

УДК 547.854

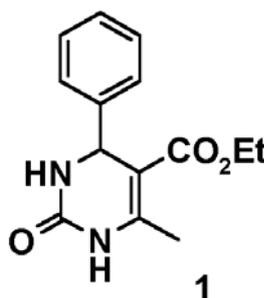
**ПОЛУЧЕНИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА N(3)-АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ
6-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-3,4-ДИГИДРО-
ПИРИМИДИН-(1H)-2-ОНА**

© 2005 М.А. Колосов, В.Д. Орлов

Найден препаративно удобный метод синтеза N(3)-ацилпроизводных 6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-она, заключающийся в его ацилировании смесью карбоновая кислота–SOCl₂. Метод применим для получения производных жирных кислот. N(3)-(хлорацетил)-производное было получено действием ангидрида хлоруксусной кислоты на исходный 3,4-дигидропиримидин-2-он.

Производные 4-арил-6-метил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-онов проявляют широчайший спектр фармакологической активности благодаря структурному сходству с природными биологически активными веществами. Среди веществ данного класса найдены модуляторы кальциевых каналов, анальгетики, вещества, замедляющие свертываемость крови, и многие другие [1,2].

Модельным веществом для исследования реакционной способности указанных веществ является соединение **1**, получаемое обычно по реакции Биджинелли [1]:



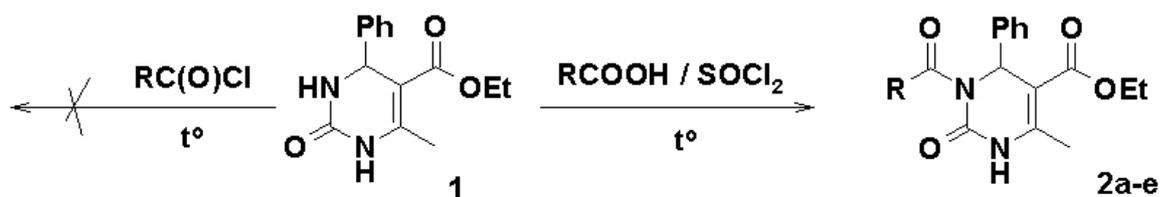
Оно нерастворимо в воде, мало – в спиртах и неполярных растворителях. Это, а также наличие в молекуле **1** двух NH-групп обуславливает слабое проникновение производных **1** через стенки клеточных мембран за счет возникновения значительных по силе водородных связей. Защита атомов азота в молекуле **1** (ацилирование и алкилирование) приводит к значительному увеличению липофильности данных соединений, что должно облегчить проникновение внутрь клетки этих потенциальных пролекарств с последующим внутриклеточным снятием защиты либо без нее [3].

В настоящей работе нами рассмотрена оптимизация метода получения N(3)-ацилпроизводных 6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2-она **1**.

Известно, что ацелирование производных **1**, проходящее по N(3)-атому азота, происходит с хорошими выходами при кипячении соединения **1** в уксусном ангидриде [1,4]. Однако ангидриды высших жирных кислот менее доступны, чем сами кислоты, поэтому рациональной является разработка общего способа ацилирования, предполагающего использование непосредственно карбоновых кислот.

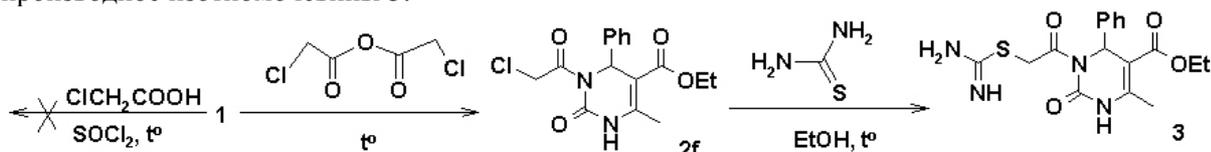
3,4-Дигидропиримидин-2-он **1** практически нерастворим в хлорангидридах кислот, поэтому попытка получить N(3)-ацилпроизводные **2a-e** добавлением **1** к полученному из тионилхлорида и карбоновой кислоты (мольное соотношение 2:1) хлорангидрида не привели к желаемому результату.

В системе тионилхлорид–карбоновая кислота (1:1 мол.) достаточная растворимость соединения **1** достигается за счет избытка кислоты. Оптимальным для ацилирования соотношением исходного вещества **1**, кислоты и тионилхлорида является 1:10:10 (мол.). В этих условиях удалось получить N(3)-ацилпроизводные **2a-e** с выходами 47–70 %, что было отражено нами ранее в кратком сообщении [5]:



Попытка получить по данной методике N(3)-хлорацетильное производное ($R = \text{CH}_2\text{Cl}$) не увенчалась успехом из-за бурного осмоления реакционной смеси.

