

УДК 547.853.1 + 547.446.7

СИНТЕЗ АЦЕТАЛЕЙ 2-R-6-R^F-ЗАМЕЩЁННЫХ 4-ФОРМИЛПИРИМИДИНОВ

© 2019 г. Д. В. Беляев^a, Д. Л. Чижов^{a, *}, Г. Л. Русинов^{a, b}, В. Н. Чарушин^{a, b}

^a ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20
*e-mail: dlchizhov@ios.uran.ru

^b ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

Поступила в редакцию 10 апреля 2019 г.

После доработки 23 апреля 2019 г.

Принята к публикации 25 апреля 2019 г.

Гетероциклизация диметилацеталей 3-(полифторацетил) пирувальдегидов с амидинами эффективно протекает в присутствии 3 экв. триэтилбората, давая с высокими выходами диметилацетали 2-замещенных 6-R^F-пиримидин-4-карбальдегидов.

Ключевые слова: фторсодержащие пиримидины, карбальдегиды, амидины, ацетали, триэтилборат, 1,3-дикетоны.

DOI: 10.1134/S0514749219060156

Пиримидины – важнейший класс органических соединений, широко распространенных в живой природе и играющих огромную роль в медицинской практике [1, 2]. Разработка методов получения новых производных пиримидина остается актуальной задачей, так как соединения, содержащие пиримидиновый фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности: противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную и другие [3–9].

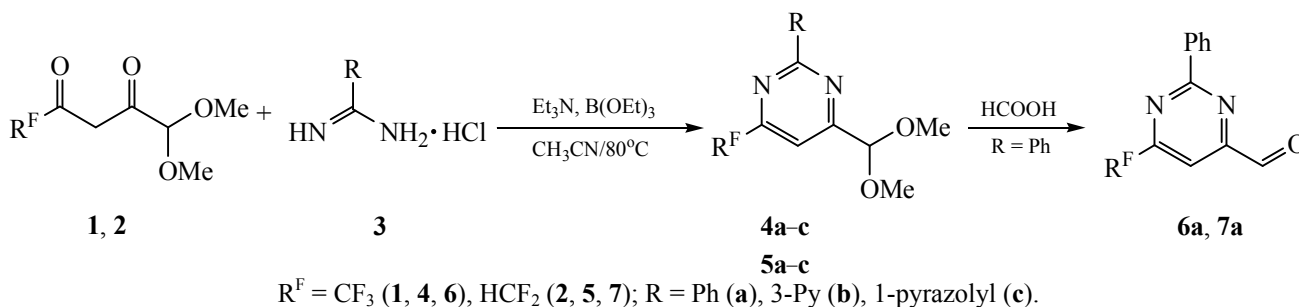
С этой точки зрения, производные пиримидина, содержащих альдегидную группу или её синтетические эквиваленты, выглядят ценными субстратами, поскольку могут применяться для направленных синтезов с использованием широкого арсенала методов химии карбонильных соединений. С другой стороны, одним из современных подходов по изменению физико-химических свойств органических соединений, в том числе и биологической активности, является введение атомов фтора или фторированных заместителей в их структуру. Однако, несмотря на то, что способы получения различных фторсодер-

жащих пиримидинов в достаточной степени разработаны [10–15], в литературе крайне ограничено количество сообщений о синтезе 6-фторалкилсодержащих 4-пиримидинкарбальдегидов, или их синтетических эквивалентов. В частности, описан фактически один пример прямого синтеза диэтилацетала 2-гексилмеркапто-6-трифторметил-4-пиримидинкарбальдегида взаимодействием 5,5-диэтокси-1,1,1-трифтор-3-пентин-2-она с гидробромидом S-гексилзотиурония [16].

Недавно нами был разработан эффективный метод получения диметилацеталей полифторацетилпирувальдегидов [17], содержащих ацетальную группу рядом с 1,3-дикарбонильным фрагментом. Ценность этих новых фторсодержащих реагентов для направленного получения гетероциклических карбальдегидов была продемонстрирована ранее на примере их реакций с гидразином [17].

