

УДК 547.854

ПРЕПАРАТИВНИЙ СИНТЕЗ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-5-ЕТОКСИКАРБОНІЛ-6-ХЛОРОМЕТИЛ-3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ

М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они; 4-хлороацетооцтовий естер; арил(гетарил)альдегіди; реакція Біджінелі; циклоконденсація

Запропоновано метод препаративного одержання 4-арил(гетарил)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів, який базується на трикомпонентній циклоконденсації арил(гетарил)альдегідів, 4-хлороацетооцтового естеру та сечовини в оцтовій кислоті.

THE PREPARATIVE SYNTHESIS OF 4-ARYL(HETARYL)-5-ETHOXYCARBONYL-6-CHLOROMETHYL-3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1H)-ONES

M. V. Vovk

The method for the preparation of 4-aryl(hetaryl)-5-ethoxycarbonyl-6-chloromethyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones based on the three component cyclocondensation of 4-aryl(hetaryl)aldehydes, 4-chloroacetic ester and urea in the acetic acid has been proposed.

ПРЕПАРАТИВНИЙ СИНТЕЗ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-6-ХЛОРОМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОИВ

М.В.Вовк

Предложен метод препаративного получения 4-арил(гетарил)-5-этоксикарбонил-6-хлорометил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, основанный на трехкомпонентной циклоконденсации арил(гетарил)альдегидов, 4-хлороацетоуксусного эфира и мочевины в уксусной кислоте.

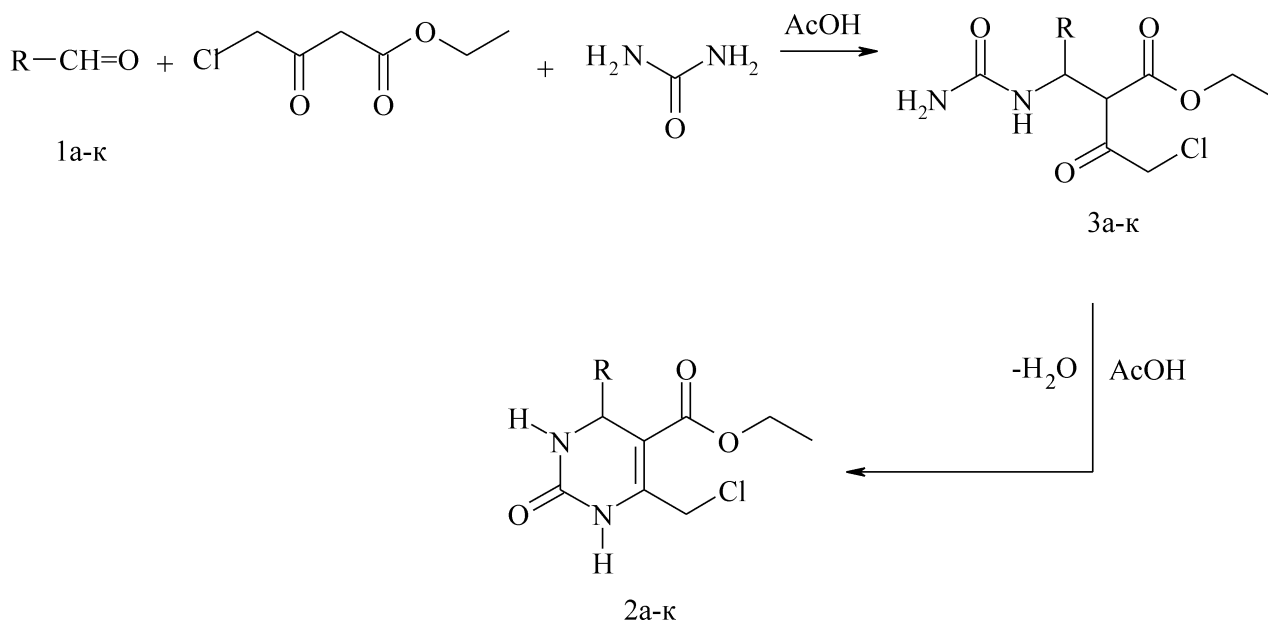
Похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону є сполуками з широким спектром фармакологічної дії [1]. Серед естерів 3-заміщених 4-арил-1,4-дигідропіримідин-5-карбонових кислот знайдені ефективні блокатори кальцієвих каналів, що стало основою для створення активних протигіпертензивних агентів [2, 3]. Окрім цього в їх ряду виявлені речовини з вираженими протизапальними властивостями [4, 5], а також противірусною [6], бактеріцидною [7] та хемотерапевтичною [8] дією.

