

В. С. Кочубей, Я. С. Блохин, О. Г. Родин, В. П. Перевалов

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АМИНО-5,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОНОВ
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ АЗА-ВИТТИГА

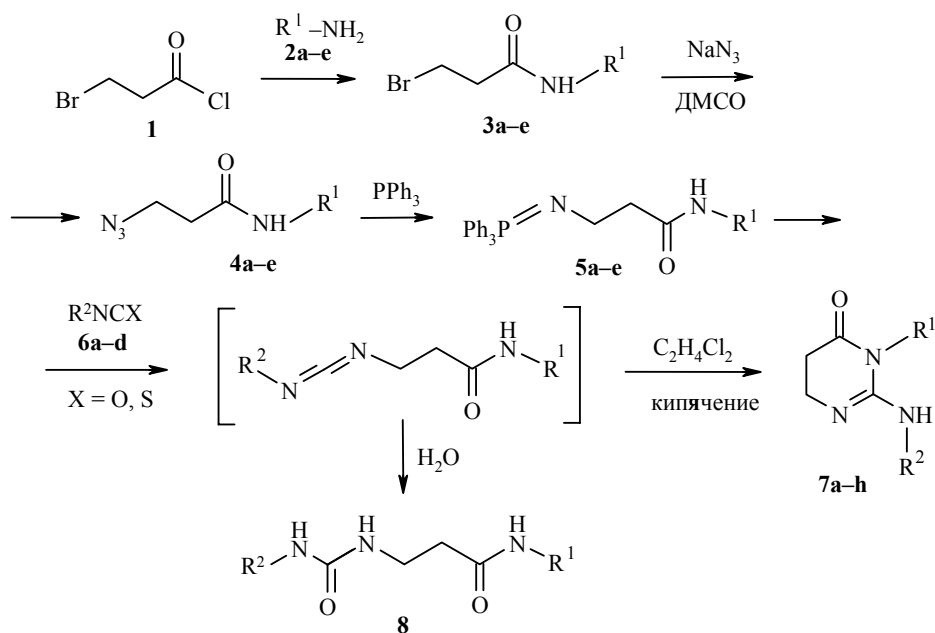
Впервые для синтеза замещенных 2-амино-5,6-дигидропиримидин-4-онов использована реакция аза-Виттига – конденсация трифенилиминофосфоранов с ароматическими гетерокумуленами (арилизоцианатами и тиоцианатами).

Ключевые слова: 2-амино-5,6-дигидропиримидин-4-оны, N-арилкарбодиимиды, гетерокумулены, трифенилиминофосфораны, реакция аза-Виттига.

В последние десятилетия реакция аза-Виттига с использованием иминофосфоранов приобретает все большее значение для конструирования различных гетероциклических систем [1]. Среди шестичленных азотистых гетероциклических соединений особая роль принадлежит производным пиримидина, которые занимают одно из ведущих мест среди биологически активных веществ как природного, так и синтетического происхождения. Известно несколько методов аннелирования ароматического пиримидинового ядра к различным гетероциклам с использованием реакции аза-Виттига. К ним относятся например, конденсация гетероциклических 2-(трифенилфосфоранилиденамино)эфиров с изоцианатами, приводящая к аннелированию 2-алкокси-4-пиримидинового фрагмента [2–4], однако сведения о синтезе производных 5,6-дигидропиримидина с использованием иминофосфоранов, как и о других достоверных способах синтеза таких структур, в литературе отсутствуют, хотя подобные структуры могут представлять интерес как аналоги восстановленных форм компонентов нуклеиновых оснований.

Мы разработали удобный препаративный метод синтеза 3-замещенных 2-алкиламино-5,6-дигидропиримидин-4-онов **7** на основе циклоконденсации [2-(N-R¹-карбамоил)этил]трифенилиминофосфоранов **5** с гетерокумуленами **6** (изоцианатами и изотиоцианатами) с одновременным участием амидной группы (см. схему).

