

УДК 547.854

АЛКИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЦЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-(1H)-2-ТИОНА

© 2006 М. А. Колосов, В. Д. Орлов, Ю. М. Васильева

Разработана препаративная методика синтеза производных 5-ацетил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиона. При действии алкилгалогенидов в метаноле в присутствии N-метилморфолина происходит их S-алкилирование, тогда как в смеси ацетонитрил–водный раствор КОН образуется смесь продуктов S(2),N(1)- и S(2),N(3)-алкилирования. Установлен состав таутомерной смеси S-моноалкилпроизводных, а также региоселективность реакции диалкилирования.

Последние 30 лет характеризуются бурным развитием химии производных 4-арил-3,4-дигидропиримидина, что связано с многообразием видов биологической активности, которым обладают соединения данного класса, а также их препаративной доступностью [1,2].

Многие из этих соединений, а именно производные 4-арил-3,4-дигидропиримидин-5-карбоновых кислот либо 4-арил-5-ацетил-3,4-дигидропиримидина, получают по реакции Биджинелли, заключающейся в трехкомпонентной конденсации мочевины, ароматических альдегидов и производных ацетоуксусной кислоты либо ацетилацетона соответственно.

Одним из основных методов синтеза перспективных биологически активных соединений является функционализация существующего гетероциклического скелета. Поэтому объектами исследования в данной работе стали производные 5-ацетил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиона **1a,b**, которые, с одной стороны, позволяют модифицировать 2-меркаптогруппу за счет ее алкилирования, а, с другой стороны, содержат реакционноспособную ацетильную группу.

Известно [3], что алкилирование производных 3,4-дигидропиримидин-2-тион-5-карбоновой кислоты в метаноле приводит к получению 2-алкилтиопроизводных, а при дальнейшем алкилировании в качестве основных продуктов образуются 2,3-диалкилпроизводные.

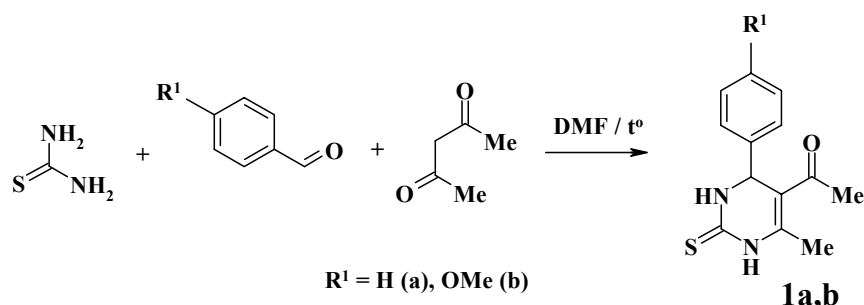


Схема 1

Поскольку ранее эти процессы рассматривались исключительно на примере производных 3,4-дигидропиримидин-2-тион-5-карбоновой кислоты, мы исследовали алкилирование соединений **1a,b** не только в стандартных условиях (в метаноле в присутствии N-метилморфолина), но и в системе ацетонитрил–концентрированный раствор КОН, которая также используется при алкилировании 3,4-дигидропиримидин-2-онов [4,5].

Так как классические условия реакции Биджинелли (кипячение в спирте в присутствии каталитических количеств кислоты [3,4]) приводят в данном случае к низким выходам, исходные соединения **1a,b** были получены в результате кипячения смеси тиомочевины, ацетилацетона и соответствующих альдегидов в ДМФА. Физико-химические свойства веществ **1a,b** полностью совпали с литературными данными [5] (схема 1).

Нами показано, что при нагревании соединений **1a,b** с метилйодидом либо этилбромидом в метаноле в присутствии N-метилморфолина происходит образование S-моноалкилпроизводных **2a-c** (схема 2). Эти продукты выделяются в виде гидрогалогенидов, поэтому дегидрогалогенирование осуществлялось действием концентрированного раствора аммиака. В результате были

получены соединения **2a-c** – твердые бесцветные вещества, хорошо растворимые в этаноле, уксусной кислоте, этилацетате и нерастворимые в воде и гексане.

В ПМР-спектрах соединений **2a-c**, снятых в ДМСО-d₆, присутствуют два набора сигналов, которые относятся к двум таутомерам этих веществ (**2.1a-c** и **2.2a-c** соответственно, схема 2).

