

СИНТЕЗ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ ЭТИЛБЕНЗОИЛАЦЕТАТА С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

© 2020 г. Д. Р. Киреева*, А. И. Камалова

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

*e-mail: hetcom@anrb.ru

Поступила в редакцию 15 июня 2020 г.

После доработки 28 июня 2020 г.

Принята к публикации 04 июля 2020 г.

Реакцией этилбензоилацетата с формальдегидом и первичными аминами в условиях кипячения в пиридине или метаноле синтезированы новые производные 1,2,3,4-тетрагидропиридина и замещенные производные гексагидропиримидина.

Ключевые слова: этилбензоилацетат, гексагидропиримидин, тетрагидропиридин, диэтил-2,4-добензоилпентандиоат, дебензоилирование, одnoreакторный синтез, мультикомпонентные реакции.

DOI: 10.31857/S0514749220100109

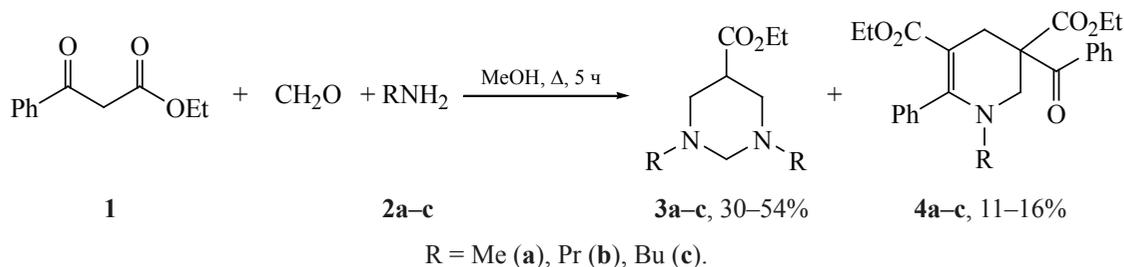
Шестичленные азотсодержащие гетероциклы ряда гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина обладают широким спектром биологической активности. Гексагидропиримидины проявляют противоопухолевую [1], цитотоксическую [2–4], антибактериальную [5, 6], противовирусную [7] и ноотропную [8] активность. Среди производных тетрагидропиридина выявлены соединения с противомаларийной [9], антибактериальной [10], инсектицидной [11] и анальгезирующей [12] активностью. Тетрагидропиридины перспективны в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона [13, 14]. В настоящее время значительный интерес вызывают одnoreакторные мультикомпонентные методы синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина [15, 16] и гексагидропиримидина [17–20].

Целью настоящей работы был синтез серии замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и некоторых производных гексагидропиримидина с

использованием бензоилацетата в качестве субстрата. Ранее нами был предложен метод синтеза аналогичных производных на основе ацетоуксусного эфира [21, 22] и показано, что производные гексагидропиримидина, содержащие аминокислотный фрагмент, обладают выраженными цитотоксическими свойствами [3]. В продолжение исследований с целью расширения круга биологически активных соединений нами исследована реакция бензоилацетата с формальдегидом и рядом первичных аминов.

В качестве первичных аминов использовали метиламин **2a**, пропиламин **2b**, бутиламин **2c** и бензиламин **2d**. Реакцию проводили при мольном соотношении бензоилуксусный эфир–формальдегид–амин 1:15:2 в условиях кипячения в метаноле в течение 5 ч (схема 1). Взаимодействие бензоилуксусного эфира **1** с 33%-ным водным раствором формальдегида и 25.2%-ным водным раствором MeNH_2 в метаноле при кипячении в течение 5 ч даёт этил-1,3-диметилгексагидропиримидин-

Схема 1.



5-карбоксилат (**3a**) с выходом 30%. Интересно отметить, что, наряду с гексагидропиримидином **3a**, образуется диэтил-3-бензоил-1-метил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (**4a**) с выходом 16%. Отметим, что образование продуктов указанного строения в данных условиях реакции ранее нами не наблюдалось [22].