Ацилирование хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты (**1**) различными аминами **2a–e** с высокими выходами от 50 до 90% (в зависимости от строения амина) приводит к получению амидов **3a–e**. Как мы установили, нуклеофильное замещение атома брома азид-ионом в ДМСО следует проводить при температурах не выше 40 °С в силу термической нестабильности образующихся азидов **4**. Реакцию Штаудингера [5] – превращение азидов **4** в иминофосфораны **5** под действием трифенилфосфина – лучше всего



2-5 **a** R¹ = CH₂Ph, **b** R¹ = CH₂-2-тиенил, **c** R¹ = CH₂-2-фурил, **d** R¹ = *c*-C₃H₉, **e** R¹ = Ph;
6a R² = *p*-FC₆H₄, **b** R² = *p*-MeO₂CC₆H₄, **c** R² = Ph, **d** R² = *p*-MeOC₆H₄,
7a R¹ = CH₂Ph, R² = *p*-FC₆H₄; **b** R¹ = CH₂Ph, R² = *p*-MeO₂CC₆H₄; **c** R¹ = CH₂Ph,
R² = Ph; **d** R¹ = CH₂-2-тиенил, R² = Ph; **e** R¹ = CH₂-2-тиенил, R² = *p*-MeOC₆H₄;
f R¹ = CH₂-2-фурил, R² = Ph; **g** R¹ = *c*-C₃H₉, R² = Ph; **h** R¹ = Ph, R² = *p*-MeO₂CC₆H₄

осуществлять в эфире или хлористом метиле при комнатной температуре с охлаждением на первой стадии, избегая больших загрузок, так как иногда реакция идет очень бурно.

Циклоконденсацию иминофосфоранов **5** с гетерокумуленами **6** (изоцианатами и изотиоцианатами) проводят постадийно: первоначально компоненты перемешивают в растворе дихлорэтана при комнатной температуре для образования карбодиимидов, затем реакционную смесь кипятят в течение нескольких часов. Дигидропиримидиноны **7** обычно очищают колоночной хроматографией и выделяют в виде гидрохлоридов или оснований. Основными побочными продуктами являются (по данным масс-спектрометрии) несимметричные мочевины **8** – продукты гидролиза карбодиимидов. Следует отметить, что образование дигидропиримидинонов **7** происходит преимущественно в случае использования ароматических гетерокумуленов, для алифатических кумуленов основными продуктами реакции являются мочевины **8**, видимо, в силу гидролитической нестабильности промежуточных алифатических карбодиимидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре MSL-300 Bruker (300 МГц) и Mercury-400 Varian (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за чистотой полученных соединений проводили ТСХ на пластинках Sorbfil в системе гексан–этилацетат. Масс-спектры (LC-Mass) получены на приборе Surveyor MSQ (Thermo Finnigan, USA) с колонкой Waters Xterra MS C18 (3.5 нм, 2.1×30 мм).

N-R¹-Амиды β -бромпропионовой кислоты 3a–e (общая методика). К смеси 0.2 моль амина **2** в 150 мл хлористого метилена и 15 г (0.25 моль) КОН в виде 20% водного раствора при -5 °С медленно (в течение 1 ч) прибавляют по каплям 41 г (0.23 моль) хлорангидрида β -бромпропионовой кислоты (**1**), перемешивают еще 1 ч при 0 °С, затем плавно доводят температуру до комнатной. Реакционную смесь разбавляют 100 мл хлористого метилена, органический слой последовательно промывают водой (2×50 мл), 3% водным раствором HCl (2×100 мл), насыщенным раствором соды (2×50 мл) и водой (100 мл), сушат Na_2SO_4 , упаривают в вакууме до объема 5–80 мл и разбавляют равным объемом гексана, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают смесью гексан–хлористый метилен, 1:1, сушат на воздухе. Амиды **3** используют в дальнейших синтезах без дополнительной очистки.

