



УДК 547.812'497.1

СИНТЕЗ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ГИДРОПИРИМИДИНТИОНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

И. Н. Клочкова, А. А. Аниськов, М. П. Щекина, Р. С. Тумский

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
E-mail: roma_ronaldinho@rambler.ru



Найдены условия препаративного синтеза спиросочлененных гидропиримидинтионов на основе карбонильных субстратов и тиобарбитуровой кислоты. Представлены схемы конденсации, карбо- и гетероциклизации. Установлена регио- и стереонаправленность процессов.

Ключевые слова: тиобарбитуровая кислота, моноеноны, диеноны, спироимидины, карбоциклизация, мультикомпонентные реакции, тандемные, каскадные процессы, домино-реакции.

Synthesis of Spiro-fused Hydropyrimidinthiones with Use of Thiobarbituric Acid

I. N. Klochkova, A. A. Aniskov, M. P. Schekina, R. S. Tumskiy

The conditions for the preparative synthesis of spiro-fused hydropyrimidinthiones based on carbonyl substrates and thiobarbituric acid were found. Schemes of condensation carbo- and heterocyclization are presented. Regio- and stereoselectiveness processes was established.

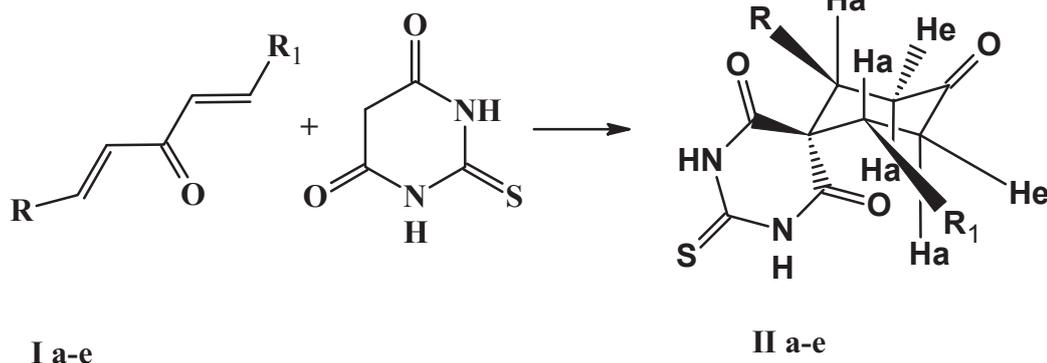
Key words: thiobarbituric acid, mono enones, dienones, spiro-pyrimidines, carbocyclization, multicomponent reaction, tandem, cascade processes, domino-reactions.

DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-1-43-47

Удобными многоцентровыми субстратами для синтеза разнообразных гетероциклических

систем являются легкодоступные сопряженные диарилметиленалканоны [1]. Наличие диенового фрагмента предполагает возможность протекания реакций диполярного циклоприсоединения [2, 3], конденсации [3–6], карбо- и гетероциклизации [7–9]. Ранее были изучены превращения бисарилметиленалканонов с одинаковыми периферическими заместителями [4, 6]. Сведения относительно использования диенонов несимметричного строения носят ограниченный характер [10, 11].

Нами впервые исследовано химическое поведение несимметричных диарилметиленалканонов **I** с тиобарбитуровой кислотой в условиях реакции Михаэля. Взаимодействие проводили в изопропиловом спирте при кипячении или в смеси ДМФА–ацетонитрил 1:1, при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в течение 3–10 часов при перемешивании. В данных условиях реакция протекает региоспецифично с образованием спиросоединений **II**:



R = Ph, R₁ = m-NO₂C₆H₄ (а); R₁ = p-ClC₆H₄ (б); R₁ = o-ClC₆H₄ (в); R₁ = p-Me₂NC₆H₄ (г);
R = 2-фурил, R₁ = m-NO₂C₆H₄ (д); R₁ = p-ClC₆H₄ (е).

Спираны **II** (а,б,в,г,д,е) были выделены с выходами до 75% при проведении реакции в изопропиловом спирте, при использовании системы ДМФА–ацетонитрил 1:1 выходы достигали 90%.

В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдаются интенсивные полосы валентных колебаний вторичной амидной группы NH в области 3400–3200 см⁻¹, полосы валентных



колебаний метиленовых звеньев СН алицикла ($\nu_{\text{as,s}}$ 2900–2800 cm^{-1}), карбонильной группы C=O (1720–1690 cm^{-1}), группы C=S (1212–1186 cm^{-1}).