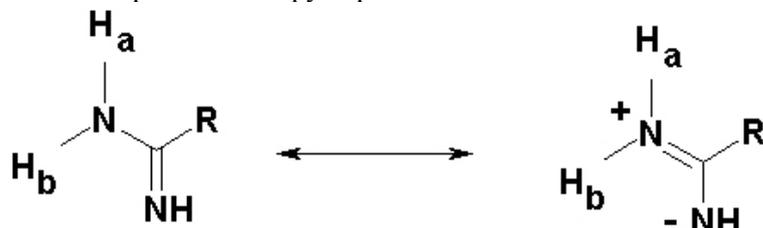
Соединение **2f** было получено при действии ангидрида хлоруксусной кислоты на соединение **1**. При взаимодействии с тиомочевинной в этаноле вещество **2f** дает S-алкилзамещенное производное изотиомочевинны **3**:



Следует отметить, что получить аналогичные соединениям **2a-f** N(3)-ацилпроизводные 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2-она по приведенным схемам не удалось, что связывается нами с наличием в данном соединении кето-енольной таутомерии и протеканием большого количества побочных процессов.

В ПМР-спектрах соединений **2a-f**, в отличие от исходного соединения **1**, отсутствует сигнал N(3)H-протона, а сигнал C(4)H-протона представляет синглет и смещен в слабое поле на 1.3–1.4 м.д. CH_2 -группа проявляется в спектре ПМР в виде двух дублетов из-за своей диастереотопности и близости хирального центра.

В ПМР-спектре соединения **3** дополнительно наблюдаются уширенные сигналы NH-протонов карбамоильной группы, причем протоны NH_2 -группы являются неэквивалентными из-за ее затрудненного вращения вокруг простой связи:



ИК-спектры полученных соединений полностью согласуются с предложенными структурами **2** и **3**.

Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент толуол-этилацетат (1:1). ПМР-спектры были измерены на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах DMCO-D_6 , ИК спектры измерены на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr. Данные элементного анализа на азот всех полученных соединений соответствуют расчетным. Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

1. Общая методика получения соединений 2a-e. К охлажденному до 20°C раствору соединения **1** (4 ммоль) в 40 ммоль соответствующей карбоновой кислоты приливают смесь 4.8 г (40 ммоль) SOCl_2 и 1 капли ДМФА, после чего раствор кипятят в течение 1–3 ч. К полученному раствору добавляют 4 мл воды, охлаждают и добавляют по каплям EtOH до гомогенизации раствора. Трением палочкой вызывают кристаллизацию вещества, фильтруют, промывают 3 раза по 3 мл EtOH.

2. 6-Метил-4-фенил-N(3)-хлорацетил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-он (2f). Соединения **1** (2 г, 7.7 ммоль) кипятят с 5 г (29 ммоль) ангидрида хлоруксусной кисло-

ты 15 минут. Охлаждают смесь, добавляют 40 мл воды и после выпадения осадка фильтруют его, промывая многократно порциями по 20 мл воды и 5 мл EtOH. Выход 2.0 г (77%).

