

УДК 547.853.5:(542.913+543.42)

**МЕТОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ 5-АЦЕТИЛ-6-МЕТИЛ-4 ФЕНИЛ-3,4  
ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНА**

© 2011 О. Г. Кулык, М. А. Колосов, В. Д. Орлов

Алкилирование 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она метоксиметилхлоридом (МOMCl) в диоксане или ДМФА в присутствии NaH приводит к образованию смесей 1-метоксиметил- и 1,3-бис(метоксиметил)производных 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, которые могут быть разделены хроматографически. Избыток MOMCl приводит к дополнительному O-алкилированию ацетильной группы, в результате чего получен 5-[1-(метоксиметокси)винил]-1,3-бис(метоксиметил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он.

**Ключевые слова:** 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, алкилирование, метоксиметилирование, защитная группа, функционализация.

В последнее время наблюдается повышенный интерес к производным 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она [1–6]. Однако, несмотря на большое количество публикаций, в химии 5-RC(O)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов остается ряд принципиальных задач, которые требуют решения.

Например, ранее нами было показано [7, 8], что способность ацетильной группы в положении 5 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онового цикла к функционализации значительно возрастает при алкилировании N(1)-атома. Очевидно, что требуется метод введения защитной группы в положение 1 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онового цикла с возможностью ее последующего удаления.

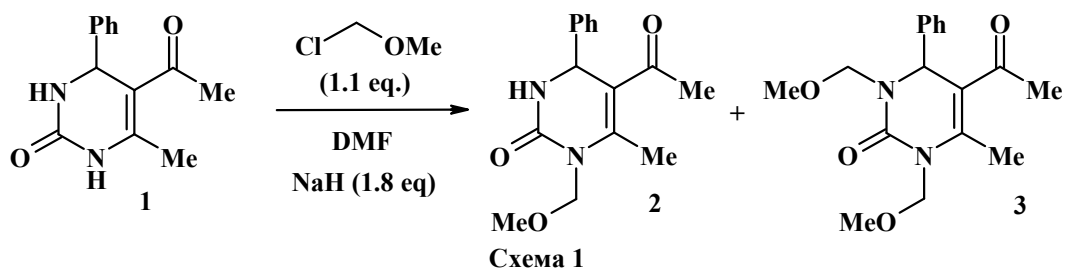
Мы разрабатывали введение защитных групп на примере 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (соединение 1), причем основной задачей являлось получение именно 1-замещенных производных.

Следует отметить, что были выбраны две защитные группы – бензильная (Bn) и метоксиметильная (MOM).

Эксперимент показал, что для введения бензильной группы не подходит система алкилгалогенид–MeCN–насыщенный водный раствор KOH, которая обычно успешно применяется для алкилирования 5-C(O)R-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов [7, 9]. Введение бензильной группы путем алкилирования в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в различных растворителях требует большого избытка бензилхлорида, а также длительного (60 часов) кипячения, результатом чего всегда являются смеси 1-бензил- и 1,3-добензилпроизводных. Непрепаративность получения целевого 1-бензилпроизводного, а также то, что бензильная защита неприменима в случае некоторых 5-функционализированных производных (например, для 5-циннамоилпроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов снятие бензильной группы гидрированием затронет непредельный кетон), заставила нас обратиться к введению именно MOM-защитной группы.

Поскольку метоксиметилхлорид (MOMCl) легко гидролизует, мы проводили алкилирование соединения 1 в безводных растворителях в присутствии NaH. Условия реакции оптимизировали, варьируя растворитель (ТГФ, диоксан, ДМФА), время реакции, количество алкилирующего агента. Полученную смесь веществ хроматографировали на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (см. эксп. часть).

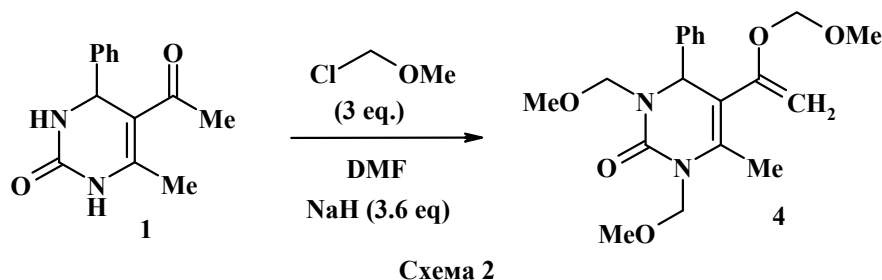
Мы установили, что при небольшом (1.1 раза) избытке MOMCl в ДМФА образуются моно- и диалкилпроизводные 2 и 3, смесь которых с исходным соединением 1 можно разделить хроматографически (схема 1).