N-Бензиламид β -бромпропионовой кислоты (3a), выход 34.5 г (72%).

N-(2-Тиенил)метиламид β -бромпропионовой кислоты (3b), выход 34.2 г (69%).

N-(2-Фурил)метиламид β -бромпропионовой кислоты (3c), выход 36.2 г (77%).

N-Циклопентиламид β -бромпропионовой кислоты (3d), выход 37.0 г (84%).

N-Фениламид β -бромпропионовой кислоты (3e), выход 33.2 г (73%).

N-Замещенные амиды β -азидопрпионовой кислоты 4a–e (общая методика). К раствору 0.1 моль соответствующего амида **3** в 150 мл ДМСО при 40 °С медленно (30 мин) при интенсивном перемешивании прибавляют порциями 15 г (0.25 моль) азидата натрия. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре до окончания реакции (контроль ТСХ в системе этилацетат–гексан, 1:3). По окончании реакции смесь выливают в 400 мл ледяной воды, экстрагируют эфиром (3×100 мл), экстракт сушат Na_2SO_4 , упаривают в слабом вакууме (~ 0.5 атм). Образующиеся азиды **4** не подлежат длительному хранению, их используют в дальнейших синтезах без дополнительной очистки.

Иминофосфораны 5a–e (общая методика). Смешивают при небольшом охлаждении 0.1 моль амида азидопрпионовой кислоты **4** и 26 г (0.1 моль) трифенилфосфина в 100 мл хлористого метилена, затем перемешивают при ~ 20 °С до окончания реакции (контроль ТСХ в хлороформе). Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из подходящего растворителя. Замещенные иминофосфораны **5** могут храниться длительное время без заметного разложения.

2-(N-Бензилкарбамоил)этилтрифенилиминофосфоран (5a), выход 31.5 г (72%), т. пл. 143–144 °С (из смеси этилацетат–гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.3 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 3.2 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}=\text{P}$ + сигнал H_2O); 4.3 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 7.2–7.6 (20H, м, аром.); 9.0 (1H, м, NHCO).

2-[N-(2-Тиенил)метилкарбамоил]этилтрифенилиминофосфоран (5b), выход 35.2 г (79%), т. пл. 138–140 °С (из смеси этилацетат–гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 3.25 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}=\text{P}$ + сигнал H_2O); 4.4 (2H, м, 2-тиенил- CH_2); 6.9–7.6 (18H, м, аром.); 9.0 (1H, м, NHCO).

2-[N-(2-Фурил)метилкарбамоил]этилтрифенилиминофосфоран (5c), выход 27.7 г (65%), т. пл. 131–132 °С (из смеси этилацетат–гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 3.2 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}=\text{P}$ + сигнал H_2O); 4.25 (2H, д, 2-фурил- CH_2); 6.2 (1H, с, 3H-фурил); 6.3 (1H, с, 4H-фурил); 7.4–7.6 (16H, м, аром.); 9.0 (1H, м, NHCO).

2-(N-Циклопентил)этилтрифенилиминофосфоран (5d), выход 29.4 г (71%), т. пл. 108–110 °С (из смеси этилацетат–гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.5–2.1 (8H, м, циклопентил); 2.3 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 3.3 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}=\text{P}$ + сигнал H_2O); 5.1 (1H, м, СН-цик-лопентил); 7.3–7.6 (15H, м, аром.); 8.85 (1H, м, NHCO).

2-(N-Фенилкарбамоил)этилтрифенилиминофосфоран (5e), выход 31.4 г (73%), т. пл. 71–72 °С (из эфира). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 2.9 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{N}=\text{P}$); 7.1–7.6 (20H, аром.); 10.7 (1H, м, NHCO).