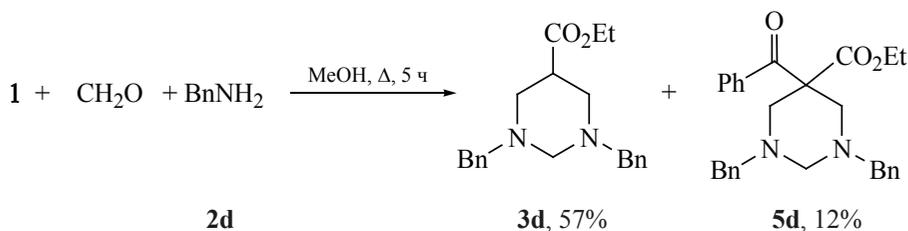
При переходе к следующим аминам ряда – пропиламину (**2b**) и бутиламину (**2c**) – общая закономерность протекания реакции в указанных условиях сохраняется. Так, использование пропиламина (**2b**) в качестве аминной компоненты приводит к соответствующим гетероциклам **3b** и **4b** с выходами 36 и 5% соответственно. Реакция бензоилацетата **1** с формальдегидом и бутиламином (**2c**) дает 1,3-дибутилгексагидропиримидин **3c** и 1,2,3,4-тетрагидропиридин **4c** с выходами 54 и 11% соответственно. Интересный результат был получен при взаимодействии бензоилуксусного эфира **1** с 33%-ным водным раствором формальдегида и бензиламином (**2d**) (схема 2). Нами было выделено 2 продукта – гексагидропиримидин **3d** и 5-бензоилгексагидропиримидин **5d** с выходами 57 и 12% соответственно, при этом возможное производное 1,2,3,4-тетрагидропиридина не образовывалось.

Изменение мольного соотношения исходных реагентов в сторону увеличения доли амина, $1\text{-CH}_2\text{O-2b} = 1:15:4$, приводит к повышению вы-

хода гексагидропиримидина **3b** до 50%, при этом 1,2,3,4-тетрагидропиридин **4b** образуется лишь в следовых количествах. Резкое же сокращение доли формальдегида (следовательно, общее уменьшение воды в системе) и проведение реакции при соотношении $1\text{-CH}_2\text{O-2b} = 2:2:1$ сдвигает реакцию в сторону образования 1,2,3,4-тетрагидропиридина **4b** (18%), при этом выход соединения **3b** составляет 5%. Как видно, в данных условиях реакции наблюдается значительное падение суммарного выхода. Проведение данной реакции в среде ДМФА [21] при соотношении $1\text{-CH}_2\text{O-2b}$, равном 2:2:1, приводит к сильному осмолению реакционной массы, продукт **4b** был выделен с выходом 10%, образования соответствующего гексагидропиримидина при этом не происходит.

Наблюдаемое дебензоилирование (схемы 1, 2) и образование продуктов **3**, вероятно, идет на стадии формирования структуры гексагидропиримидина [22] по механизму ретроальдольного распада, при этом бензоильная группа в данных условиях реакции оказывается более легкоуходящей в сравнении с ацетильной группой в ацетоуксусном эфире, где, помимо продуктов **3**, образуются 5-ацетилзамещенные гексагидропиримидины **5** [22]. Известен пример [23] дебензоилирования 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии каталитических количеств FeCl_3 в дихлорметане в реакции с водным раствором формальдегида и арома-

Схема 2.



(общая методика). К раствору 1 ммоль бензоиллукусусного эфира в 20 мл MeOH при перемешивании прибавляли 2 ммоль первичного амина **2a–d** и 15 ммоль 33%-ного водного раствора формальдегида и кипятили 5 ч. Отгоняли MeOH в вакууме и прибавляли 20 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь промывали водой (3×10 мл), сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с Kieselgel 60 (гексан – этилацетат с увеличивающимся содержанием этилацетата от 0 до 30%).

Этил-1,3-диметилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3a). Выход 0.14 г (30%), светло-желтое маслообразное вещество. Физико-химические и спектральные характеристики C₉H₁₈N₂O₂ совпадают с литературными данными [22].

Этил-1,3-дипропилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Выход 0.23 г (36%), светло-желтое маслообразное вещество. Физико-химические и спектральные характеристики C₁₃H₂₆N₂O₂ совпадают с литературными данными [22].

Этил-1,3-дибутилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Выход 0.38 г (54%), светло-желтое маслообразное вещество. Физико-химические и спектральные характеристики C₁₅H₃₀N₂O₂ совпадают с литературными данными [22].