С другой стороны, реакция 1,3-дикетонов с амидинами является классическим методом получения пиримидинов, поэтому в рамках исследования реакционной способности упомянутых выше фторсодержащих реагентов нами была изучена

Схема 1.



реакция диметилацеталей 3-(полифторацетил)пирувальдегидов с амидами, с целью получения 2-замещенных 4-формилпириимидинов, содержащих в шестом положении полифторметильную группу (CF_3 или HCF_2).

Было установлено, что реакция дикетоацетала **1** с эквивалентным количеством гидрохлорида фениламида **3a** в присутствии триэтиламина в кипящем ацетонитриле приводит к образованию соответствующего ацетала пириимидин-4-карбальдегида **4a** (схема 1), однако конверсия остается неполной даже после 12 ч кипячения. Ранее было показано, что скорость и региоселективность аминирования фторсодержащих 1,3-дикетонов существенно повышается в присутствии триэтилбората [18, 19], поэтому мы попытались использовать этот реагент в настоящем исследовании.

Было найдено, что добавление в реакционную массу избытка триэтилбората (4 экв.) приводит к полной конверсии реагентов в ацеталь **4a** за 6 ч. Аналогичные условия были использованы при проведении реакции дикетоацеталей **1** и **2** с амидами **3**. В результате были получены диметилацетали 6-полифторметилпириимидин-4-карбальдегидов **4** и **5** с выходами 76–94% (схема 1). Следует отметить, что скорость гетероциклизации в ряду амидинов уменьшается с повышением донорных свойств заместителя R в амидине: 2–4 ч для **3b**, 5–6 ч для **3a** и 8 ч для **3c**.

Легкость превращения полученных соединений в пириимидин-4-карбальдегиды продемонстрирована на примере 2-фенилзамещенных производных. Так, простое кипячение ацеталей **4a** и **5a** в муравьиной кислоте (85%) в течение 1 мин приводит к полному гидролизу ацетальной группировки (схема 1). Выход целевых 2-фенил-3-полифторметил-4-формилпириимидинов **6a** и **7a** после заключительной очистки сублимацией составил 65% и 85% соответственно.

Состав и строение полученных соединений надёжно подтверждены данными элементного анализа и ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, разработан эффективный метод получения 2-замещенных 6-полифторметил-4-пириимидинкарбальдегидов и их диметилацеталей на основе реакции диметилацеталей 3-(полифторацетил)пирувальдегидов с амидами в присутствии триэтилбората.

Диметилацетали 2-замещенных 6-полифторметил-4-пириимидинкарбальдегидов 4 и 5 (общая методика). К раствору 1 ммоль дикетоацетала **1** или **2** в 10 мл ацетонитрила добавляли 1.1 ммоль соответствующего амида **3**, 3.0 ммоль (0.303 г) триэтиламина и 4.0 ммоль триэтилбората (0.584 г), полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2–8 ч (ТСХ). Реакционную массу высушивали на воздухе, остаток переносили в 30 мл воды и экстрагировали Et_2O (4×30 мл), эфирный экстракт сушили над Na_2SO_4 , эфир отгоняли. Остаток хроматографировали на силикагеле (гексан–хлороформ, 10:1 → 1:10).

4-(Диметоксиметил)-2-фенил-6-(трифторметил)пириимидин (4a). Выход 0.26 г (87%), т.пл. 50–52°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.50 с (6H, 2OCH₃), 5.40 с (1H, CH), 7.48–7.56 м (3H_{аром}), 7.75 с (1H, H-5_{пым}), 8.53–8.55 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 54.32 с (OCH₃), 102.99, 111.77 м, 120.69 к (CF_3 , J 275.4 Гц), 128.71, 128.76, 131.72, 136.04, 156.81 к (CCF_3 , J 36.2 Гц), 165.18, 168.65. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.77 с (CF_3). Найдено, %: С 56.63, Н 4.48, F 18.88, N 9.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.38, Н 4.39, F 19.11, N 9.39.