2-N-R²-N₍₃₎-R¹-5,6-Дигидропиримидин-4-оны 7a-h (общая методика). К раствору 2 ммоль замещенного иминофосфорана **5** в 30–50 мл дихлорэтана прибавляют 2.5 ммоль гетерокумулена **6**, перемешивают 1 ч при 40–50 °С, затем кипятят 2–6 ч (контроль ТСХ в системе гексан–этилацетат, 2:1). По окончании реакции раствор пропускают через слой силикагеля (КСК, 40/60 мкм, 20 × 80 мм), используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат, 3:1, отбирая фракции по 10 мл. Фракции, содержащие дигидропиримидон **7** (*R_f* 0.3–0.5), объединяют, упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя или выделяют в виде гидрохлоридов действием солянокислого диоксиана.

Гидрохлорид 3-бензил-2-(*n*-фторфенил)амино-5,6-дигидропиримидин-4-она (7a), выход 0.368 г (55%), т. пл. 223–224 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.9 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.5 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 5.2 (2H, с, C₆H₅-CH₂); 7.1 (2H, м, H-3 в F-C₆H₄); 7.3 (3H, м, 2-H в F-C₆H₄ + 1H в C₆H₅); 7.4 (4H, м, C₆H₅); 9.0 (1H, уш. с, NH); 11.0 (1H, уш. с, HCl). Масс-спектр, *m/z*: 298 [M+H]. Найдено, %: C 61.08; H 5.42; N 12.23. C₁₇H₁₆FN₃O·HCl. Вычислено, %: C 61.17; H 5.10; N 12.59.

Гидрохлорид 3-бензил-2-(*n*-метоксикарбонилфенил)амино-5,6-дигидропиримидин-4-она (7b), выход 0.402 г (54%), т. пл. 237–238 °С (из ацетонитрила). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.8 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.4 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 3.8 (3H, с, COOCH₃); 5.2 (2H, с, C₆H₅-CH₂); 7.1 (2H, д, *J* = 8.5, H-*m* в C₆H₄CO₂CH₃); 7.35–7.5 (5H, м, аром.); 7.9 (2H, д, *J* = 8.5, H-*o* в C₆H₄CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z*: 338 [M+H]. Найдено, %: C 61.39; H 5.79; N 11.22. C₁₉H₁₉N₃O₃·HCl. Вычислено, %: C 61.04; H 5.35; N 11.24.

Гидрохлорид 3-бензил-2-фениламино-5,6-дигидропиримидин-4-она (7c), выход 0.353 г (56%), т. пл. 228–229 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.8 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.5 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 5.4 (2H, с, C₆H₅-CH₂); 7.0 (2H, д, *J* = 8.5, H-*o* в C₆H₅); 7.2 (8H, м, аром.); 9.0 (1H, уш. с, NH); 11.0 (1H, уш. с, HCl). Масс-спектр, *m/z*: 280 [M+H]. Найдено, %: C 64.90; H 6.20; N 13.31. C₁₇H₁₇N₃O·HCl. Вычислено, %: C 64.66; H 5.71; N 13.31.

Гидрохлорид 3-[(2-тиенил)метил]-2-фениламино-5,6-дигидропиримидин-4-она (7d), выход 0.394 г (69%), т. пл. 218–219 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.0 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.4 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 5.6 (2H, с, 2-тиенил-CH₂); 6.9 (1H, д, *J* = 5.4, H-β в тиениле); 7.0 (3H, м, H-β в тиениле + 2H-*o* в C₆H₅); 7.2 (1H, т, *J* = 8.5, H-α в тиениле); 7.3 (3H, м, в C₆H₅); 9.0 (1H, уш. с, NH); 11.0 (1H, уш. с, HCl). Масс-спектр, *m/z*: 286 [M+H]. Найдено, %: C 56.30; H 5.26; N 13.13; S 9.84. C₁₅H₁₅N₃OS·HCl. Вычислено, %: C 56.00; H 4.98; N 13.06; S 9.96.

