

УДК 547.853.5:(542.913+543.42)

СИНТЕЗ И 1,3-ДИМЕТИЛИРОВАНИЕ 4-ФЕНИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНА**М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, В. Д. Орлов**

Показано, что 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он может быть получен с хорошим выходом (55%) путем кипячения этил 3,3-диэтоксипропаноата, мочевины и бензальдегида в уксусной кислоте. 1,3-Диметилирование полученного соединения можно проводить в одну стадию, используя систему ДМФА–NaN и избыток метилйодида. Кроме того, оптимизированы условия синтеза этил 3,3-диэтоксипропаноата, исходя из бромуксусного и ортомуравьиного эфиров по модифицированной реакции Реформатского.

Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, алкилирование, реакция Реформатского, реакция Биджинелли.

1-Моно- и 1,3-диалкилпроизводные 4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она достаточно часто применяются для различных медико-биологических и чисто химических исследований [1–6], а 6-незамещенные производные зачастую являются самостоятельными объектами изучения [5–7]. С целью проведения дальнейшей модификации мы решили синтезировать 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, который можно считать родоначальником ряда классических соединений Биджинелли, и изучить его 1,3-диалкилирование.

Синтез 1,3-диалкилпроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов чаще всего проводится, исходя из 1-моноалкилированных продуктов путем их алкилирования по положению 3 в среде ДМФА–NaN [1, 6]. Этот путь неудобен, поскольку, если речь не идет о доступных 1-метилзамещенных производных на основе N-метилмочевины, он обязательно будет включать стадию 1-алкилирования исходного 1,3-незамещенного 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она [7]. Таким образом, для получения 1,3-диалкилпроизводных потребуется 2 реакции алкилирования.

Целью настоящей работы стала разработка однореакторного процесса 1,3-диметилирования 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она.

Исходные вещества получали, как показано на схеме 1.

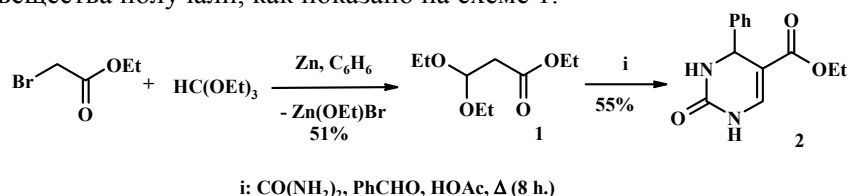


Схема 1

Интересно, что, хотя этил 3,3-диэтоксипропаноат **1** является коммерчески доступным реагентом, ссылок на его синтез известно достаточно мало [8, 9]. Предложенные методы достаточно неудобны или позволяют получить соединение **1** с достаточно низким выходом, а синтез этого соединения из этилпропиолата [10] предполагает, как минимум, наличие последнего реактива, который является достаточно дорогостоящим. Мы разработали методику получения этил 3,3-диэтоксипропаноата, опираясь на вариант [11], где реакция проводится без растворителя, и общие рекомендации по проведению реакции Реформатского [12]. Мы нашли, что оптимальным вариантом получения 3,3-диэтоксипропаноата **1** является проведение реакции в бензоле (см. экспериментальную часть). Весьма существенно то, что в этом случае можно обойтись без обработки реакционной массы кислотой, которая обычно применяется для удаления соединений цинка [12]. Подобная обработка в случае соединения **1** ведет к полной потере продукта реакции. Напротив, проведение реакции без кислотной обработки приводит к получению соединения **1** с выходом 55%. Это, очевидно, связано с тем, что вторым продуктом реакции является этоксибромид цинка Zn(OEt)Br. Данное вещество плохо растворимо в гексане, поэтому после разбавления реакционной массы гексаном оно выпадает в осадок и может быть

легко отделено от раствора соединения **1**. Соединение **1** хорошо растворяется в гексане и после удаления $Zn(OEt)Br$ хорошо очищается перегонкой в вакууме.

По данным газовой хроматографии продукт реакции состоит на 90 % из **1** и на 10 % – из этил 3-этоксиакрилата, который в последующих превращениях является синтетическим эквивалентом соединения **1**.

Известно, что соединения типа **2** могут быть также получены при использовании этилпропиоата в качестве синтетического эквивалента этил 3,3-диэтилпропаноата [7], но мы решили избежать использования этого соединения из-за возможности протекания побочных процессов, обусловленных наличием тройной связи.