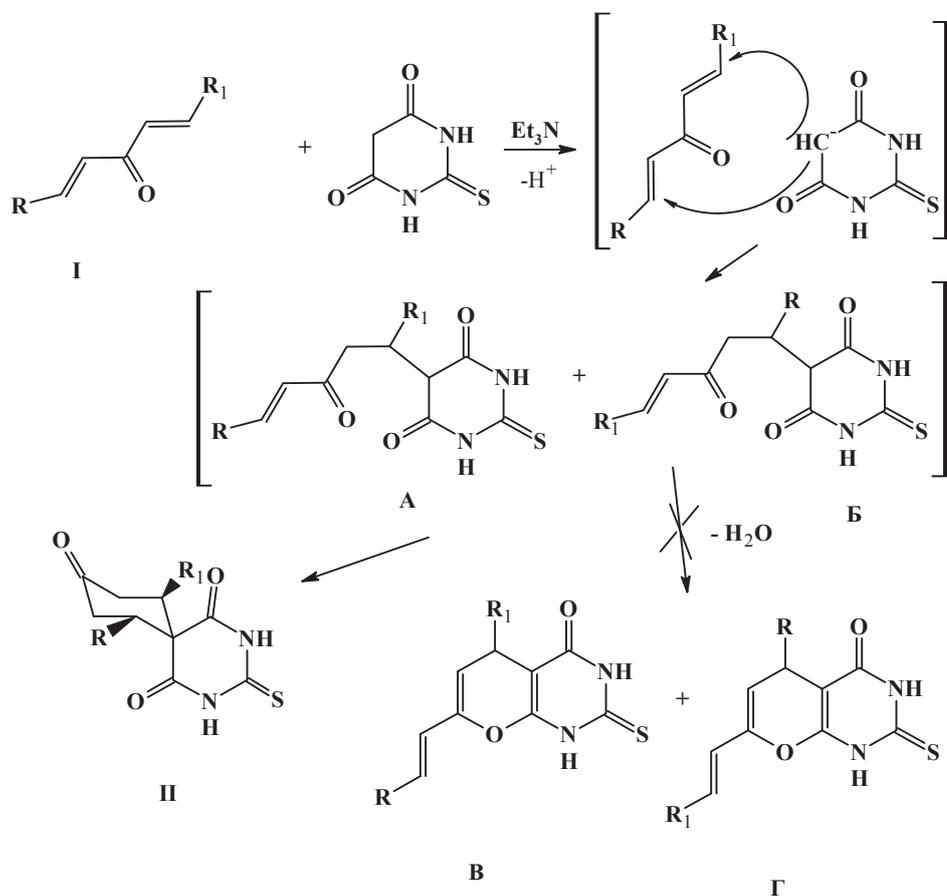
В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характерные сигналы экваториальных протонов (H^e) в α -положении относительно карбонильной группы алицикла (д.д., 2.01–3.15 м.д., $J = 12$ –15, $J = 3$ –4 Гц), протонов аксиального α -положения (H^a) (т., 2.51–3.32 м.д., $J = 12$ –15 Гц); аксиальных протонов β -углеродных атомов (д.д., 3.54–4.12 м.д., $J = 11$ –14,

$J = 3$ –5 Гц). Вследствие диамагнитной анизотропии ароматических заместителей сигналы аксиальных протонов в положениях 8 и 10 циклогексанового фрагмента смещены в слабое поле относительно экваториальных протонов. На основании анализа мультиплетности сигналов, величин КССВ установлено, что диэдральный угол между экваториальными и аксиальными протонами α - и β -положения алицикла составляет $\sim 57^\circ$, что близко к таковому значению для конформации «кресло» и коррелирует с расчетными данными.

В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы (202.2–203.4 м.д.), тиаомидной и амидных групп

фрагмента барбитуровой кислоты (196.1–197.8, 175.8–178.2 м.д.) соответственно, характерным является наличие сигнала спироциклического атома углерода (55.2–68.4 м.д.). Данный сигнал не имеет кросс-пика с протонами в спектре ^1H - ^{13}C HSQC. Таким образом, установлено, что реакция протекает стереонаправленно, с образованием 1,3-цис-изомеров II с диэкваториальным расположением ароматических заместителей.