4-(Диметоксиметил)-2-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пириимидин (4b). Выход 0.28 г (94%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.52 с (6H, 2OCH₃), 5.41 с (1H, CH), 7.45 д.д. (1H, H_{py}, J

5.0 Гц, J 7.7 Гц), 7.82 с (1H, H-5_{py}), 8.77–8.80 м (2H_{py}), 9.72 с (1H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.44 с (OCH₃), 102.83, 112.53 к (C-5_{py}, J 2.6 Гц), 120.48 к (CF₃, J 275.4 Гц), 123.47, 131.63, 135.96, 150.24, 152.23, 156.96 к (CCF₃, J 36.4 Гц), 163.44, 169.07. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.79 с (CF₃). Найдено, %: С 52.25, Н 3.94, F 19.00, N 14.01. C₁₃H₁₂F₃N₃O₂. Вычислено, %: С 52.18, Н 4.04, F 19.05, N 14.04.

4-(Диметоксиметил)-2-(1H-пиразол-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин (4с). Выход 0.22 г (76%), т.пл. 66–68°C (гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.50 с (6H, 2OCH₃), 5.41 с (1H, CH), 6.54 д.д. (1H, H_{pz}, J 1.6 Гц, 2.7 Гц), 7.77 с (1H, CH_{py}), 7.88–7.89 м (1H, H_{pz}), 8.67 д (1H, H_{pz}, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.65 с (OCH₃), 102.82, 109.41, 111.30 к (C-5_{py}, J 2.6 Гц), 120.07 к (CF₃, J 275.5 Гц), 129.91, 144.76, 155.91, 158.12 к (CCF₃, J 37.03 Гц), 171.41. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.91 с (CF₃). Найдено, %: С 45.88, Н 3.76, F, 19.69, N 19.50. C₁₁H₁₁F₃N₄O₂. Вычислено, %: С 45.84, Н 3.85, F 19.77, N 19.44.

4-(Дифторметил)-6-(диметоксиметил)-2-фенилпиримидин (5а). Выход 0.23 г (82%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.49 с (6H, 2OCH₃), 5.40 с (1H, CH), 6.63 т (1H, HCF₂, J 54.9 Гц), 7.47–7.54 м (3H_{аром}), 7.73 с (1H, H-5_{py}), 8.50–8.53 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.09 с (OCH₃), 102.97, 111.59 т (C-5_{py}, J_{CF} 2.9 Гц), 112.80 т (HCF₂, J 242.15 Гц), 114.73, 128.48, 128.55, 131.30, 136.33, 161.27 т (CCF₂H, J 26.6 Гц), 164.53, 167.82. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 42.64 д (HCF₂, J 54.9 Гц). Найдено, %: С 59.78, Н 4.91, F 13.26, N 10.05. C₁₄H₁₄F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 60.00, Н 5.04, F 13.56, N, 10.00.

4-(Дифторметил)-6-(диметоксиметил)-2-(3-пиридил)пиримидин (5б). Выход 0.26 г (93%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.50 с (6H, 2OCH₃), 5.40 с (1H, CH), 6.65 т (1H, HCF₂, J 54.8 Гц), 7.42–7.45 м (1H_{py}), 7.80 с (1H, H-5_{py}), 8.75–8.77 м (2H_{py}), 9.68–9.69 м (1H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.27 с (OCH₃), 102.91, 112.44 т (C-5_{py}, J 2.8 Гц), 112.63 т (CF₂H, J 242.3 Гц), 123.38, 131.96, 135.78, 150.16, 151.97, 161.55 т (CCF₂H, J 26.9 Гц), 162.90, 168.27. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 42.56 д (HCF₂, J 54.8 Гц). Найдено, %: С 52.25, Н 3.94, F 18.76, N 14.10. C₁₃H₁₂F₃N₃O₂. Вычислено, %: С 52.18, Н 4.04, F, 19.05, N 14.04.