Соединение **2** получали согласно общей схеме, приведенной в литературе [6], однако приведенные в публикации катализаторы не использовали, поскольку даже простое кипячение в уксусной кислоте в течение 8 часов приводит к получению соединения **2** с выходом 55 %. Соединение **2**, согласно спектрам ЯМР 1H и масс, индивидуально и не требует дополнительной очистки.

Метилирование соединения **2** проводили в ДМФА в присутствии $NaNH$ и избытка метилйодида. Сначала соединение **2** подвергали действию $NaNH$, а после образования соли, окрашенной в интенсивный желтый цвет, действовали аклилирующим агентом. Далее процедуру добавления $NaNH$ и избытка метилйодида повторяли для исчерпывающего алкилирования. Метилирование заканчивается полным обесцвечиванием реакционной смеси, при этом йодид натрия выпадает в осадок (схема 2):

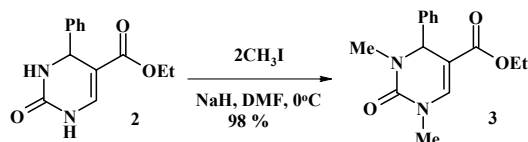


Схема 2

Как видно из схемы 2, выход соединения **3** практически количественный. Его индивидуальность подтверждается спектральными данными (ЯМР- 1H и масс-спектрами), поэтому дальнейшая очистка соединения **3** не проводилась.

Таким образом, мы показали, что возможно проведение одnoreакторного 1,3-диалкилирования производных 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она. Кроме того, было оптимизировано получение этил 3,3-диэтоксипропаноата – ценного полупродукта в синтезе различных производных пиримидина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H были измерены на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах $DMCO-d_6$. Для соединения **1** проведен газовой-хроматографический анализ (Varian 1200L (ЭУ, 70ЭВ), колонка Optima-5-MS-0.25 μm 30 \times 0.25мм, фаза – 5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан, градиент испарения 40–300°C), масс-спектры соединений **2** и **3** измерены методом прямого ввода пробы (DEP) с использованием того же прибора. Температуры плавления определяли на аппарате Кофлера. ДМФА абсолютизировали и хранили над свежепрокаленными цеолитами. Бензол абсолютизировали и хранили над натрием. Использовался гидрид натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле (Merck). Использовали коммерчески доступные мочевины, ортомуравьиный эфир и бензальдегид. Бромуксусный эфир получали согласно [13].

Этил 3,3-диэтоксипропаноат (1). Цинк (28 г, 0.43 моль) активируют, для чего перемешивают его на магнитной мешалке в течение 1 мин. с 5%-ной HCl , промывают водой до нейтральной реакции, а затем метанолом (3 порции по 20 мл), после чего сушат при 100°C в вакууме в течение 30 мин. После этого колбу наполняют аргоном и весь синтез проводят в атмосфере этого газа. К охлажденному до комнатной температуры цинку при перемешивании одновременно добавляют примерно пятую часть раствора, содержащую бромуксусный эфир (60 г, 0.36 моль), ортомуравьиный эфир (35.6 г, 0.24 моль) и бензол (60 мл). Смесь окрашивается в желтоватый цвет, мутнеет, нагревается и закипает. Остальное количество раствора прикапывают с такой скоростью, чтобы бензол спокойно кипел. Обычно это занимает 10-20 мин. Смесь

кипятят на водяной бане 1 ч, охлаждают, добавляют 600 мл гексана, после чего на стенках колбы выпадает маслянистый осадок. Желтоватый раствор декантируют с жидкого осадка, упаривают растворитель, а остаток фракционируют под вакуумом (35 мм рт. ст.), используя дефлегматор длиной 7 см. Собирают фракцию, кипящую при 100–116°C. Выход 23.2 г (51 %). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 4.81 (1H, т, CH, $J = 6.0$), 4.05 (2H, к, COCH₂, $J = 7.2$), 3.35–3.65 (4H, м, CHOCN₂, $J = 7.2$), 2.56 (2H, д, CH₂, $J = 6.0$ Гц), 1.15 (3H, т, COOCH₂CH₃, $J = 7.2$), 1.06 (6H, т, CHOCN₂CH₃, $J = 7.2$). MS, m/z (отн. интенсивность, %): 190 (M^+ , 5), 161 (50), 145 (100), 117 (90), 103 (50).