Поліфункціональні 3,4-дигідропіримідини також можуть виступати в ролі "будівельних блоків" для отримання на їх основі нових конденсованих систем або гетероциклічних ансамблів. Наприклад, 5-алкоксикарбоніл-6-бромометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они були успішно використані в синтезі похідних піроло[3,4-d]піримідину та піразино[4,5-d]піримідину [9] або 6-(1,2,3-триазоліл)метилпіримідину [11]. На відміну від 6-бромометил-3,4-дигідропіримідинонів [8-11], їх 6-хлорометильні аналоги до теперішнього часу залишаються практично невідомими сполуками. У літературі [12] описаний їх єдиний представник — 5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он, який одержують з виходом 55% із 4-феніл-6-метил-3,4-дигідро-2(1H)-ону при

його металуванні діізопропіламідом літію при -78°C і подальшою обробкою *n*-толуолсульфохлоридом.

Виходячи з того факту, що за своїми алкілюючими параметрами хлорометильна група практично не поступається бромометильній, і враховуючи те, що синтез 6-бромо-метилзаміщених 3,4-дигідропіримідинонів бромованням відповідних 6-метилзаміщених аналогів, як правило, супроводжується утворенням (до 10%) 6-дибромометилпохідних, які важко відділяються [11], нам видавалось доцільним розробити препаративно простий спосіб синтезу 6-хлорометил-3,4-дигідропіримідинонів.

Нами знайдено, що взаємодія ароматичних або гетероароматичних альдегідів **1a-k** з 4-хлороацетооцтовим естером та сечовиною при мольному співвідношенні 1:1:1.5 в розчині оцтової кислоти при $45-50^{\circ}\text{C}$ впродовж 40-48 год приводить до утворення 6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів **2a-k** з виходами 72-86%. Запропоновані експериментальні умови є оптимальними для синтезу цільових сполук, оскільки при проведенні реакції в киплячій оцтовій кислоті селективність процесу падає і, як наслідок, виходи цільових продуктів різко знижуються. Аналогічна картина спостерігається і при використанні класичних умов



1-3, R=2-CHF₂OC₆H₄ (а), 3-NO₂C₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-EtC₆H₄ (г), 4-трет-БуС₆H₄ (д), 4-МеОС₆H₄ (е), 4-МеSC₆H₄ (є), 3-МеО-4-НОС₆H₃ (ж), 3,4-(МеО)₂С₆H₃ (з), фурил-2 (і), тієніл-2 (к)

Схема

реакції Біджінелі (нагрівання в киплячому етанолі в присутності кислотних каталізаторів [13]). На наш погляд, це пов'язано із здатністю 4-хлороацетооцтового естеру на відміну від ацетооцтового естеру при підвищених температурах брати участь у побічних конденсаціях, що перебігають за рахунок хлорометильної групи.

Досліджувана трикомпонентна циклоконденсація реалізується через стадію ациклічних продуктів **3a-к**, що надійно доведено на прикладі реакції за участю фурфуролу **1i**, в результаті якої при експозиції реагентів при 40-45°C в оцтовій кислоті впродовж 24 год виділена в індивідуальному вигляді сполука **3i**, яка при подальшому нагріванні перетворюється на цільовий 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он **2i** за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії аміногрупи уреїдного та карбонільної групи хлорацетильного фрагментів.