Этил-1,3-дибензилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Выход 0.50 г (57%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.59 м [2H, 2NCH₂^(a)], 3.06 м (1H, CHCO₂), 3.32 д [1H, NCH₂^(a)N, J 8.9 Гц], 3.62 с (4H, 2CH₂Ph), 3.64–3.80 м [3H, 2NCH₂^(e), NCH₂^(e)N], 4.19 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.25–7.40 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.81 (CH₃), 37.71 (CH), 56.67 (CH₂N), 58.61 (CH₂Ph), 61.66 (OCH₂), 74.87 (NCH₂N), 128.19, 128.30, 128.49, 128.58, 128.79 (CH_{аром}), 137.55 (C_{аром}ⁱ), 170.67 (CO₂), 196.31 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), m/z (I_{отн}, %): 339 [M + H]⁺. Найдено, %: C 74.31; H 7.65; N 8.33. C₂₁H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 74.52; H 7.74; N 8.28.

Этил-5-бензоил-1,3-дибензилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (5d). Выход 0.14 г (12%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 3.15 д [2H, 2NCH₂^(a), J 12.2 Гц], 3.26 д [1H, NCH₂^(a)N, J 9.0 Гц], 3.58–3.82 м [3H, 2NCH₂^(e), NCH₂^(e)N], 3.61 с (2H, CH₂Ph), 3.62

с (2H, CH₂Ph), 4.16 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.22–7.41 м (13H, 3Ph), 7.80 уш.с (1H, CH_{аром}^o), 7.82 уш.с (1H, CH_{аром}^o). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.18 (CH₃), 56.94, 58.16 (CH₂Ph), 59.49 (CH₂N), 60.54 (OCH₂), 74.87 (NCH₂N), 126.98, 127.08, 127.18, 128.01, 128.12, 128.26, 128.42, 128.75, 128.95, 132.24 (CH_{аром}), 136.71, 137.55, 138.24 (C_{аром}ⁱ), 170.67 (CO₂), 196.31 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), m/z (I_{отн}, %): 443 [M + H]⁺. Найдено, %: C 76.01; H 6.79; N 6.33. C₂₈H₃₀N₂O₃. Вычислено, %: C 75.99; H 6.83; N 6.33.

Получение соединений 3a–d (общая методика). К раствору 1 ммоль первичного амина **2a–d** в 6 мл пиридина последовательно прибавляли при перемешивании 2 ммоль бензоиллукусусного эфира и 2 ммоль 33%-ного водного раствора формальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 7 ч, контроль за ходом реакции вели по ТСХ. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂ и промывали водой (3×10 мл), экстракт сушили безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с Kieselgel 60 (элюент гексан–этилацетат с увеличивающимся содержанием этилацетата от 0 до 30%).

Диэтил-3-бензоил-1-метил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3,5-дикарбоксилат (4a). Выход 0.33 г (61%), светло-желтые кристаллы. Физико-химические и спектральные характеристики C₂₅H₂₇NO₅ совпадают с литературными данными [24]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.81, 13.95 (CH₂CH₃), 31.01 (C⁴), 40.40 (NCH₃), 55.19 (C²), 55.96 (C³), 58.69, 61.84 (OCH₂), 94.53 (C⁵), 127.94, 128.05, 128.24, 128.48, 128.53 (CH_{аром}), 132.90 (CH_{аром}^p), 135.67, 137.57 (C_{аром}ⁱ), 156.40 (C⁶), 167.81 (CO₂), 171.18 (=CCO₂), 195.52 (C=O).

Диэтил-3-бензоил-1-пропил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3,5-дикарбоксилат (4b). Выход 0.45 г (77%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.60 т (3H, NCH₂CH₂CH₃, J 7.3 Гц), 0.74 т (3H, CH₂CH₃, J 7.0 Гц), 1.13 т (3H, CH₂CH₃, J 7.0 Гц), 1.32–1.45 м (2H, NCH₂CH₂), 2.74 т (2H, NCH₂, J 7.4 Гц), 3.04 д (1H, H⁴, J 16.4 Гц), 3.33 д (1H, H⁴, J 16.4 Гц), 3.65–3.74 м (2H, OCH₂), 3.78 д (1H, H², J 12.7 Гц), 3.83 д (1H, H², J 12.7 Гц), 4.12–4.27 м (2H, =CCO₂CH₂), 7.06–7.18 м (2H_{аром}^o), 7.28–7.44 м (5H_{аром}), 7.48–7.53 м (1H_{аром}^p), 7.89–

7.95 м ($2\text{H}_{\text{аром}}^{\text{о}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.94 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.83, 13.88 (CH_2CH_3), 22.07 (NCH_2CH_2), 31.24 (C^4), 52.51 (C^2), 53.37 (NCH_2), 55.73 (C^3), 58.50, 61.72 (OCH_2), 94.02 (C^5), 127.81 ($\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{р}}$), 128.20, 128.43, 128.51 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.75 ($\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{р}}$), 135.76, 137.57 ($\text{C}_{\text{аром}}^{\text{и}}$), 156.04 (C^6), 167.67 (CO_2), 171.12 ($=\text{CCO}_2$), 195.42 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , 50 МГц), δ , м.д.: 89.78. Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 450.3 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 73.03; Н 6.98; N 3.16. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 72.14; Н 6.95; N 3.12.