4-(Диметоксиметил)-2-(1H-пиразол-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин (5с). Выход 0.22 г

(76%), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.50 с (6H, 2OCH₃), 5.41 с (1H, CH), 6.54 д.д. (1H, H_{pz}, J 1.6 Гц, 2.7 Гц), 7.77 с (1H, H-5_{py}), 7.88–7.89 м (1H_{pz}), 8.67 д (1H, H_{pz}, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.65 с (OCH₃), 102.82, 109.41, 111.30 к (C-5_{py}, J 2.6 Гц), 120.07 к (CF₃, J 275.5 Гц), 129.91, 144.76, 155.91, 158.12 к (CCF₃, J 37.03 Гц), 171.41. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.91 с (CF₃). Найдено, %: С 45.88, Н 3.76, F, 19.69, N 19.50. C₁₁H₁₁F₃N₄O₂. Вычислено, %: С 45.84, Н 3.85, F 19.77, N 19.44.

Получение 2-фенил-6-полифторметил 4-пиримидинкарбальдегидов 6а и 7а. Смесь 1 ммоль ацетала **4а** или **5а** и 2 мл муравьиной кислоты (85%) кипятили в течение 1 мин, остужали до комнатной температуры и выливали в воду. Порциями добавляли твердый NaHCO₃ до pH ~7 и полученный раствор экстрагировали Et₂O (4×30 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли, остаток растворяли в CH₂Cl₂ и пропускали через слой силикагеля (1 см). Растворитель удаляли и остаток возгоняли в вакууме при 90°/1.5 мм. рт.ст.

2-Фенил-6-(трифторметил)-4-пиримидинкарбальдегид (6а). Выход 0.16 г (65%), т.пл. 84–86°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.52–7.62 м (3H_{аром}), 7.99 с (1H_{py}), 8.59–8.62 м (2H_{аром}), 10.19 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 110.09 к (C-5_{py}, J 2.4 Гц), 120.31 к (CF₃, J 275.6 Гц), 128.88, 128.98, 132.48, 135.17, 158.21 к (CCF₃, J 37.0 Гц), 160.47, 166.70, 191.73 с (CHO). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.76 с (CF₃). Найдено, %: С 57.12, Н 2.84, F 22.99, N 11.01. C₁₂H₇F₃N₂O. Вычислено, %: С 57.15, Н 2.80, F 22.60, N 11.11.

6-(Дифторметил)-2-фенил-4-пиримидинкарбальдегид (7а). Выход 0.20 г (85%), т.пл. 72–74°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.69 т (1H, HCF₂, J 54.6 Гц), 7.52–7.60 м (3H_{аром}), 7.97 с (1H, H-5_{py}), 8.56–8.59 м (2H_{аром}), 10.71 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 110.09 т (C-5_{py}, J 2.6 Гц), 112.40 т (CF₂H, J 242.7 Гц), 128.65, 128.87, 132.09, 135.55, 159.99, 162.86 т (CCF₂H, J 27.5 Гц), 166.03, 192.20 с (CHO). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 42.50 д (HCF₂, J 54.6 Гц). Найдено, %: С 61.53, Н 3.44, F 15.93, N 11.88. C₁₂H₈F₂N₂O. Вычислено, %: С 61.54, Н 3.44, F 16.22, N 11.96.

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц), ¹³C (125 МГц) и ¹⁹F (376 МГц) записаны на приборах Bruker DRX-400 и Bruker AVANCE-500 с использованием TMS и C₆F₆ в качестве внутренних стандартов. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе

Eurovector EA 3000. Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на приборе Stuart Melting Point SMP30. Исходные соединения **1** и **2** получены по описанному ранее методу [17]. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические и спектроскопические исследования осуществлены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС») ИОС УрО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00234).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown D.J. The chemistry of heterocyclic compounds. Vol. 52: The pyrimidines. Ed. Taylor E.C. New York: John Wiley & Sons, **1994**, 1509.
2. Lagoja I.M. *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 1. doi 10.1002/cbdv.200490173
3. Королёва Е.В., Игнатович Ж.И., Синютнич Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОХ*. **2016**, 52, 159. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 52, 139.] doi 10.1134/S1070428016020019
4. Kumar S., Narasimhan B. *Chem. Cent. J.* **2018**, 12, 38. doi 10.1186/s13065-018-0406-5
5. Merugu R., Garimella S., Balla D., Sambarunt K. *J. PharmTech. Res.* **2015**, 6, 88. doi 10.1002/chin.201629252
6. Gu S.-X., Lu H.-H., Liu G.-Y., Ju X.-L., Zhu Y.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 371. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.013
7. Singh K., Kaur T. *Med. Chem. Commun.* **2016**, 7, 749. doi 10.1039/C6MD00084C
8. Cavaliere A., Probst K.C., Westwell A.D., Slusarczyk M. *Future Med. Chem.* **2017**, 9, 15. doi 10.4155/fmc-2017-0095
9. Abdellatif K.R.A., Bakr R.B. *Bioorg. Chem.* **2018**, 78, 341. doi 10.1016/j.bioorg.2018.03.032
10. Zanatta N., Amaral S.S., Santos J.M., Mello D.L., Fernandes L.S., Bonacorso H.G., Martins M.A.P., Andricopulo A.D., Borchhardt D.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 10236. doi 10.1016/j.bmc.2008.10.052
11. Petrov V.A. Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications. Ed. Petrov V.A. John Wiley & Sons, Inc., Publ., Hoboken, New Jersey, **2009**, 7, 273.
12. Nenajdenko V., Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Vol. 2: 6-Membered Heterocycles, Ed. Nenajdenko V. Switzerland: Springer International Publishing, **2014**, 291.
13. Исакова В.Г., Хлебникова Т.С., Лахвич Ф.А. *Усп. хим.* **2010**, 79, 929. [Isakova V.G., Khlebnikova T.S., Lakhvich F.A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 849.] doi 10.1070/RC2010v079n10ABEH004123
14. Kremlev M.M., Mushta A.I., Tyrra W., Yagupolskii Y.L., Naumann D., Möller A. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 133, 67. doi 10.1016/j.jfluchem.2011.07.025
15. Le C., Chen T.Q., Liang T., Zhang P., MacMillan D.W.C. *Science* **2018**, 360, 1010. doi 10.1126/science.aat4133
16. Malherbe P., Masciadri R., Prinssen E., Spooren W., Thomas A.W. Заявка США US 2005/O197337 A1, **2005**.
17. Chizhov D.L., Belyaev D.V., Yachevskii D.S., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *J. Fluor. Chem.* **2017**, 199, 39. doi 10.1016/j.jfluchem.2017.04.009
18. Chizhov D.L., Pervova M.G., Samorukova M.A., Khmara E.F., Filyakova V.I., Saloutin V.I., Charushin V.N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 394. doi 10.1016/j.jfluchem.2011.03.018
19. Жилина Е.Ф., Слепухин П.А., Болтачёва Н.С., Первова М.Г., Чижов Д.Л., Филякова В.И., Чарушин В.Н. *ЖОХ*. **2012**, 82, 2008. [Zhilina E.F., Slepukhin P.A., Boltacheva N.S., Pervova M.G., Chizhov D.L., Filyakova V.I., Charushin V.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 1962.] doi 10.1134/S1070363212120092

Synthesis of 2-Substituted 6-Polyfluoromethyl-4-formylpyrimidine Acetals

D. V. Belyaev^a, D. L. Chizhov^{a, *}, G. L. Rusinov^{a, b}, and V. N. Charushin^{a, b}

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Akademicheskaya 22/20
*e-mail: dlchizhov@ios.uran.ru

^b Ural Federal University named after the First President of Russia, B.N. Yeltsin,
620002, Russia, Ekaterinburg, ul. Mira 19

Received April 10, 2019; revised April 23, 2019; accepted April 25, 2019

The heterocyclization of 3-(polyfluoroacetyl)pyruvaldehyde dimethyl acetals with amidines effectively proceeded in the presence of 3 equiv. triethylborate to give 2-substituted 6-R^F-4-pyrimidinecarbaldehyde dimethyl acetals in high yields.

Keywords: fluorine-containing pyrimidines, carbaldehydes, amidines, acetals, triethyl borate, 1,3-diketones