Структура синтезованих сполук підтверджена ІЧ-спектрами та ЯМР ¹H. Зокрема, ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинань ендоциклічних (1660-1675 см⁻¹) і екзоциклічних (1705-1715 см⁻¹) карбонільних груп та аміногруп уреїдного фрагменту (3275-3290 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H найбільш доказовими є дублети метинових протонів у положенні 4 дигідропіримідинового циклу в діапазоні 5.13-5.58 м.ч. з КССВ 2.7-3.3 Гц та два дублети діастереотопних протонів метиленової групи відповідно в інтервалах 4.4-4.6 м.д. та 4.6-4.8 м.д. з КССВ 10.0-10.8 Гц.

Експериментальна частина

5-Етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они 2a-к. Суміш 0,02 Моль ароматичного або гетероароматичного альдегіду, 3,3 г (0,02 Моль) 4-хлороацетооцтового естеру і 1,8 г

(0,03 Моль) сечовини в 50 мл оцтової кислоти витримували при 45-50°C впродовж 48 год, а потім виливали в 200 мл води. Твердий осад відфільтровували, сушили і кристалізували із 60%-ного водного етанолу.

4-(2-Дифторометокси)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 2a. Вихід — 75%. Т.пл. — 146-147°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3300 (N-H), 1710, 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.06т (3H, CH₃), 3.95 кв (2H, CH₂), 4.62д (1H_A, ²J 10.8 Гц), 4.64д (1H_B, ²J 10.8 Гц), 5.58д (1H, H⁴, J 2.7 Гц), 7.13т (1H, CHF₂, J 105.9 Гц) 7.29-7.46м (4H_{аром.}), 7.56с (1H, NH), 9.47с (1H, NH). Знайдено, %: C — 47.62; H — 4.11; N — 7.45. C₁₅H₁₅ClF₂N₂O₄. Вирахувано, %: C — 47.45; H — 3.98; N — 7.38.

5-Етоксикарбоніл-6-хлорометил-4-(3-нітрофеніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 2б. Вихід — 75%. Т.пл. — 151-152°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3260 (N-H), 1715, 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.15т (3H, CH₃), 4.06 кв (2H, CH₂), 4.58д (1H_A, ²J 10.8 Гц), 4.77д (1H_B, ²J 10.8 Гц), 5.34д (1H, H⁴, J 3.3 Гц), 7.61-7.68м (2H_{аром.}), 7.97с (1H, NH), 8.13м (2H, H_{аром.}), 9.68с (1H, NH). Знайдено, %: C — 50.04; H — 4.17; N — 12.36. C₁₄H₁₄ClN₃O₅. Вирахувано, %: C — 49.70; H — 4.14; N — 12.32.

5-Етоксикарбоніл-6-хлорометил-4-(4-хлорофеніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 2в. Вихід — 84%. Т.пл. — 180-181°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3280 (N-H), 1710, 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.15т (3H, CH₃), 4.03 кв (2H, CH₂), 4.57д (1H_A, ²J 10.2 Гц), 4.76д (1H_B, ²J 10.2 Гц), 5.18д (1H, H⁴, J 3.0 Гц), 7.25д (2H_{аром.}), 7.34д (2H, H_{аром.}), 7.82с (1H, NH), 9.48с (1H, NH). Знайдено, %: C — 51.34; H — 4.17; N — 8.36. C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃. Вирахувано, %: C — 51.08; H — 4.29; N — 8.51.

5-Етоксикарбоніл-6-хлорометил-4-(етилфеніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2г). Вихід — 79%. Т.пл. — 145-146°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3250 (N-H), 1710, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.12-1.20м (6H, CH_3), 2.59 кв (2H, CH_2), 4.05 кв (2H, CH_2), 4.57д (1H_A, ^2J 10.5 Гц), 4.76д (1H_B, ^2J 10.5 Гц), 5.15д (1H, H^4 , J 3.0 Гц), 7.14м (4H_{аром.}), 7.73с (1H, NH), 9.39с (1H, NH). Знайдено, %: C — 59.34; H — 6.07; N — 8.46. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: C — 59.54; H — 5.93; N — 8.68.