Поскольку тиобарбитуровая кислота является полифункциональным реагентом, возможен неоднозначный характер её взаимодействия с карбонильным субстратом. Молекула тиакарбамидного реагента, имеющая активную метиленовую группу, легко депротонируется в данных условиях. Карбанион тиобарбитуровой кислоты атакует β -положение ненасыщенной системы с образованием интермедиатов А и Б, которые также рассматривались нами как возможные продукты реакции, однако препаративно выделить их не удалось. Интермедиаты А и Б могут подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием пирано-пиримидиновых структур В и Г. Кроме того, возможна дальнейшая карбоциклизация интермедиатов А и Б с образованием спирановой системы II согласно схеме:

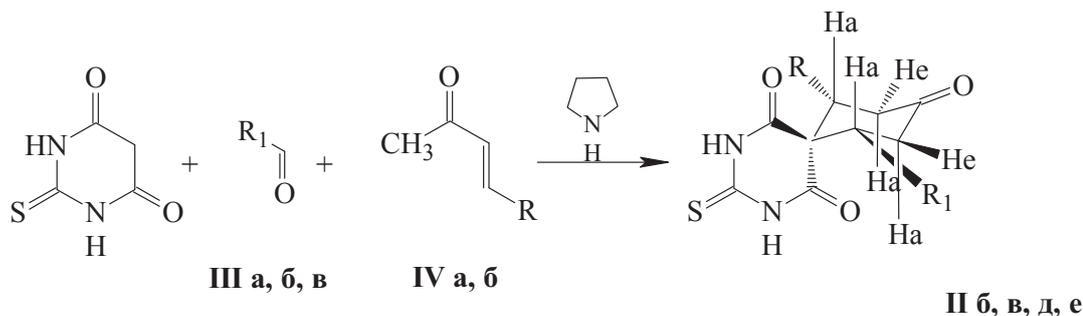




Таким образом, в условиях мягкого основного катализа взаимодействие кросс-сопряженных диенонов с тиобарбитуровой кислотой протекает региоселективно по схеме двойного присоединения по Михаэлю с образованием неизвестных ранее спиранов **II**.

С целью поиска альтернативных путей синтеза и оптимизации процесса путём сокращения числа стадий нами был осуществлен

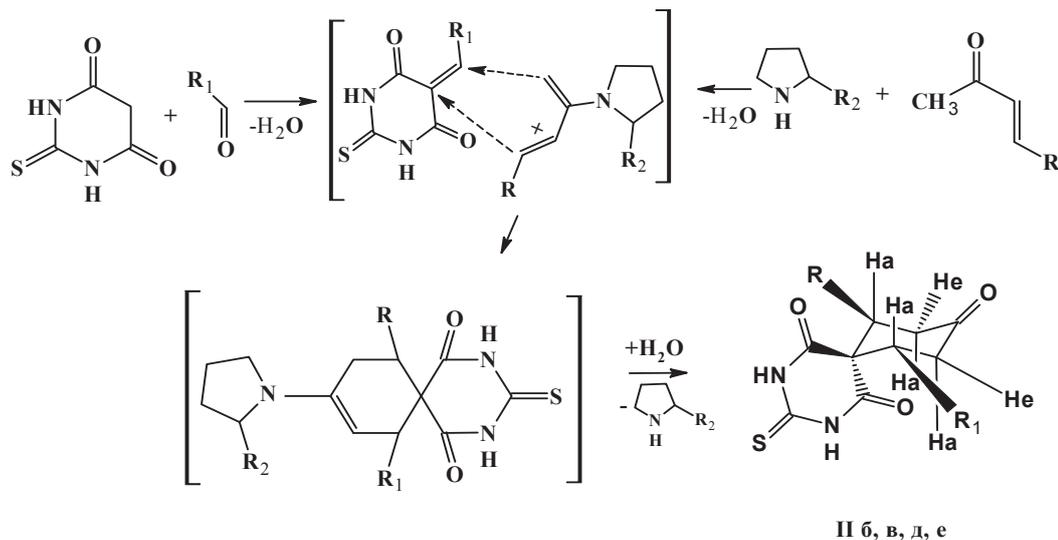
трехкомпонентный синтез спиросоединений **II** в присутствии пирролидина как органического основания с использованием в качестве исходных соединений альдегидов **III** (**a, б, в**), фенил(фурил)метилендиацетонов **IV** (**a, б**), и тиобарбитуровой кислоты. При этом исключалась стадия получения диенонов **I**. В результате были выделены спиросоединения **II** (**б, в, д, е**) с выходами до 53%:



III, R₁ = *p*-ClC₆H₄ (**a**); *o*-ClC₆H₄ (**б**); *m*-NO₂C₆H₄ (**в**). IV, R = Ph (**a**); 2-фурил (**б**).

