мл (53 ммоль) 20% водного раствора аммиака перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент − $CHCl_3$–MeOH, 7:3). Выход 0.32 г (66 %).

Взаимодействие этил 5-ацетил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилата (1c) с гидразин гидратом. К раствору 0.008 г (0.048 ммоль) *p*-TsOH в 5 мл MeOH добавляли 0.36 г (7.2 ммоль) гидразин гидрата, 0.5 г (1.2 ммоль) этил 5-ацетил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилата (–)-**1c** и кипятили с обратным холодильником в течение 8.5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли 30 мл хлористого метилена, промывали водой (16 мл) и сушили безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент − гексан−AcOEt, 7:3).

Этил 5-(1-этангидранозоил)-1,3-бис[(1*S*)-1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3). Выход 0.21 г (20%). Карамелеобразное вещество светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.76 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.79 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.88 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.97 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 1.13 т (3H, CH_3, ^3J 8.0), 1.58 с (3H, CH_3C=N), 1.96–2.04 м [2H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 2.11 д [1H, $NCH_2^{(a)}$, ^2J 7.0], 2.35 д [1H, $NCH_2^{(a)}$, ^2J 7.0], 2.71 д [1H, $NCH_2^{(a)}N$, ^2J 9.0], 2.71 д (1H, $CHCO_2$, ^3J 6.0), 2.80 д (1H, $CHCO_2$, ^3J 6.0), 3.32 д [1H, $NCH_2^{(e)}$, ^2J 7.0], 3.44 д [1H, $NCH_2^{(e)}$, ^2J 7.0], 3.61 с (3H, OCH_3), 3.63 с (3H, OCH_3), 3.53 д [1H, $NCH_2^{(e)}N$, ^2J 9.0], 4.03 кв (2H, OCH_2, ^3J 7.1), 5.92 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 10.76 ($\underline{C}H_3C$=N), 14.38 ($CH_2\underline{C}H_3$), 19.51 (CH_3), 19.68 (CH_3), 19.86 (CH_3), 26.99 и 27.04 ($\underline{C}HCH_3$), 51.10 (OCH_3), 51.23 (OCH_3), 51.84 (NCH_2), 57.74 (NCH_2), 54.13 (C), 60.53 (OCH_2), 69.96 (NCH_2N), 72.01 (NCH), 72.94 (NCH), 142.88 (C=N), 171.30 ($\underline{C}O_2Me$), 171.59 ($\underline{C}O_2Me$), 171.81 ($\underline{C}O_2Et$). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ, м.д.: 106.58 (C=N), 332.14 (C=N). Найдено [*M* + Na]$^+$ 465.2684, [*M* + K]$^+$ 481.2423. $C_{21}H_{38}N_4O_6$. Вычислено *M* 442.2791.

Диметил (2S,2'S)-2,2'-(1-метил-4-оксо-2,3,7,9-тетраазаспиро[4.5]дец-1-ен-7,9-диил)бис(3-метилбутаноат) (4). Выход 0.19 г (20%). Карамелеобразное вещество светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.81 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.82 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.93 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 0.99 д (3H, CH_3, ^3J 3.0), 1.89–1.97 м (1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$), 2.03–2.10 м [1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 2.24 с (3H, CH_3C=N), 2.39 д [2H, $2NCH_2^{(a)}$, ^2J 9.0], 2.72 д [2H, $2NCH_2^{(e)}$, ^2J 9.0], 2.78 д [1H, $NCH_2^{(a)}N$, ^2J 8.0], 2.86 д (1H, $CHCO_2$, ^3J 6.0), 2.98 д (1H, $CHCO_2$, ^3J 6.0), 3.64 с (6H, $2OCH_3$), 3.78 д [1H, $NCH_2^{(e)}N$, ^2J 8.0], 4.05 кв (2H, OCH_2, ^3J 7.1), 11.01 уш. с (H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 18.33 ($\underline{C}H_3C$=N), 19.38 (CH_3), 19.60 (CH_3), 19.79 (CH_3), 19.99 (CH_3), 26.81 ($\underline{C}HCH_3$), 26.99 ($\underline{C}HCH_3$), 50.90 (OCH_3), 51.17 (OCH_3), 51.55 (NCH_2), 55.53 (NCH_2), 50.82 (C), 68.93 (NCH_2N), 71.60 (NCH), 72.22 (NCH), 164.39 (C=N), 171.26 (CO_2), 171.33 (CO_2), 175.72 (CONH). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ, м.д.: 172.88 (CONH), 306.32 (C=N). Найдено [*M* + Na]$^+$ 419.2265, [*M* + K]$^+$ 435.2004. $C_{19}H_{32}N_4O_5$. Вычислено *M* 396.2373.