Таблица 1. Свойства полученных соединений **2a-f** и **3a**

№	Выход, %	Т. пл., °С (EtOH)	ПМР-спектр, δ, м.д., (мультиплетность, КССВ)	ИК-спектр, см ⁻¹
2a	47	176-7	10.15 (1H, с, NH), 7.13-7.37 (5H, м, Ph), 6.45 (1H, с, CH), 4.1 (2H, кватет, J = 8, OCH ₂), 2.42 (3H, с, CH ₃), 2.29 (3H, с, CH ₃), 1.29 (3H, т, J = 8, CH ₃ CH ₂)	1649, 1702, 1715, 2970, 3196, 3236
2b	70	185-6	10.14 (1H, с, NH), 7.14-7.37 (5H, м, Ph), 6.48 (1H, с, CH), 4.10 (2H, кватет, J = 7, OCH ₂), 2.84-3.06 (1H, м, COCH ₂), 2.62-2.84 (1H, м, COCH ₂), 2.29 (3H, с, CH ₃), 1.16 (3H, т, J = 7, CH ₃ CH ₂ O), 1.02 (3H, т, J = 7.2, CH ₃ CH ₂ CO)	1642, 1689, 1709, 2990, 3096, 3230, 3263
2c	54	138-40	10.13 (1H, с, NH), 7.12-7.37 (5H, м, Ph), 6.47 (1H, с, CH), 4.10 (2H, кватет, J = 7.4, OCH ₂), 2.82-3.02 (1H, м, COCH ₂), 2.60-2.80 (1H, м, COCH ₂), 2.29 (3H, с, CH ₃), 1.36-1.75 (2H, м, COCH ₂ CH ₂), 1.16 (3H, т, J = 7.4, CH ₃ CH ₂ O), 0.86 (3H, т, J = 7.4, CH ₃ (CH ₂) ₂ CO)	1648, 1702, 2959, 3129, 3227
2d	67	167-8	10.15 (1H, с, NH), 7.12-7.37 (5H, м, Ph), 6.46 (1H, с, CH), 4.10 (2H, кватет, J = 7, OCH ₂), 2.84-3.03 (1H, м, COCH ₂), 2.62-2.82 (1H, м, COCH ₂), 2.28 (3H, с, CH ₃), 1.35-1.70 (2H, м, COCH ₂ CH ₂ Et), 1.15-1.37 (2H, м, CO(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₃), 1.16 (3H, т, J = 7, CH ₃ CH ₂ O), 0.84 (3H, т, J = 7, CH ₃ (CH ₂) ₃ CO)	1635, 1702, 2863, 2963, 3243, 3390
2e	58	180-1	10.12 (1H, с, NH), 7.12-7.37 (5H, м, Ph), 6.45 (1H, с, CH), 4.10 (2H, кватет, J = 7, OCH ₂), 2.82-3.02 (1H, м, COCH ₂ Bu), 2.62-2.82 (1H, м, COCH ₂ Bu), 2.28 (3H, с, CH ₃), 1.42-1.68 (2H, м, COCH ₂ CH ₂ Pr), 1.17-1.30 (4H, м, CO(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.16 (3H, т, J = 7, CH ₃ CH ₂ O), 0.83 (3H, т, J = 6.4, CH ₃ (CH ₂) ₄ CO)	1635, 1695, 1710, 2956, 2920, 3130, 3236, 3396
2f	77	118-20	10.28 (1H, с, NH), 7.21-7.33 (5H, м, Ph), 6.42 (1H, с, CH), 4.84 (1H, д, J = 12, диастереотоп. COCH ₂ Cl), 4.77 (1H, д, J = 12, диастереотоп. COCH ₂ Cl), 4.09-4.18 (2H, м, OCH ₂), 2.33 (3H, с, CH ₃), 1.23 (3H, т, J = 7, CH ₃ CH ₂ O)	1237, 1637, 1704, 2988, 3137, 3229
3	49	123-25	9.16 (1H, уш. с, NH), 8.95 (1H, уш. с, NH), 8.73 (1H, уш. с, NH), 7.71 (1H, уш. с, NH), 7.16-7.36 (5H, м, Ph), 5.12 (1H, д, J = 4.4, CH), 3.96 (2H, кватет, J = 7, OCH ₂), 3.86-3.89 (2H, м, COCH ₂ Cl), 2.21 (3H, с, CH ₃), 1.07 (3H, т, J = 7, CH ₃ CH ₂ O)	1102, 1222, 1648, 1682, 2809, 3090, 3003

3. N(3)-(2-(S-Изоциокарбамоил)-ацетил)-6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-он (3). Соединение **2f** (0.3 г, 1 ммоль) кипятят с тиомочевинной (0.08 г, 1.05 ммоль) и 0.5 мл N-метилморфолина в 4 мл EtOH 1 час. Охлаждают смесь, фильтруют осадок, промывая 3-мя порциями по 3 мл EtOH.

Литература

1. C.O.Kappe // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49. – N 32, pp. 6937-6963.
2. J.C.Barrow at al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, pp. 2703-2718.
3. Жунгиету Г., Граник В. Принципы конструирования лекарств. Кишинев, 2000. – 352 с.
4. K.Folkers, T.B.Johnson. J. Am. Chem. Soc. – 1934. – Vol. 56, pp. 1374-1377.
5. Колосов М.А., Орлов В.Д. // ХГС – 2005. - № 2, сс. 292-293.

Поступила в редакцию 25 июля 2005 г.

Kharkov University Bulletin. 2005. №669. Chemical Series. Issue 13(36). M.O. Kolosov, V.D. Orlov. Synthesis and Spectral Properties of N(3)-Acylderivatives of 5-Ethoxycarbonyl-6-Methyl-4-Phenyl-3,4-Dihydropyrimidine-(1H)-2-one.

A new preparatively convenient procedure has been found for the synthesis of N(3)-acylderivatives of 5-ethoxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidine-(1H)-2-one. It is based on the acylation by the mixture of carbonic acid and SOCl₂. The procedure may be used for the synthesis of aliphatic acids derivatives. N(3)-(chloroacetyl)-derivative was obtained by treatment of starting 3,4-dihydropyrimidine-2-one with chloroacetic acid anhydride.