5-Етоксикарбоніл-4-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (д). Вихід — 76%. Т.пл. — 169-171°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3290 (N-H), 1715, 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.14т (3H, CH_3), 1.25с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.06 кв (2H, CH_2), 4.46д (1H_A, ^2J 10.3 Гц), 4.78д (1H_B, ^2J 10.5 Гц), 5.16д (1H, H^4 , J 2.8 Гц), 7.18д (2H_{аром.}), 7.35д (2H, $\text{H}_{аром.}$), 7.80с (1H, NH), 9.47с (1H, NH). Знайдено, %: C — 61.41; H — 6.72; N — 8.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ClO}_3$. Вирахувано, %: C — 61.62; H — 6.61; N — 7.98.

5-Етоксикарбоніл-4-(4-метоксифеніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2е). Вихід — 79%. Т.пл. — 185-186°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3290 (N-H), 1705, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.14т (3H, CH_3), 4.04 кв (2H, CH_2), 4.58д (1H_A, ^2J 10.5 Гц), 4.75д (1H_B, ^2J 10.5 Гц), 5.13д (1H, H^4 , J 3.3 Гц), 6.82д (2H, $\text{H}_{аром.}$), 7.25д (2H_{аром.}), 7.72с (1H, NH), 9.38с (1H, NH). Знайдено, %: C — 55.73; H — 5.40; N — 6.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вирахувано, %: C — 55.48; H — 5.28; N — 8.63.

5-Етоксикарбоніл-4-(4-метилгіофеніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2е). Вихід — 80%. Т.пл. — 204-205°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3295 (N-H), 1715, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.17т (3H, CH_3), 2.44с (3H, CH_3S), 4.07 кв (2H, CH_2), 4.61д (1H_A, ^2J 10.6 Гц), 4.74д (1H_B, ^2J 10.6 Гц), 5.15д (1H, H^4 , J 2.7 Гц), 7.18с (4H_{аром.}), 7.77с (1H, NH), 9.43с (1H, NH). Знайдено, %: C — 52.61; H — 4.92; N — 8.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C — 52.86; H — 5.03; N — 8.22.

5-Етоксикарбоніл-4-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2ж). Вихід — 73%. Т.пл. — 141-142°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3450 (O-H), 3305 (N-H), 1715, 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.16т (3H, CH_3), 3.73с (3H, CH_3O), 4.04 кв (2H, CH_2), 4.68 кв (2H, CH_2), 5.08д (1H, H^4 , J 3.3 Гц), 6.63м (2H, $\text{H}_{аром.}$), 6.78с (1H, $\text{H}_{аром.}$), 7.67с (1H, NH), 8.79с (1H, OH), 9.33с (1H, NH). Знайдено, %: C — 52.53; H — 5.19; N — 8.38. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: C — 52.87; H — 5.03; N — 8.22.

5-Етоксикарбоніл-4-(3,4-диметоксифеніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2з). Вихід — 84%. Т.пл. — 186-188°C. ІЧ-спектр, см^{-1} :

3290 (N-H), 1705, 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.13т (3H, CH_3), 3.69с (3H, CH_3O), 3.71с (3H, CH_3O), 4.06 кв (2H, CH_2), 4.69с (2H, CH_2), 5.13д (1H, H^4 , J 3.1 Гц), 6.76-6.92м (3H, $\text{H}_{аром.}$), 7.80с (1H, NH), 9.47с (1H, NH). Знайдено, %: C — 54.33; H — 5.29; N — 7.78. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: C — 54.17; H — 5.40; N — 7.90.

5-Етоксикарбоніл-4-(2-фурил)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2і). Вихід — 72%. Т.пл. — 165-167°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3275 (N-H), 1710, 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.18т (3H, CH_3), 4.09 кв (2H, CH_2), 4.50д (1H_A, ^2J 10.0 Гц), 4.80д (1H_B, ^2J 10.0 Гц), 5.24д (1H, H^4 , J 2.8 Гц), 6.11с (1H, $\text{H}^3_{\text{фурил}}$), 6.32с (1H, $\text{H}^4_{\text{фурил}}$), 7.49с (1H, $\text{H}^5_{\text{фурил}}$), 7.79с (1H, NH), 9.45с (1H, NH). Знайдено, %: C — 50.37; H — 4.71; N — 9.75. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вирахувано, %: C — 50.63; H — 4.60; N — 9.84.