Общая методика восстановления. К охлажденному до –10°C раствору 16 ммоль $LiAlH_4$ в 20 мл диэтилового эфира прикапывали при перемешивании в токе аргона 1.3 ммоль гексагидропиримидина **1a**, **b**, и **d**, растворенного в 10 мл диэтилового эфира. Прикапывание вели с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 30ºC. Реакционную массу при перемешивании выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 11 мл 15%-ного водного раствора NaOH, пере-

мешивали в течение 15 мин, затем добавляли 4 мл дистиллированной воды и перемешивали 10 мин. Органический слой отфильтровывали, осадок промывали MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент − CH_2Cl_2−MeOH, 50:1).

1,3-Бис(2-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-5-(1-гидроксиэтил)гексагидропиримидин (5) получен из 0.61 г (16 ммоль) $LiAlH_4$ и 0.48 г (1.3 ммоль) гексагидропиримидина **1a**. Выход 0.06 г (14%), светло-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^{1}H (CD_3OD), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.18 д (3H, CH_3, ^3J 6.5), 2.36 уш.д [1H, $NCH_2^{(a)}$, ^2J 11.6], 2.43 уш.д [1H, $NCH_2^{(a)}$, ^2J 11.6], 2.51 т (2H, $\underline{CH_2}CH_2$, ^3J 5.7), 2.52 т (2H, $\underline{CH_2}CH_2$, ^3J 5.7), 2.58 уш.д [1H, $NCH_2^{(e)}$, ^2J 11.6], 2.65 уш.д [1H, $NCH_2^{(e)}$, ^2J 11.6], 2.99 м [1H, $NCH_2^{(a)}N$], 3.37 м [1H, $NCH_2^{(e)}N$], 3.66 т (4H, $2CH_2\underline{CH_2}OH$, ^3J 5.7), 3.67 д (1H, CCH_2O, ^2J 11.3), 3.72 д (1H, CCH_2O, ^2J 11.3), 3.83 м (1H, $\underline{H}COH$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ, м.д.: 18.00 (CH_3), 42.50 (C), 57.30 (NCH_2), 58.40 (NCH_2), 58.37 ($N\underline{CH_2}CH_2$), 58.44 ($N\underline{CH_2}CH_2$), 59.61 ($NCH_2\underline{CH_2}$), 65.47 (CH_2OH), 72.27 (CHOH), 77.68 (NCH_2N). Найдено *m/z* 247.1656 [*M* − H]$^+$. $C_{11}H_{23}O_4N_2$. Вычислено [*M* – H]$^+$ 247.1652.

1,3-Бис[(1*S*)-2-гидрокси-1-метилэтил]-5-(гидроксиметил)-5-(1-гидроксиэтил)гексагидропиримидин (6) получен из 0.61 г (16 ммоль) $LiAlH_4$ и 0.48 г (1.3 ммоль) гексагидропиримидина **1b**. Выход 0.18 г (38%), светло-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^{1}H (CD_3OD), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.99–1.03 м (12H, $4CH_3$), 1.14–1.18 м (6H, $2C\underline{H_3}CHOH$), 2.60–2.92 м (8H, $2NCH_2$, $2NCH_2N$), 3.30 уш.с (2H, $CC\underline{H_2}OH$), 3.34 уш.с (2H, $CC\underline{H_2}OH$), 3.42–3.67 м (7H, $2CHC\underline{H_2}OH$, $2NC\underline{H}Me$, $C\underline{H}OH$), 3.86 к (1H, $C\underline{H}OH$, ^3J 6.5). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ, м.д.: 11.21 (CH_3), 11.26 (CH_3), 11.39 (CH_3), 11.59 (CH_3), 18.04 ($\underline{C}H_3CHOH$), 18.12 ($\underline{C}H_3CHOH$), 41.70 (C), 41.81 (C), 52.08 (CH_2N), 54.81 (CH_2N), 60.65($N\underline{C}HCH_3$) , 60.86 ($N\underline{C}HCH_3$), 63.71 ($CH\underline{C}H_2OH$), 63.83 ($CH\underline{C}H_2OH$), 65.80 ($C\underline{C}H_2OH$), 65.86 ($C\underline{C}H_2OH$), 70.86 (NCH_2N), 71.17 (NCH_2N), 72.45 ($\underline{C}HOH$), 72.57 ($\underline{C}HOH$). Найдено *m/z* 275.1943 [*M* − H]$^+$. $C_{13}H_{28}N_2O_4$. Вычислено M 275.1965.