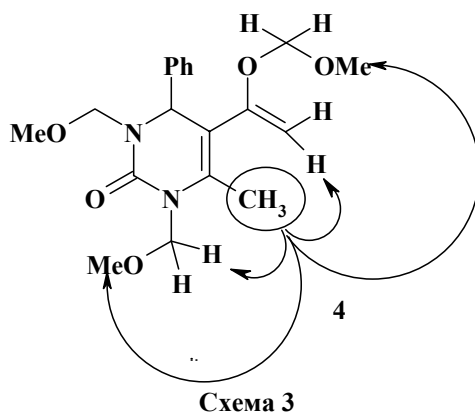
Для получения спектрально чистых образцов соединения **2** после проведения колоночной хроматографии соответствующая фракция упаривалась, а остаток подвергался кристаллизации с целью удаления примесей 1,3-бис(метоксиметил)производного **3** (см. эксп. часть). В свою очередь, соединение **3** после колоночной хроматографии не требует дополнительной очистки.

Отметим, что выход 1-алкилпроизводного **2** удалось поднять в результате проведения реакции в диоксане. Тетрагидрофуран и диэтиловый эфир не могут быть рекомендованы в качестве растворителей для алкилирования из-за крайне низкой растворимости в них исходного соединения **1**.

В то же время, использование 3-кратного избытка MOMCl в ДМФА приводит к тому, что наряду с N-алкилированием соединения **1** наблюдается и O-алкилирование по ацетильной группе с образованием соединения **4** (схема 2):



Строение соединения **4** было доказано с помощью NOE-эксперимента (схема 3). Так, при подавлении сигналов протонов 6-метильной группы при 2.09 м.д. отклик дают сигналы двух MeO-групп, дублеты N(1)CH<sub>2</sub>-протонов (при 4.96 м.д. и 5.08 м.д.), а также сигнал лишь одного протона CH<sub>2</sub>=C-группы при 3.93 м.д.:



Следует отметить, что процесс выделения соединений **2–4** всегда сопряжен с удалением олигомеров формальдегида, которые, очевидно, образуются как при гидролизе MOMCl, так и при гидролизе соединений **2** и **3**. Смесь этих олигомеров (бесцветные прозрачные жидкости, плохо растворимые как в гексане, так и в воде) выделены и охарактеризованы масс-спектрометрически по наличию набора ионов, отличающихся друг от друга на величину 30 единиц m/z (рис. 1):

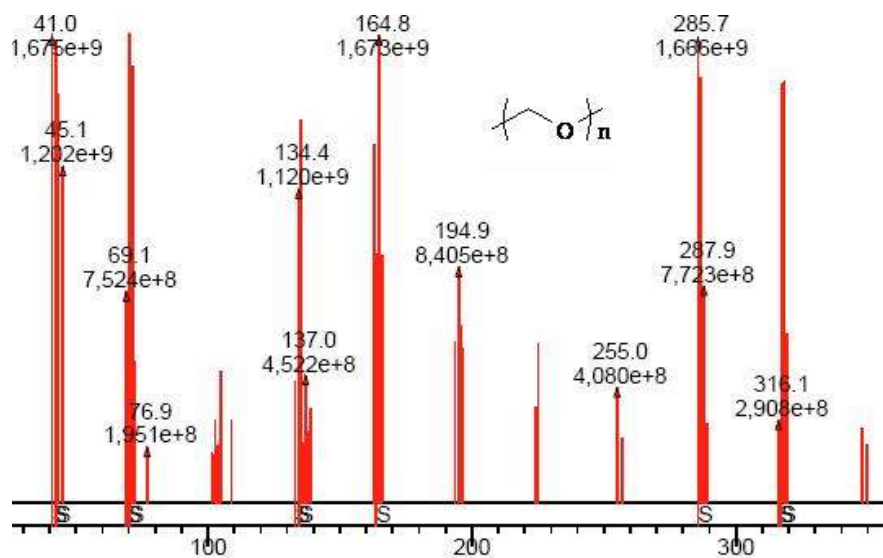


Рис. 1

Процессы гидролитического разложения соединений **2** и **3** существенно влияют на процедуру их выделения, а также, вероятно, являются причиной невысоких выходов этих соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Измерение  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров, а также NOE-эксперимент проводили на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах  $\text{DMSO-d}_6$ . Масс-спектры измерены на приборе Varian 1200L (ЭУ, 70эВ). Температуры плавления определяли на аппарате Кофлера. Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюенты – смеси  $\text{EtOAc-C}_6\text{H}_{14}$  в различных соотношениях. Колоночную хроматографию проводили на неактивном  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (60-100 мкм), элюенты –  $\text{EtOAc}$ , смесь  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1). Соединение **1** получали, как описано в [7]. MOMCl получали согласно [10], дважды перегоняли при атмосферном давлении и хранили в атмосфере аргона. Растворители (DMФА, диоксан) абсолютизировали и хранили над свежeproкаленными цеолитами. Использовался гидрид натрия в виде 60% суспензии в минеральном масле. Все синтезы проводили в атмосфере аргона.