4-Фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (2). Раствор этил 3,3-диэтоксипропаноата **1** (5.02 г, 26.4 ммоль), мочевины (1.44 г, 24 ммоль) и бензальдегида (2.54 г, 24 ммоль) в 20 мл уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 8 ч. Растворитель отгоняют под пониженным давлением, остаток кипятят с 8–10 мл этанола 10 минут. Смесь оставляют кристаллизоваться на 12–18 ч. Осадок фильтруют, промывают этанолом. Получают 3.25 г (55 %) соединения **2**. Т. пл. 183°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 9.20 (1H, д, N(1)H, $J = 2.0$), 7.70 (1H, уш. с, N(3)H), 7.32–7.39 (2H, м, ArH), 7.22–7.31 (4H, м, ArH + C(6)H), 5.13 (1H, д, C(4)H, $J = 0.8$), 4.02 (2H, д, CH₂, $J = 7.2$), 1.13 (3H, т, CH₃, $J = 7.2$). MS, m/z (отн. интенсивность, %): 246 (M^+ , 10), 217 (40), 201 (30), 173 (65), 169 (100).

1,3-Диметил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (3). Синтез ведут в атмосфере аргона. К раствору соединения **2** (6.6 г, 27 ммоль) в 75 мл ДМФА при 0°C добавляют NaN (60%-ная суспензия в минеральном масле, 1.2 г, 30 ммоль). Наблюдается окрашивание смеси в желтый цвет, выделяется водород. Смесь перемешивают 1 час, после чего к ней по каплям добавляют MeI (4.6 г, 32 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 час. Процедуру прибавления реагентов повторяют: NaN – 1.4 г (35 ммоль), MeI – 6.9 г (49 ммоль). После добавления последней порции MeI смесь становится бесцветной; ее перемешивают 1 ч., выливают в воду, нейтрализуют и экстрагируют EtOAc (3 порции по 100 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄, фильтруют, растворитель удаляют под пониженным давлением. Получают 7.2 г (98 %) соединения **3**. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д., (J , Гц): 7.52 (1H, с, C(6)H), 7.25–7.4 (5H, м, Ph), 5.21 (1H, с, C(4)H), 3.95–4.08 (2H, м, CH₂), 3.18 (3H, с, NCH₃), 2.71 (3H, с, NCH₃), 1.36 (3H, т, CH₂CH₃, $J = 7.2$). MS, m/z (отн. интенсивность, %): 274 (M^+ , 10), 246 (10), 197 (100).

Литература

1. B.Schnell, W.Krenn, K.Faber, C.O.Kappe // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – P. 4382–4389.
2. Е.Л.Ханина, М.Б.Андабурская, Г.Я.Дубур, Р.М.Золотоябко // Изв. АН Латв. ССР. – 1978. – № 2. – С. 197–200.
3. C.O.Kappe, G.Uray, P.Roschger, W.Lindner, C.Kratky, W.Keller // Tetrahedron – 1992. – 48. – P. 5473–5480.
4. B.Desai, D.Dallinger, C.O.Kappe // Tetrahedron – 2006. – 62. – P. 4651–4664.
5. Е.Л.Ханина, Д.Х.Муцениеце, Г.Я.Дубур // Хим. гетероцикл. соед. – 1984. – № 4. – С. 529–531.
6. J.C.Barrow, P.G.Nanternet, H.G.Selnick, K.D.Glass, K.E.Rittle, K.F.Gilbert, T.G.Steele, C.F.Homnick, R.M.Freidinger, R.W.Ransom, P.Kling, D.Reiss, T.P.Broten, T.W.Schorn, R.S.L.Chang, S.S.O'Malley, T.V.Olah, J.D.Ellis, A.Barrish, K.Kassahun, P.Leppert, D.Nagarathnam, C.Forray // J. Med. Chem. – 2000. – 43. – P. 2703–2718.
7. Э.Э.Лиепиньш, Е.Л.Ханина, Г.Я.Дубур // Хим. гетероцикл. соед. – 1981. – № 4. – С. 524–525.
8. K.H.Bouhadir, J.-L. Zhou, P.B.Shevlin // Synthetic Commun. – 2005. – 35. – P. 1003–1010.
9. F.Barbot, P.Migniac // Bull. Soc. Chim. France. – 1983. – 1-2, Pt. 2. – P. 41–45.
10. S.H.Bertz, G.Dabbagh, P.Cotte // J. Org. Chem. – 1982. – 47, № 11. – P. 2216–2217.
11. Меченые биологически активные вещества. Выпуск 1. Под ред. Е.И.Панасенковой // М., Госатомиздат. – 1962. – С. 78.
12. Методы элементоорганической химии. Цинк, кадмий. Под общ. ред. А.Н.Несмеянова и К.А.Кочешкова // М., «Наука». – 1964. – 235 с.
13. Синтезы органических препаратов. Сборник 3. Пер. с англ. // М., ИЛ. – 1952. – С. 504.