Гидрохлорид 2-(*n*-метоксифенил)амино-3-[(2-тиенил)метил]-5,6-дигидропиримидин-4-она (7e), выход 0.382 г (61%), т. пл. 230–231 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.9 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.4 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 3.8 (3H, с, OCH₃); 5.5 (2H, с, 2-тиенил-CH₂); 7.02 (1H, д, *J* = 5.4, *J* = 4.0, H-β в тиениле); 7.06 (2H, д, *J* = 8.5); 7.10 (2H, д, *J* = 8.5); 7.23 (1H, д, *J* = 4.0); 7.50 (1H, д, *J* = 5.4); 9.0 (1H, уш. с, NH); 11.0 (1H, уш. с, HCl). Масс-спектр, *m/z*: 316 [M+H]. Найдено, %: C 54.83; H 5.14; N 12.08; S 9.28. C₁₆H₁₇N₃O₂S·HCl. Вычислено, %: C 54.63; H 5.12; N 11.95; S 9.10.

Гидрохлорид 2-фениламино-3-[(2-фурил)метил]-5,6-дигидропиримидин-4-он (7f), выход 0.321 г (58%), т. пл. 185–186 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.9 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.5 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 5.4 (2H, с, 2-фурил-CH₂); 6.5 (1H, д, *J* = 3.6); 6.6 (1H, д, *J* = 3.6); 7.2 (2H, д, *J* = 8.5); 7.3 (1H, т, *J* = 8.5); 7.5 (2H, д, *J* = 8.5); 7.7 (1H, д, *J* = 1.8); 9.0 (1H, уш. с, NH); 11.0 (1H, уш. с, HCl). Масс-спектр, *m/z*: 270 [M+H]. Найдено, %: C 59.20; H 5.64; N 13.78. C₁₅H₁₅N₃O₂·HCl. Вычислено, %: C 58.92; H 5.24; N 13.75.

2-Фениламино-3-циклопентил-5,6-дигидропиримидин-4-он (7g), выход 0.341 г (65%), т. пл. 133–134 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.5 (2H, м); 1.7 (4H, м); 2.1 (2H, м); 2.6 (2H, т, *J* = 7.5); 3.1 (2H, т, *J* = 7.5); 5.1 (1H, м); 6.1 (1H, уш. с); 6.7 (2H, д, *J* = 8.5); 6.9 (1H, т, *J* = 8.5); 7.2 (2H, т, *J* = 8.5). Масс-спектр, *m/z*: 258 [M+H]. Найдено, %: C 70.57; H 7.96; N 16.05. C₁₅H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 70.01; N 16.33.

2-(*n*-Метоксикарбонилфенил)амино-3-фенил-5,6-дигидропиримидин-4-он (7h), выход 0.281 г (44%), т. пл. 227–228 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.8 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CO); 3.4 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂N=C); 3.8 (3H, с, COOCH₃); 5.2 (2H, с, PhCH₂); 7.1 (2H, д, *J* = 8.5); 7.35–7.5 (5H, м, аром.); 7.9 (2H, д, *J* = 8.5). Масс-спектр, *m/z*: 324 [M+H]. Найдено, %: C 67.09; H 5.54; N 12.94. C₁₈H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: C 66.86; H 5.30; N 13.00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Wamhoff, G. Richard, S. Stölben, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **64**, 159 (1995).
2. H. Wamhoff, H. Wintersohl, S. Stölben, J. Paasch, Z. Nai-jue, G. Fang, *Liebigs Ann. Chem.*, 901 (1990).
3. H. Wamhoff, J. Paasch, *Liebigs Ann. Chem.*, 995 (1990).
4. H. Wamhoff, E. Kroth, C. Strauch, *Synthesis*, 1129 (1993).
5. H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **2**, 635 (1919).

АСИНЕХ Лтд., Москва 125480, Россия
e-mail: Vkochubey@asinex.com

Поступило 09.02.2004