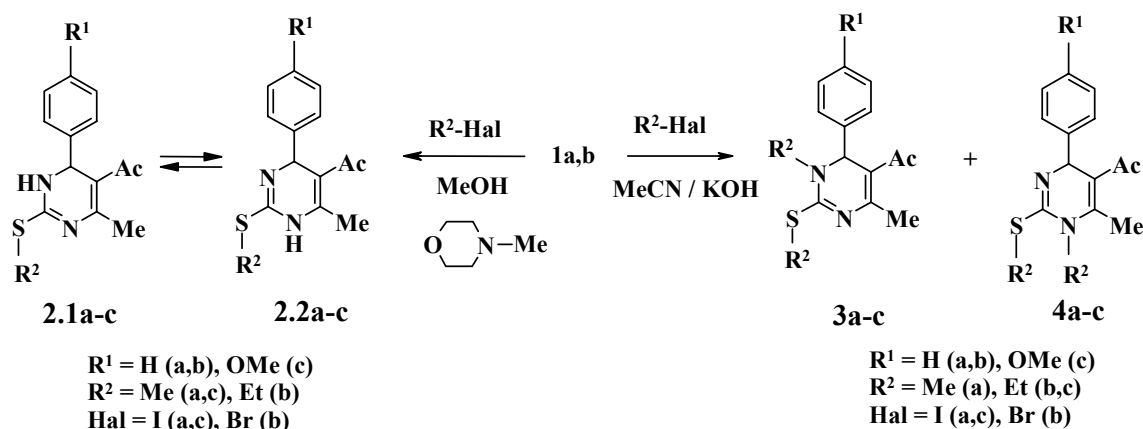


Схема 2

На рис. 1 показан ПМР-спектр соединения **2a**. Определить, к какому именно из таутомеров принадлежит каждая группа сигналов, можно исходя из мультиплетности сигнала протона при С(4) дигидропиримидинового цикла: для соединений **2.1a-c** этот сигнал должен быть дублетом благодаря расщеплению на атоме водорода при N(3), а для соединений **2.2a-c** – синглетом из-за отсутствия подобного взаимодействия.

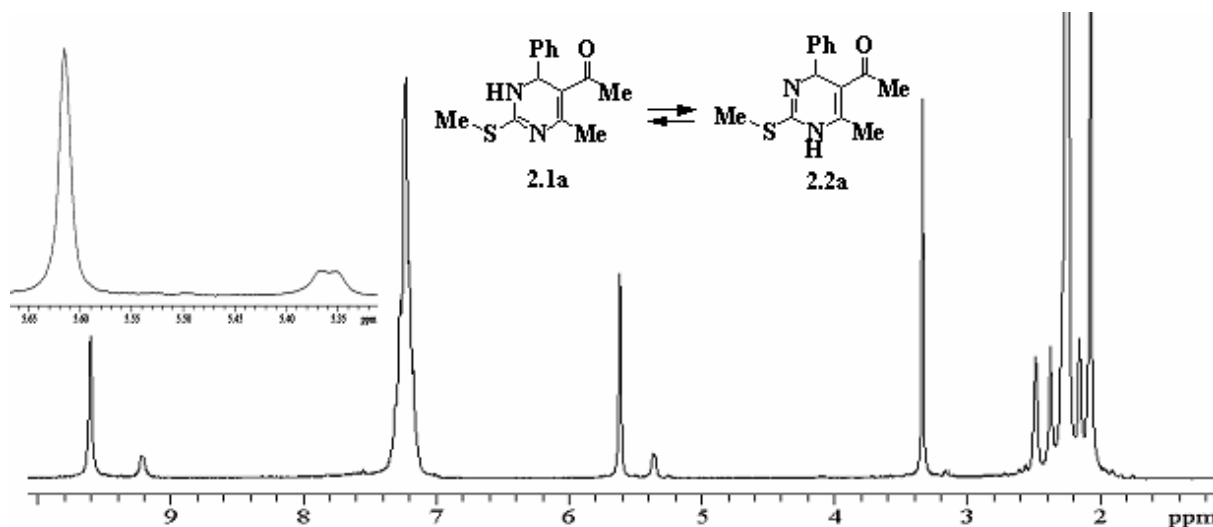


Рис. 1

Действительно, в ПМР-спектре соединения **2a** сигнал протона при 5.62 м.д. проявляется в виде синглета, тогда как сигнал при 5.36 м.д. – в виде дублета ($J = 2.4$ Гц). Подобным образом были отнесены также сигналы в ПМР-спектрах соединений **2b,c** (см. табл. 1). Соотношение количеств таутомеров в растворах соединений **2a-c** было определено по соотношению интенсивностей указанных сигналов (табл. 2).