Диэтил-3-бензоил-1-бутил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3,5-дикарбоксилат (4с). Выход 0.39 г (65%), масло желто-оранжевого цвета. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.67 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.3 Гц), 0.73 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 0.93–1.10 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.28–1.36 м (2H, NCH_2CH_2), 2.73 т (2H, NCH_2 , J 7.8 Гц), 3.00 д (1H, H^4 , J 16.4 Гц), 3.27 д (1H, H^4 , J 16.4 Гц), 3.64–3.71 м (2H, OCH_2), 3.74 д (1H, H^2 , J 12.7 Гц), 3.79 д (1H, H^2 , J 12.7 Гц), 4.12–4.24 м (2H, $=\text{CCO}_2\text{CH}_2$), 7.06–7.14 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{о}}$), 7.28–7.60 м (6H $_{\text{аром}}$), 7.86–7.91 м ($2\text{H}_{\text{аром}}^{\text{о}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.58, 13.83, 13.90 (CH_3), 19.66 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.22 (C^4), 51.54 (C^2), 52.50 (NCH_2), 55.78 (C^3), 58.64, 61.79 (OCH_2), 93.98 (C^5), 127.83, 128.17, 128.41, 128.49, 128.52 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.87 ($\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{р}}$), 135.91, 137.54 ($\text{C}_{\text{аром}}^{\text{и}}$), 156.13 (C^6), 167.86 (CO_2), 171.25 ($=\text{CCO}_2$), 195.65 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 464 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 73.01; Н 7.17; N 3.04. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 72.55; Н 7.18; N 3.02.

Диэтил-1-бензил-3-бензоил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3,5-дикарбоксилат (4д). Выход 0.54 г (83%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.01 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 3.12 д (1H, H^4 , J 16.6 Гц), 3.30 д (1H, H^4 , J 16.6 Гц), 3.64 д (1H, H^2 , J 12.9 Гц), 3.69–3.76 м (2H, OCH_2), 3.76 д (1H, H^2 , J 12.9 Гц), 3.95 д (1H, CH_2Ph , J 15.8 Гц), 4.12–4.21 м (2H, OCH_2), 4.05 д (1H, CH_2Ph , J 15.8 Гц), 7.14–7.57 м (13H $_{\text{аром}}$), 7.87 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{о}}$, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.79, 13.85 (CH_2CH_3), 31.32 (C^4), 52.33 (C^2), 55.29 (CH_2Ph), 55.56 (C^3), 58.81, 61.78 (OCH_2), 95.47 (C^5), 127.26, 127.37, 128.12, 128.46, 128.56, 128.79, 128.83 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.97 ($\text{CH}_{\text{аром}}^{\text{р}}$), 135.59, 137.41, 137.58 ($\text{C}_{\text{аром}}^{\text{и}}$), 155.83 (C^6), 167.78,

171.20 (CO_2), 195.29 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 498 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 75.05; Н 6.25; N 2.82. $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 74.83; Н 6.28; N 2.81.

Диэтил-2,4-добензоилпентандиоат (6). Выход 0.05 г (10%) при использовании амина **2a**; 0.05 г (2%) – амина **2b**; 0.06 г (13%) – амина **2c**; 0.05 г (2%) – амина **2d**, белые аморфные кристаллы. Физико-химические и спектральные характеристики $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6$ совпадают с литературными данными [25].