Взаимодействие осуществлялось при кипячении в растворителе эквимольных количеств тиобарбитуровой кислоты, альдегида, двукрат-

ного избытка енона и пирролидина в количестве 20% (моль) по схеме тандемных превращений:



Физико-химические характеристики соединений, синтезированных посредством домино-процесса, идентичны с таковыми для веществ, полученных взаимодействием диенонов с тиобарбитуровой кислотой, что свидетельствует о региоспецифичности и стереоселективности трехкомпонентного взаимодействия.

Таким образом, нами найден альтернативный способ синтеза спиросочлененных пиримидинтионов на основе методологии каскадных процессов с выходами, приближающимися к таковым при использовании постадийного синтеза.

По данным компьютерного прогноза вероятности проявления медико-биологической активности (программа PASS), синтезированные соединения представляют интерес как потенциальные антимикробные препараты, антиоксиданты, иммуномодуляторы, регуляторы ферментативной активности и растительного морфогенеза. В связи с этим проведены экотоксикологические исследования, позволяющие оценить влияние соединений **II** на представителей таких таксономических групп, как простейшие растения, микроорганизмы, гидробионты, что является



первым этапом решения актуальной задачи установления границ экологической безопасности синтетических биологически активных соединений. Установлено отсутствие выраженного отрицательно эффекта на жизнедеятельность представителей указанных видов в широком интервале изученных концентраций.

Таким образом, установлена перспективность дальнейших исследований соединений II как потенциальных биорегуляторов и иммуномодуляторов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian 400, с рабочими частотами 400 МГц и 100 МГц соответственно для растворов соединений в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры записывали на ИК-фурье-спектрометре ФСМ-1201 для образцов в таблетках КВг. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, в качестве элюента использовали хлороформ-метанол 9:1, проявляли парами йода.

Исходные кросс-сопряженные диеноны I синтезировали кротоновой конденсацией из доступных моноенонов и альдегидов [11].

а. 7,11-диарил-3-тиоксо-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трионы. Раствор 0,005 моль соответствующего кетона (I а, б, в, г, д, е) и 0,006 моль тиобарбитуровой кислоты в 20 мл изопропилового спирта кипятили 15–20 ч с добавлением каталитических количеств триэтиламина. Затем реакционную смесь охлаждали, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

б. В плоскодонную колбу помещали 0,0025 моль ненасыщенного кетона I (а, б), 0,0025 моль соответствующего альдегида, 0,0025 моль тиобарбитуровой кислоты. Добавляли 10 мл тетрагидрофурана и 0,0005 моль пирролидина. Смесь кипятили при непрерывном перемешивании 2 ч. Затем реакционную смесь разделяли на колонке, элюент хлороформ-метанол 9:1. Избыток растворителя из целевой фракции испаряли при пониженном давлении, полученный осадок отделяли и промывали гексаном.

7-(3-нитрофенил)-3-тиоксо-11-фенил-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II а).

Выход 89% (а), 56% (б), т.пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 3051, 3163 (C-H_{Ar}), 2960 (C-H), 1712 (C=O), 1650–1653 (NC=O), 1205 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.46 д.д. (1H, $\text{H}^{10\text{e}}$,

$J=14$, $J=4$ Гц), 2,91 д.д. (1H, $\text{H}^{8\text{e}}$, $J=14$, $J=4$ Гц), 3.51 т (1H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $J=14$ Гц), 3.78 т (1H, $\text{H}^{8\text{a}}$, $J=14$ Гц), 3.95 д.д. (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=14$, $J=4$ Гц), 4.10 д.д. (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=14$, $J=4$ Гц), 6.90–8.19 м (9H, H-аром.), 10.20 уш.с (1H, NH), 10.52 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.4, 42.9, 48.7, 49.5, 59.0 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 123.1, 123.4, 128.2, 128.1, 129.1, 130.8, 130.7, 135.1, 138.1, 140.5, 142.2, 148.0, 170.1 (C=O), 171.3 (C=O), 181.2 (C=S), 207.3 (C=O). Найдено, %: C 60.05; H 4.54; N 9.56. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 59.57; H 4.05; N 9.92.