Алкилирование соединений **1a,b** в более жестких условиях (ацетонитрил–водный раствор KOH) привело к получению смеси диалкилпроизводных **3a-c** и **4a-c** (схема 2). Как пример, на рис. 2 показан ПМР-спектр полученной смеси соединений **3b** и **4b**.

Для отнесения сигналов в этом спектре следовало провести NOE эксперимент на сигнале метильной группы С(6)CH₃ одного из региоизомеров. При этом следует ожидать, что для соединения **4b** должна увеличиться интенсивность сигнала соседней CH₂-группы. Поскольку не было достоверно известно, какой из двух сигналов метильных групп относится к С(6)CH₃, NOE

провели на сигналах обеих метильных групп (C(6)CH₃ и COCH₃) преобладающего региоизомера – при 2.20 м.д. и 2.25 м.д. (соответствующие сигналы минорной формы имеют химический сдвиг 2.09 м.д. и 2.37 м.д.).

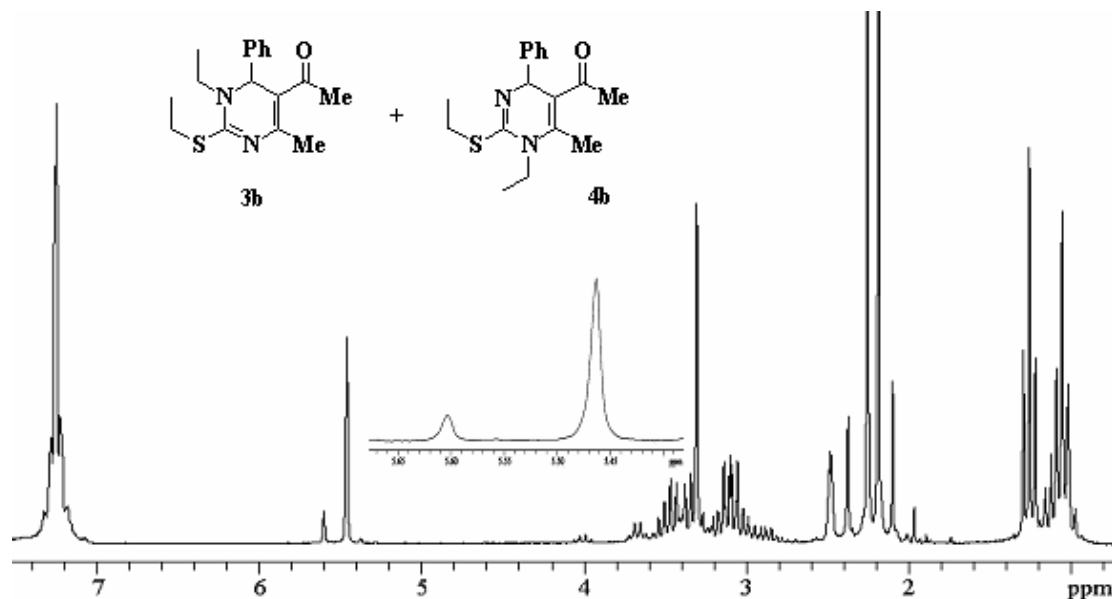


Рис. 2

При этом сигналы CH₂-групп (область 3.0–3.7 м.д.) не дали отклика, что указывает на принадлежность облучавшихся протонов к изомеру **3b**, а второй пары сигналов – к изомеру **4b**. Содержание как основного, так и минорного изомера мы оценивали, как и в случае соединений **2a-c**, по соотношению относительной интенсивности сигналов C(4)H-протонов (для указанных веществ $\delta(\text{C}(4)\text{H}) = 5.46$ м.д. и 5.60 м.д. соответственно). Данные о содержании региоизомеров приведены в табл. 2.

Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюенты – смеси этилацетат-октан в различных соотношениях. Измерение ПМР-спектров и NOE проведено на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах ДМСО-d₆, ИК спектры измерены на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr (для жидких образцов – в тонкой пленке). Данные элементного анализа на азот всех полученных индивидуальных соединений соответствуют расчетным. Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1 и 2. Физико-химические данные соединений **1a,b** совпадают с приведенными в литературе [5].