1,3-Бис[(1*S*)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]-5-(гидроксиметил)-5-(1-гидроксиэтил)-гексагидропиримидин (7) получен из 0.61 г (16 ммоль) $LiAlH_4$ и 0.59 г (1.3 ммоль) гексагидропиримидина **1d**. Выход 0.10 г (22%), светло-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^{1}H (CD_3OD), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.89–0.91 м (24H, $8CH_3$), 0.99–1.08 м [4H, $2C\underline{H_2}CH(CH_3)_2$], 1.18 д (6H, $2C\underline{H_3}CHOH$, ^3J 6.4), 1.24–1.32 м [4H, $2C\underline{H_2}CH(CH_3)_2$], 1.42–1.50 м [2H, $2C\underline{H}(CH_3)_2$], 2.32–2.38 м [4H, $4NCH_2^{(a)}$], 2.49-2.53 м [4H, $4NCH_2^{(e)}$], 2.60–2.75 м (4H, $C\underline{H}CH_2OH$), 3.25 уш. д [1H, $NCH_2^{(a)}N$, ^2J 8.6], 3.28–3.40 м [5H, $2CHC\underline{H_2}OH$, $2NCH_2^{(e)}N$, $NCH_2^{(a)}N$], 3.42–3.46 м (2H, $2CHC\underline{H_2}OH$), 3.59 уш. д (1H, $CC\underline{H_2}OH$, ^2J 11), 3.65–3.68 м (2H, $CC\underline{H_2}OH$), 3.74–3.78 м (2H, $C\underline{H}OH$, $CC\underline{H_2}OH$), 3.90 м (1H, $C\underline{H}OH$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ, м.д.: 17.82 ($\underline{C}H_3CHOH$), 18.06 ($\underline{C}H_3CHOH$), 22.16 (CH_3), 22.19 (CH_3), 22.21 (CH_3), 22.23 (CH_3), 23.41 (CH_3), 23.43 (CH_3), 23.44 (CH_3), 23.48 (CH_3), 25.46 ($\underline{C}H(CH_3)_2$), 25.52 ($\underline{C}H(CH_3)_2$), 34.81 ($CH\underline{C}H_2CH$), 34.89 ($CH\underline{C}H_2CH$), 34.90 ($CH\underline{C}H_2CH$), 34.94 ($CH\underline{C}H_2CH$), 40.40 (C), 40.63 (C), 52.77 (CH_2N), 55.07 (CH_2N), 61.05 ($CH\underline{C}H_2OH$), 61.11 ($CH\underline{C}H_2OH$), 61.77 ($\underline{C}HCH_2OH$), 61.81 ($\underline{C}HCH_2OH$), 65.36 ($C\underline{C}H_2OH$), 65.91 ($C\underline{C}H_2OH$), 67.84 (NCH_2N), 69.51 (NCH_2N), 72.32 ($\underline{C}HOH$), 72.58 ($\underline{C}HOH$). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$) δ, м.д.: 36.21, 38.80. Найдено *m/z* 359.2900 [*M* − H]$^+$. $C_{19}H_{39}O_4N_2$. Вычислено [*M* – H]$^+$ 359.2904.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России (задание № 4.2703.2017/ПЧ) по теме № АААА-А17-1170011910021-8 и финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-33-00022).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Suzuki T., Kubota T., Kobayashi J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4220. doi 10.1016/j.bmcl.2011.05.072
2. Ishiyama H., Yoshizawa K., Kobayashi J. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6186. doi 10.1016/j.tet.2012.05.071
3. Liu S.-W., Jin J., Chen C., Liu J.-M., Li J.-Y., Wang F.-F., Jiang Z.-K., Hu J.-H., Gao Z.-X., Yao F., You X.-F., Si S.-Y., Sun C.-H. *J. Antibiot*. **2013**, *66*, 281. doi 10.1038/ja.2012.118
4. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Med. Chem. Res*. **2017**, *26*, 900. doi 10.1007/s00044-017-1802-4

5. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu. V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *J. Fluor. Chem*. **2018**, *211*, 94. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
6. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc*. **2017**, *4*, 222. doi 10.3998/ark.5550190.p010.003
7. De Carvalho G.S.G., Dias R.M.P., Pavan F.R., Leite C.Q.F., Silva V.L., Diniz C.G., De Paula D.T.S., Coimbra E.S., Retailleau P., Da Silva A.D. *Med. Chem*. **2013**, *9*, 351. doi 10.2174/1573406411309030005
8. Frydman B., Bhattacharya S., Sarkar A., Drandarov K., Chesnov S., Guggisberg A., Popaj K., Sergeyev S., Yurdakul A., Hesse M., Basu H.S., Marton L.J. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 1051. doi 10.1021/jm030437s
9. Kalisiak J., Trauger S.A., Kalisiak E., Morita H., Fokin V.V., Adams M.W.W., Sharpless K.B., Siuzdak G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 378. doi 10.1021/ja808172n
10. Nagarajan S., Ganem B. *J. Org. Chem*. **1985**, *50* (26), 5735. doi 10.1021/jo00350a059
11. Pradipta A.R., Tanaka K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2016**, *89*, 337. doi 10.1246/bcsj.20150358
12. Hegde S.S., Chandler J., Vetting M.W., Yu M., Blanchard J.S. *Biochemistry*. **2007**, *46*, 7187. doi 10.1021/bi700256z
13. Bolognesi M.L., Calonghi N., Mangano C., Masotti L., Melchiorre C. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 5463. doi 10.1021/jm800637b
14. Gunther R., Stein A., Bordusa F. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 1672. doi 10.1021/jo991302q
15. Mukhopadhyay C., Rana S., Butcher R.J. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 4153. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.144
16. Saleh A., Morton M., D'Angelo J. *Synth. Commun*. **2014**, *44*, 2715. doi 10.1080/00397911.2014.916302
17. Латыпова Д.Р. *Баш. хим. ж.* **2018**, *25*, 10. [Latypova D.R. *Bashk. Khim. Zh.* **2018**, *25*, 10.] doi 10.17122/bcj-2018-2-10-23
18. Гейн В.Л., Горгопина Е.В., Замараева Т.М., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1639. [Gein V.L., Gorgopina E.V., Zamaraeva T.M., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 1675.] doi 10.1134/S1070428017110100
19. Saleh A.I., Abu-Safieh K.A., Salameh B.A. *Chem. Pap*. **2015**, *69*, 729. doi 10.1515/chempap-2015-0018
20. Groszkowski S., Korzycka L., Bilasiewicz W. *Pol. J. Pharm.* **1973**, *25*, 573.
21. Horvath D. *J. Med. Chem*. **1997**, *40*, 2412. doi 10.1021/jm9603781
22. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2014**, *50*, 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
23. Латыпова Д.Р., Бадамшин А.Г., Лобов А.Н., Докичев В.А. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 860. [Latypova D.R., Badamshin A.G., Lobov A.N., Dokichev V.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 843.] doi 10.1134/S1070428013060079

Synthesis of Polyfunctionalized Hexahydropyrimidines

A. G. Badamshina[a, b], D. R. Latypova[a], and V. A. Dokichev[a, b, *]

[a] *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, 450054, Russia, Respublika Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71*
**e-mail: dokichev@anrb.ru*
[b] *Ufa State Aviation Technical University, 450008, Russia, Ufa, ul. K. Marksa 12*

Received September 5, 2018
Revised September 24, 2018
Accepted October 11, 2018

The interaction of alkyl 5-acetylhexahylopyrimidine-5-carboxylates with ammonia, hydrazine hydrate and lithium aluminum hydride obtained hexahydropyrimidine derivatives, containing in its structure pharmacophore 1,3-propylenediamine and 1,3-propanolamine fragments.

Keywords: synthesis, alkyl 5-acetylhexahylopyrimidine-5-carboxylates, ammonia, hydrazine hydrate, lithium aluminum hydride