3-тиоксо-11-фенил-7-(4-хлорфенил)-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II б). Выход 72 (а), 45 (б) %, т.пл. 149–150 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3326 (NH), 3189, 3006 (C-H_{Ar}), 2906 (C-H), 1705 (C=O), 1680–1663 (NC=O), 1196 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.57–2.65 м (2H, $\text{H}^{10\text{e}}$, $\text{H}^{8\text{e}}$), 3.60–3.71 м (2H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $\text{H}^{8\text{a}}$), 3.92 д.д. (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 3.98 д.д. (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 7.06–7.39 м (9H, H-аром.), 9.08 уш.с (1H, NH), 9.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.0, 43.1, 49.3, 50.7, 60.4 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 127.6, 128.1, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 129.5, 129.3,

136.5, 141.8, 169.4 (C=O), 169.4 (C=O), 180.6 (C=S), 207.2 (C=O). Найдено, %: C 61.38; H 4.01; N 6.95. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.09; H 4.15; N 6.78.

3-тиоксо-11-фенил-7-(2-хлорфенил)-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II в). Выход 85 (а), 51 (б) %, т.пл. 164–165 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3305 (NH), 3168, 3096 (C-H_{Ar}), 2950 (C-H), 1710 (C=O), 1675–1649 (NC=O), 1250 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65 д.д. (2H, $\text{H}^{10\text{e}}$, $\text{H}^{8\text{e}}$, $J=16$; 4 Гц), 3.43 т (1H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $J=16$ Гц), 3.97 т (1H, $\text{H}^{8\text{a}}$, $J=16$ Гц), 4.02 д.д. (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=16$; 4 Гц), 4.68 д.д. (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=16$; 4 Гц), 7.10–7.43 м (9H, H-аром.), 8.22 уш.с (1H, NH), 8.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 45.6, 50.6, 59.1, 62.5 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 127.3, 127.7, 127.9, 128.3, 128.9, 129.0, 129.2, 129.4, 129.6, 130.8, 136.0, 136.5, 167.4 (C=O), 167.5 (C=O), 173.68 (C=S), 204.3 (C=O). Найдено, %: C 60.76; H 3.87; N 6.84. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.09; H 4.15; N 6.78.

7-[4-(диметиламино)фенил]-3-тиоксо-11-фенил-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II г). Выход 45 (а), %, т.пл. 178–179 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3295 (NH), 3098, 3057 (C-H_{Ar}), 2950 (C-H), 1690 (C=O), 1669–1631 (NC=O), 1209 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.42 с (6H, 2CH₃), 2.61–2.88 м (2H, $\text{H}^{10\text{e}}$, $\text{H}^{8\text{e}}$), 3.85–3.99 м (2H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $\text{H}^{8\text{a}}$), 3.85 д.д. (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 3.98 д.д. (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 6.52–7.58 м (9H, H-аром.), 8.58 уш.с



(2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.2, 40.9, 42.5, 48.4, 50.3, 58.2 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 106.6, 108.4, 110.8, 122.8, 123.8, 123.9, 130.4, 132.6, 134.1, 143.2, 148.6, 150.2, 166.2 ($\text{C}=\text{O}$), 168.5 ($\text{C}=\text{O}$), 174.0 ($\text{C}=\text{S}$), 205.0 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 65.24; H 5.73; N 9.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.54; H 5.50; N 9.97.