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта № АААА-А20-120012090031-3 государственного задания Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siddiqui A.Q., Merson-Davies L., Cullis P.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, 3243–3252. doi 10.1039/A903293B
- 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*, 281–284. doi 10.1038/ja.2012.118
- 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*, 900–908. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
- 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*, 94–99. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
- Janati F., Heravi M.M., Mirshokraie A. *J. Chem.* **2013**, 1–5. doi 10.1155/2013/214617

6. Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5636–5640. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
7. Hwang J.Y., Kim H.-Y., Jo S., Park E., Choi J., Kong S., Park D.-S., Heo J.M., Lee J.S., Ko Y., Choi I., Cechetto J., Kim J., Lee J., No Z., Windisch M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 315–325. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.055
8. Sapozhnikova T.A., Borisevich S.S., Kireeva D.R., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Gibadullina N.N., Zarudii F.S., Khursan S.L. *Behav. Brain Res.* **2019**, *373*, 112109. doi 10.1016/j.bbr.2019.112109
9. Misra M., Pandey S.K., Pandey V.P., Pandey J., Tripathi R., Tripathi R. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 625–633. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.062
10. Aridoss C., Amirthaganesan S., Jeong Y.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2242–2249. doi 10.1016/j.bmcl.2010.02.015
11. Sun Ch.-W., Wang J., Wu Y., Nan S.-B., Zhang W.-G. *Heterocycles.* **2013**, *87*, 1865–1880. doi 10.3987/COM-13-12766
12. Brown B.S., Keddy R., Zheng G.Z., Schmidt R.G., Koenig J.R., McDonald H.A., Bianchi B.R., Honore P., Jarvis M.F., Surowy C.S., Polakowski J.S., Marsh K.C., Faltynek C.R., Lee C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8516–8525. doi 10.1016/j.bmc.2008.08.005
13. Suleman N.K., Flores J., Tanko J.M., Isin E.M., Castaglonoli N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8557–8562. doi 10.1016/j.bmc.2008.08.013
14. Morale M.C., Serra P.A., L'episcopo F., Tirolo C., Caniglia S., Testa N., Gennuso F., Giaquinta G., Rocchitta G., Desole M.S., Miele E., Marchetti B. *Neuroscience.* **2006**, *138*, 869–878. doi 10.1016/j.neuroscience.2005.07.060
15. Dudognon Y., Rodriguez J., Constantieux T., Bugaut X. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2432–2442. doi 10.1002/ejoc.201800236
16. Shokoohian M., Hazeri N., Maghsoodlou M.T., Lashkari M. *Chem. J. Mold.* **2019**, *14*, 97–104. doi 10.19261/cjm.2019.639
17. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В. *ХТС.* **2020**, *56*, 339–346. [Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 339–346.] doi 10.1007/s10593-020-02665-w
18. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc.* **2017**, *4*, 222–235. doi 10.3998/ark.5550190.p010.003
19. Palermo V., Sathicq A., Constantieux T., Rodriguez J., Vazquez P., Romanelli G. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 1022–1025. doi 10.1007/s10562-015-1498-3
20. Hussain A., Verma S., Bhandari S., Virendra K. *Chem. Sci. Rev. Lett.* **2018**, *28*, 926–940.
21. Гибадуллина Н.Н., Латыпова Д.Р., Нугуманов Т.Р., Спирихин Л.В., Докичев В.А. *ХТС.* **2017**, *53*, 1098–1102. [Gibadullina, N.N., Latypova, D.R., Nugumanov, T.R., Spirikhin L.V., Dokichev V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1098–1102.] doi 10.1007/s10593-017-2176-8
22. Латыпова Д.Р., Бадамшин А.Г., Лобов А.Н., Докичев В.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 860–865. [Latypova D.R., Badamshin A.G., Lobov A.N., Dokichev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 843–848.] doi 10.1134/S1070428013060079
23. Saleh A., Morton M., D'Angelo J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2715–2723. doi 10.1080/00397911.2014.916302
24. Darnbrough G., Knowles P., O'Connor S.P., Tierney F.J. *Tetrahedron.* **1986**, *42*, 2339–2344. doi 10.1016/S0040-4020(01)90615-5
25. Liu W., Liu J., Ogawa D., Nishihara Y., Guo X., Li Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6272–6275. doi 10.1021/ol202749x

Synthesis of Hexahydropyrimidines and 1,2,3,4-Tetrahydropyridines by Reaction of Ethyl Benzoylacetate with Formaldehyde and Primary Amines

D. R. Kireeva* and A. I. Kamalova

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
e-mail: hetcom@anrb.ru

Received June 15, 2020; revised June 28, 2020; accepted July 4, 2020

The reaction of ethyl benzoylacetate with formaldehyde and primary amines under boiling conditions in pyridine or methanol synthesized new derivatives of 1,2,3,4-tetrahydropyridine and substituted derivatives of hexahydropyrimidine.

Keywords: ethyl benzoylacetate, hexahydropyrimidine, tetrahydropyridine, diethyl 2,4-dibenzoylpentandioate, debenzoylation, one-pot synthesis, multicomponent reactions