**5-Ацетил-6-метил-1-метоксиметил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (2).** Раствор соединения **1** (8 г, 0.035 моль) в 60 мл диоксана с помощью шприца переносят в колбу с NaH (60% суспензия в минеральном масле, 1.53 г, 0.038 моль). Смесь перемешивают 1 час при температуре бани  $60^\circ\text{C}$ , после чего охлаждают до комнатной температуры и по каплям из шприца прикапывают MOMCl (3.08 г, 0.038 моль). Перемешивают 1 час при комнатной температуре, после чего 30 минут при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь отфильтровывают через небольшой слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (3-5 мм), промывают 3-мя порциями по 5 мл диоксана. Растворитель упаривают под пониженным давлением. Остаток после упаривания очищают от примеси исходного соединения с помощью колоночной хроматографии (элюент –  $\text{EtOAc}$  (250 мл), контроль фракций по ТСХ). Остаток после упаривания необходимой фракции кристаллизуют из смеси бензол-гексан (1:1). Выход 3.1 г (33%), т. пл.  $114\text{--}116^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д., ( $J$ , Гц): 8.17 (1H, д, NH,  $J = 3.4$ ), 7.2–7.4 (5H, м, Ph), 5.23 (1H, д, C(4)H,  $J = 3.4$ ), 5.12 (1H, д,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 11.0$  Гц), 5.02 (1H, д,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 11.0$  Гц), 3.13 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 2.43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). MS,  $m/z$  (отн. интенсивность, %): 274 ( $\text{M}^+$ , 15), 259 (55), 229 (70), 167 (75), 45 (100).

**5-Ацетил-6-метил-1-метоксиметил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (2) и 5-ацетил-6-метил-1,3-бис(метоксиметил)-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (3).** Раствор соединения **1** (5 г, 0.022 моль) в 30 мл DMФА готовят предварительно при нагревании, после чего охлаждают его до комнатной температуры и немедленно вводят в колбу, содержащую NaH (суспензия 60% в минеральном масле, 1.15 г, 0.029 моль). Смесь окрашивается в интенсивный желтый цвет. Охлажденную до  $0\text{--}5^\circ\text{C}$  смесь перемешивают 1 час, после чего по каплям из шприца добавляют MOMCl (1.93 г, 0.024 моль) и дополнительно перемешивают при комнатной температуре 1.5 часа. Смесь выливают в 350 мл воды, экстрагируют 3-мя порциями

по 40 мл EtOAc, экстракт сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток после упаривания хроматографируют на колонке (элюенты – EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 100 мл), EtOAc (150 мл), контроль фракций по ТСХ). После упаривания необходимых фракций получают 0.65 г (11%) соединения **2** с т. пл. 113–115°C и 0.9 г (13%) соединения **3** в виде вязкого масла.

**Соединение 3.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д., ( $J$ , Гц): 7.2–7.4 (5H, м, Ph), 5.46 (1H, с, C(4)H), 5.19 (1H, д, N(1)CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 5.06 (1H, д, CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 5.05 (1H, д, CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 4.47 (1H, д, N(3)CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 3.18 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>).

**5-[1-(метоксиметокси)винил]-1,3-бис(метоксиметил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (4).** Раствор соединения **1** (5 г, 0.022 моль) в 30 мл ДМФА готовят предварительно при нагревании, после чего охлаждают его до комнатной температуры и медленно вводят в колбу, содержащую NaH (60% суспензия в минеральном масле, 3.13 г, 0.078 моль). Смесь перемешивают 1 час, охлаждают до 0–5°C, после чего по каплям из шприца добавляют MOMCl (5.25 г, 0.065 моль). Смесь перемешивают 1.5 часа, выливают в 350 мл воды. Экстрагируют 3-мя порциями по 40 мл EtOAc, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток после упаривания хроматографируют на колонке (элюенты – EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 100 мл), EtOAc (100 мл), контроль по ТСХ). После упаривания необходимой фракции получают 3.8 г (48%) соединения **4** в виде вязкого масла. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д., ( $J$ , Гц): 7.15–7.4 (5H, м, Ph), 5.14 (1H, д, CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 5.08 (1H, д, CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 5.05 (1H, с, C(4)H), 4.96 (1H, д, N(1)CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 4.87 (2H, с, OCH<sub>2</sub>O), 4.43 (1H, д, C=CH<sub>2</sub>,  $J = 1.8$  Гц), 4.23 (1H, д, N(3)CH<sub>2</sub>,  $J = 11.0$  Гц), 3.93 (1H, д, C=CH<sub>2</sub>,  $J = 1.8$  Гц), 3.26 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (3H, с, CH<sub>3</sub>). MS, m/z (отн. интенсивность, %): 344 ( $\text{M}^+$ , 5), 329 (10), 317 (65), 285 (20), 45 (100).