References

1. B.Schnell, W.Krenn, K.Faber, C.O.Kappe // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – P. 4382–4389.
2. Khanina E.L., Andaburskaya M.B., Dubur G.Ya., Zolotoyabko R.M. // Izv. AN Latv. SSR. – 1978. – № 2. – S. 197-200.
3. C.O.Kappe, G.Uray, P.Roschger, W.Lindner, C.Kratky, W.Keller // Tetrahedron – 1992. – 48. – P. 5473–5480.
4. B.Desai, D.Dallinger, C.O.Kappe // Tetrahedron – 2006. – 62. – P. 4651–4664.
5. Khanina E.L., D.Kh.Mutsenietse, G.Ya.Dubur // Chem. Heterocyclic Comp. – 1984. – № 4. – P. 431–433.
6. J.C.Barrow, P.G.Nanternet, H.G.Selnick, K.D.Glass, K.E.Rittle, K.F.Gilbert, T.G.Steele, C.F.Homnick, R.M.Freidinger, R.W.Ransom, P.Kling, D.Reiss, T.P.Broten, T.W.Schorn, R.S.L.Chang, S.S.O'Malley, T.V.Olah, J.D.Ellis, A.Barrish, K.Kassahun, P.Leppert, D.Nagarathnam, C.Forray // J. Med. Chem. – 2000. – 43. – P. 2703–2718.
7. E.E.Liepin'sh, E.L.Khanina, G.Ya.Dubur // Chem. Heterocyclic Comp. – 1981. – № 4. – P. 381–382.
8. K.H.Bouhadir, J.-L. Zhou, P.B.Shevlin // Synthetic Commun. – 2005. – 35. – P. 1003-1010.
9. F.Barbot, P.Migniac // Bull. Soc. Chim. France. – 1983. – 1-2, Pt. 2. – P. 41-45.
10. S.H.Bertz, G.Dabbagh, P.Cotte // J. Org. Chem. – 1982. – 47, № 11. – P. 2216-2217.
11. Mechenyye biologicheskii aktivnyye veshstva. Part 1. Red. E.I.Panasenkova // Moscow, Gosatomizdat. – 1962. – P. 78.
12. Metody elementorganicheskoy khimii. Tsink, kadmiy. Gen. ed. A.N.Nesmeyanov and K.A.Kochshkov // Moscow, «Nauka». – 1964. – 235 pp.
13. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Volume 23 // N.Y., Wiley. – 1943. – P. 38.

Поступила в редакцию 18 июля 2012 г.

М. О. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаілі, В. Д. Орлов. Синтез та 1,3-диметилування 5-етоксикарбоніл-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону.

1,3-Диметилування 5-етоксикарбоніл-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону можна проводити в одну стадію, використовуючи систему ДМФА-NaH та надлишок метилйодиду. Показано, що 5-етоксикарбоніл-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он може бути отриманий з гарним виходом (55%) шляхом кип'ятіння етил 3,3-диетоксипропаноату, сечовини та бензальдегіду в оцтовій кислоті. Оптимізовані умови синтезу етил 3,3-диетоксипропаноату, виходячи з бромцтового та ортомурашиного ефірів за модифікованою реакцією Реформатського.

Ключові слова: 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он, алкілування, реакція Реформатського, реакція Біджинеллі.

M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, V. D. Orlov. Synthesis and 1,3-dimethylation of 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

1,3-Dimethylation of 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one can be carried out in one stage, using the system DMF-NaH and the excess of MeI. It is shown, that 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one can be obtained with a good yield (55%) by reflux of ethyl 3,3-diethoxypropanoate, urea and benzaldehyde in acetic acid. The conditions of the protocol for the synthesis of ethyl 3,3-diethoxypropanoate starting from bromoacetic ester and ortho-formic ester by modified Reformatsky reaction have been optimized.

Key words: 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, alkylation, Reformatsky reaction, Biginelli reaction.

Kharkov University Bulletin. 2012. № 1026. Chemical Series. Issue 21 (44).