Соединение 1a. Раствор бензальдегида (0.66 мл, 6.5 ммоль), тиомочевины (0.5 г, 6.6 ммоль) и ацетилацетона (0.66 мл, 6.5 ммоль) в 0.6 мл ДМФА кипятят 30 минут, после чего добавляют 3 мл этанола и кипятят еще 15 минут. Через 15-24 часа кристаллы фильтруют, промывают тремя порциями по 3 мл этанола. Получают 0.81 г (50 %) продукта **1a**. Аналогично получают соединение **1b** (выход 50 %).

5-Ацетил-6-метил-2-метилтио-4-фенил-1,4-дигидропиримидин (2a). Раствор соединения **1a** (3 г, 12.2 ммоль), метилйодида (1.52 мл, 24.4 ммоль) и N-метилморфолина (1 мл) в 15 мл метанола кипятят 3 часа. Смесь оставляют на 15-24 часа, после чего вливают ее в 100 мл концентрированного раствора аммиака. Через 3 часа фильтруют осадок продукта реакции, промывают его водой, получая 1.88 г (62 %) соединения **2a**. Аналогично получают соединения **2b,c** (см. табл. 1,2).

Таблица 1. Свойства полученных соединений **2а-с**, **3а-с**, **4а-с**

№	Выход, %	Т. пл., °С ¹⁾	ПМР-спектр, δ, м.д., мультиплетность, КССВ (Гц)		ИК-спектр, см ⁻¹
2а	62	130-1	2.1а: 9.22 (1H, уш. д, $J=2.4$), N(3)H), 7.17–7.41 (5H, м, Ph), 5.36 (1H, д, $J=2.4$, C(4)H), 2.37 (3H, с, CH ₃), 2.29 (3H, с, CH ₃), 2.16 (3H, с, CH ₃),		1469, 1575, 3263
			2.2а: 9.60 (1H, уш. с, N(1)H), 7.17–7.41 (5H, м, Ph), 5.60 (1H, с, C(4)H), 2.26 (3H, м, CH ₃), 2.24 (3H, с, CH ₃), 2.07 (3H, с, CH ₃)		
2б	40	118-20	2.1б: 9.17 (1H, уш. д, $J=2.4$), N(3)H), 7.1–7.4 (5H, м, Ph), 5.36 (1H, д, $J=2.4$, C(4)H), 3.2-2.7 (2H, м, CH ₂), 2.28 (3H, с, CH ₃), 2.16 (3H, с, CH ₃), 1.19 (3H, м, CH ₃ CH ₂)		1462, 1602, 3283
			2.2б: 9.54 (1H, уш. с, N(1)H), 7.1–7.4 (5H, м, Ph), 5.6 (1H, с, C(4)H), 3.0-2.73 (2H, м, CH ₂), 2.24 (3H, с, CH ₃), 2.08 (3H, с, CH ₃), 1.11 (3H, т, $J=3.5$, CH ₃ CH ₂)		
2с	40	122-3	2.1с: 9.55 (1H, уш. д, $J=2.4$, N(3)H), 7.12 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 7.82 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 5.52 (1H, уш. д, $J=2.4$, C(4)H), 3.68 (3H, с, OCH ₃), 2.26 (3H, с, CH ₃), 2.24 (3H, с, CH ₃), 2.05 (3H, с, CH ₃)		1475, 1595, 3270
			2.2с: 9.14 (1H, уш. с, N(1)H), 7.19 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 7.91 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 5.47 (1H, с, $J=2.4$, C(4)H), 3.71 (3H, с, OCH ₃), 2.34 (3H, с, CH ₃), 2.15 (3H, с, CH ₃), 2.06 (3H, с, CH ₃)		
3а	78	85	7.37-7.17 (5H, м, Ph), 5.39 (1H, с, C(4)H), 3.01 (3H, с, N(3)CH ₃), 2.44 (3H, м, CH ₃), 2.29 (3H, с, CH ₃), 2.15 (3H, с, CH ₃)		1582, 1622
3б	85	—	7.35-7.15 (5H, м, Ph), 5.46 (1H, с, C(4)H), 2.7–4.2 (4H, м, NCH ₂ , SCH ₂), 2.25 (3H, с, CH ₃), 2.19 (3H, с, CH ₃), 1.26 (3H, т, $J=7.3$, CH ₃ CH ₂), 1.06 (3H, т, $J=7.0$, CH ₃ CH ₂)		1575, 1589
3с	59	—	7.17 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 6.84 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 5.37 (1H, с, C(4)H), 3.69 (3H, с, OCH ₃), 2.7–3.9 (4H, м, CH ₂ , NCH ₂ , SCH ₂), 2.24 (3H, с, CH ₃), 2.14 (3H, с, CH ₃), 1.25 (3H, т, $J=7.2$, CH ₃ CH ₂), 1.05 (3H, т, $J=7.2$, CH ₃ CH ₂)		1582, 1609
4а	21	85	7.37-7.17 (5H, м, Ph), 5.66 (1H, с, C(4)H), 3.17 (3H, с, N(1)CH ₃), 2.39 (3H, с, CH ₃), 2.32 (3H, с, CH ₃), 2.13 (3H, с, CH ₃)		1582, 1622
4б	15	—	7.35-7.15 (5H, м, Ph), 5.60 (1H, с, C(4)H), 4.2-2.7 (4H, м, NCH ₂ , SCH ₂), 2.38 (3H, с, CH ₃), 2.10 (3H, с, CH ₃), 1.11 (3H, т, $J=7.4$, CH ₃ CH ₂), 1.01 (3H, т, $J=7.0$, CH ₃ CH ₂)		1575, 1589
4с	41	—	7.13 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 6.84 (2H, д, $J=8.8$, ArH), 5.52 (1H, с, C(4)H), 3.32 (3H, с, OCH ₃), 2.7–3.9 (4H, м, CH ₂ , NCH ₂ , SCH ₂), 2.37 (3H, с, COCH ₃), 2.05 (3H, с, CH ₃), 1.24 (3H, т, $J=7.2$, CH ₃ CH ₂), 1.11 (3H, т, $J=7.6$, CH ₃ CH ₂)		1582, 1609