### Литература

1. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* – 1893. – **23**. – P. 360-416.
2. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* – 1993. – **49**, № 32. – P. 6937-6963.
3. Kolosov M.A., Orlov V.D., Beloborodov D.A., Dotsenko V.V. // *Mol. Diversity.* – 2009. – **13**, № 1. – P. 5–25.
4. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. // *J. Indian Chem. Soc.* – 2007. – **84**, № 10. – P. 959-970.
5. Duque M.M.S., Allais C., Isambert N., Constantieux T., Rodriguez J. // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2010. – **23**. – P. 227–277.
6. Lie J.J. *Name reactions in heterocyclic chemistry* // N.Y.: Wiley, 2005. – 558 p.
7. Kolosov M.A., Orlov V.D., Vashchenko V.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2007. – **72**, № 9. – P. 1219-1228.
8. Колосов М.А., Орлов В.Д. // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2008. – № 11. – С. 1741–1743.
9. Ханина Е.Л., Андабурская М.Б., Дубур Г.Я., Золотоябко Р.М. // *Изв. АН Латв. ССР.* – 1978. – **44**, № 2. – С. 197–200.
10. Орг. реакции. Сборник 1. Под ред. Р. Адамса. Пер. с англ. // М.: ИЛ. – 1942. – 527 с.

### References

1. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* – 1893. – **23**. – P. 360-416.
2. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* – 1993. – **49**, № 32. – P. 6937-6963.
3. Kolosov M.A., Orlov V.D., Beloborodov D.A., Dotsenko V.V. // *Mol. Diversity.* – 2009. – **13**, № 1. – P. 5–25.
4. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. // *J. Indian Chem. Soc.* – 2007. – **84**, № 10. – P. 959-970.
5. Duque M.M.S., Allais C., Isambert N., Constantieux T., Rodriguez J. // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2010. – **23**. – P. 227–277.
6. Lie J.J. *Name reactions in heterocyclic chemistry* // N.Y.: Wiley, 2005. – 558 p.
7. Kolosov M.A., Orlov V.D., Vashchenko V.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2007. – **72**, № 9. – P. 1219-1228.
8. Kolosov M.A., Orlov V.D. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2008. – **44**, № 11. – P. 1418–1420.
9. Hanina E.L., Andaburskaya M.B., Dubur G.YA., Zolotoyabko R.M. // *Izv. AN Latv. SSR.* – 1978. – № 2. – S. 197-200.

10. Org. Reactions. Volume 1. Ed. R. Adams // N.Y.: Wiley. – 1942. – 402 p.

*Поступила в редакцию 27 мая 2011 г.*

О. Г. Кулик, М. О. Колосов, В. Д. Орлов. Метоксиметилування 5-ацетил-6-метил-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону.

Алкілювання 5-ацетил-6-метил-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону метоксиметилхлоридом (MOMCl) у діоксані або ДМФА у присутності NaH призводить до утворення сумішей 1-метоксиметил- та 1,3-біс(метоксиметил)похідних 5-ацетил-6-метил-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, які можуть бути розділені хроматографічно. Надлишок MOMCl призводить до додаткового O-алкілювання ацетильної групи, в результаті чого отриманий 5-[1-(метоксиметокси)вініл]-1,3-біс(метоксиметил)-6-метил-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он.

**Ключові слова:** 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он, алкілювання, метоксиметилування, захисна група, функціоналізація.

O. G. Kulyk, M. A. Kolosov, V. D. Orlov. Methoxymethylation of 5-acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Alkylation of 5-acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one with methoxymethylchloride (MOMCl) in dioxane or DMF in the presence of NaH results in the formation of mixtures of 1-methoxymethyl- and 1,3-bis(methoxymethyl)derivatives of 5-acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, which may be separated using column chromatography. The excess of MOMCl leads to the additional O-alkylation of the acetyl group, resulting in 5-[1-(methoxymethoxy)vinyl]-1,3-bis(methoxymethyl)-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

**Key words:** 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, alkylation, methoxymethylation, protecting group, functionalization.

Kharkov University Bulletin. 2011. № 976. Chemical Series. Issue 20(43).