5-Етоксикарбоніл-4-(2-тієніл)-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (2к). Вихід — 80%. Т.пл. — 180-181°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3285 (N-H), 1710, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.23т (3H, CH_3), 4.12 кв (2H, CH_2), 4.41д (1H_A, ^2J 10.1 Гц), 4.68д (1H_B, ^2J 10.1 Гц), 5.44д (1H, H^4 , J 2.9 Гц), 6.91с (1H, $\text{H}^3_{\text{тієніл}}$), 6.93с (1H, $\text{H}^5_{\text{тієніл}}$), 7.31м (1H, $\text{H}^4_{\text{тієніл}}$), 7.93с (1H, NH), 9.50с (1H, NH). Знайдено, %: C — 48.07; H — 4.41; N — 9.55. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C — 47.92; H — 4.36; N — 9.31.

Етиловий естер β -[(амінокарбоніл)аміно]- α -(хлороацетил)-2-фуранпропанової кислоти (3і). Суміш 1,92 г (0,02 Моль) фурфуролу, 3,3 г (0,02 Моль) 4-хлороацетооцтового естеру і 1,8 г (0,03 Моль) сечовини в 50 мл оцтової кислоти витримували при 45-50°C впродовж 24 год, а потім виливали у 200 мл води. Твердий осад відфільтровували, сушили і кристалізували з етанолу. Вихід — 54%. Т.пл. — 119-121°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3345-3280 (N-H), 1660-1680, 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.07т (3H, CH_3), 3.62д (1H_A, ^2J 12.1 Гц), 3.66д (1H_B, ^2J 12.1 Гц), 3.93 кв (1H_A), 4.03 кв (1H_B), 4.91д (1H, CH , J 12.6 Гц), 6.28с (1H, $\text{H}^3_{\text{фурил}}$), 6.34-6.38м (3H, CH , NH), 6.73с (1H, $\text{H}^4_{\text{фурил}}$), 7.51с (1H, $\text{H}^5_{\text{фурил}}$), 7.79с (1H, NH). Знайдено, %: C — 47.38; H — 5.12; N — 9.36. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: C — 47.61; H — 4.99; N — 9.25.

Висновки

Трикомпонентна циклоконденсація арил(гетарил)альдегідів, 4-хлороацетооцтового естеру та сечовини в оцтовій кислоті при 45-50°C є препаративно зручним методом синтезу раніше практично невідомих 4-арил(гетарил)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів.

Література

1. Kappe O.C. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1043-1045.
2. Mauer T.U., Kapoor T.M., Haggarty S.J. et al. // *Sci.* — 1999. — Vol. 286, №5441. — P. 971-974.
3. Rovnyak G.C., Atwal K.S., Hedberg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №24. — P. 3254-3263.

4. Modica M., Santagoti M., Santagoti A. et al. // *Pharmazie*. — 2000. — Vol. 55. — P. 500-508.
5. Tozkoaran B., Ertan M., Kelian P., Demirdamar R. // *Farmaco*. — 1999. — Vol. 54, №9. — P. 588-593.
6. Kumar R., Nath M., Tyrrell D.L. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №10. — P. 2032-2040.
7. Brandt M., Endermann R., Gahlmann R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13, №2. — P. 241-245.
8. Пам. Великобританії. 868,030 (1958) // *C.A.* — 1962. — Vol. 56. — 1463.
9. George T., Tahilraman R., Menta D.V. // *Synthesis*. — 1975. — №6. — P. 405-407.
10. Zigeuner G., Hamberg H., Blascke H., Sterk H. // *Monatsch. Chem.* — 1966. — Bd. 97. — S. 1408-1421.
11. Khanetsky B., Dallinger D., Kappe C.O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №6. — P. 884-892.
12. Singh K., Singh S., Mahajan A. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №15. — P. 6114-6117.
13. Kappe C.O. // *Tetrahedron*. — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.

Надійшла до редакції 24.07.2008 р.