1) прочерки означают, что вещество (смесь) является жидкостью при ст. у.

5-Ацетил-3,6-диметил-2-метилтио-4-фенил-3,4-дигидропиримидин (**3а**) и 5-ацетил-1,6-диметил-2-метилтио-4-фенил-1,4-дигидропиримидин (**4а**) (смесь региоизомеров). Смесь соединения **1а** (1 г, 4.06 ммоль), метилйодида (1.52 мл, 24.4 ммоль) и насыщенного раствора KOH (1 мл) в 10 мл ацетонитрила кипятят 1 час. Смесь выливают в 250 мл насыщенного раствора

NaCl, экстрагируют 4-кратно порциями по 30 мл EtOAc, экстракт сушат Na₂SO₄. Растворитель отгоняют, получая 1.10 г (100 %) смеси соединений 3a и 4a (т. пл. 85°C). Аналогично получают смеси региоизомеров 3b/4b и 3c/4c (в виде масел).

Таблица 2. Количественный состав смесей таутомеров соединений **2a-c** (в растворе в ДМСO-d₆) и пар региоизомеров **3a-c/4a-c**

Соединение	Таутомер 2.1, %	Таутомер 2.2, %	Смесь	Содержание соединения типа 3, %	Содержание соединения типа 4, %
2a	20	80	3a/4a	79	21
2b	21	79	3b/4b	85	15
2c	66	34	3c/4c	59	41

Литература

1. J.C.Barrow at al. // *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2703-2718.
2. С.О.Карпе // *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 879-888.
3. С.О.Карпе // *Tetrahedron*, 1993, 49, 32, 6937-6963.
4. Е.Л.Ханина и др. // *Известия АН Латв. ССР*, 1978, 2, 197-202.
5. М.А.Колосов, В.Д.Орлов // *Журн. орг. фарм. хим.*, 2005, 3, 2(10), 17-22.

Поступила в редакцию 12 июля 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). M. A. Kolosov, V. D. Orlov, Yu. M. Vasil'eva. The Alkylation of 5-Acetyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-(1H)-2-thione Derivatives.

Preparative procedure for 5-acetyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidine-(1H)-2-thione derivatives synthesis is elaborated. S-alkylation occurs with alkylhalides in methanol in the presence of N-methylmorpholine, while mixture of S(2),N(1)- и S(2),N(3)-alkylation products is formed in acetonitrile-aqueous KOH solution. The composition of S-monoalkyl derivatives tautomeric mixture is established, as well as regioselectivity of dialkylation reaction.