11-(3-нитрофенил)-3-тион-7-(фуран-2-ил)-2,4-диазаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II д). Выход 62 (а), 59 (б), %, т.пл. 196–197°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3305 (NH), 3190 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Fu}}$), 3164, 3036 ($\text{C}-\text{H}$, Ar), 2896 ($\text{C}-\text{H}$), 1746 ($\text{C}=\text{O}$), 1680–1653 ($\text{NC}=\text{O}$), 1192 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.56–2.67 м (1H, $\text{H}^{10\text{e}}$), 2.70–2.84 м (1H, $\text{H}^{8\text{e}}$), 3.49 т (1H, $\text{H}^{8\text{a}}$, $J=14$ Гц), 3.66 т (1H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $J=14$ Гц), 4.06 д.д (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 4.15 д.д (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 6.14 д (1H, $\beta\text{-Fu}$, $J=3.3$ Гц), 6.24–6.29 м (1H, $\beta\text{-Fu}$), 7.29 д (1H, H-аром., $J=8.6$ Гц), 7.49–7.53 м (2H, H-аром., $\alpha\text{-Fu}$), 8.02 д (1H, H-аром., $J=8.6$ Гц), 8.16 с (1H, H-аром.), 8.98 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.8, 42.8, 44.6, 48.7, 58.3 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 107.9, 110.7, 129.1, 129.4, 134.5, 134.8, 143.0, 145.5, 148.4, 150.6, 166.7 ($\text{C}=\text{O}$), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$), 174.4 ($\text{C}=\text{S}$), 205.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 55.23; H 4.01; N 9.86. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 55.20; 3.66; N 10.16.

3-тиоксо-7-(фуран-2-ил)-11-(4-хлорфенил) 2,4-диазаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трион (II е). Выход 58 (а), %, т.пл. 186–187°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3306 (NH), 3190 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Fu}}$), 3163, 3051 ($\text{C}-\text{H}$, Ar), 2963 ($\text{C}-\text{H}$), 1723 ($\text{C}=\text{O}$), 1660–1640 ($\text{NC}=\text{O}$), 1176 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.59 д.д (1H, $\text{H}^{10\text{e}}$, $J=14$; 4 Гц), 2.76 д.д (1H, $\text{H}^{8\text{e}}$, $J=14$; 4 Гц), 3.47–3.53 м (2H, $\text{H}^{10\text{a}}$, $\text{H}^{8\text{a}}$), 3.89 д.д (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 4.14 д.д (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$, $J=14$; 4 Гц), 6.11 д (1H, $\beta\text{-Fu}$, $J=3.1$ Гц), 6.27–6.31 м (1H, $\beta\text{-Fu}$), 7.07 д (2H, H-аром., $J=8.6$ Гц), 7.25 м (3H, H-аром., $\alpha\text{-Fu}$), 8.88 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.8, 42.8, 44.6, 48.7, 58.3 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 107.9, 110.7, 129.1, 129.4, 134.5, 134.8, 143.0, 145.0, 148.6, 150.6, 166.7 ($\text{C}=\text{O}$), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$), 174.4 ($\text{C}=\text{S}$), 205.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 56.93; H 3.89; N 6.74. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 56.65; H 3.75; N 6.95.

Список литературы

1. Вацадзе С. З., Голиков А. Г., Кривенько А. П., Зык Н. В. Химия кросс-сопряженных диенонов // Успехи химии. 2008. Т. 77, вып. 8. С. 707–729.
2. Boukamcha N., Gharbi R., Martin M.-T., Chiaroni A., Mighri Z., Khemiss F.A. Stereoe- and chemoselectivity in 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 2-diazopropane with diarylidenacetones // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 449–453.
3. Muthasamy S., Krishnamurthi J., Babu S., Suresh E. Anomalous Reaction of Rh2(OAc)4-Generated Transient Carbonyl Ylides: Chemoselective Synthesis of Epoxy-Bridged Tetrahydropyranone, Oxepanone, Oxocinone, and Oxoninone Ring Systems // Org. Chem. 2007. Vol. 72. P. 1252–1261.
4. Padmavathi V. T., Reddy V. R., Reddy K. A., Reddy D. B. Synthesis of some novel annelated 1,2,3-selena/thia-diazoles and 2h-diazaphospholes // J. Het. Chem. 2003. Vol. 40. P. 149–159.
5. Клочкова И. Н., Аниськов А. А., Щекина М. П. Синтез спиропирролидинов и спиропирролизидинов на основе азометин-илидов // ХГС. 2014. Т. 50. С. 527–536.
6. Behera R. K., Behera A. K., Pradhan R., Pati A., Patra M. Studies on Spiroheterocycles, Part II: Heterocyclization of the Spiro Compounds Containing Cyclohexanone and Thiobarbituric Acid with Different Bidentate Nucleophilic Reagents // Synth. Comm. 2006. Vol. 36. P. 3729–3738.
7. Сазонов А. А., Французов А. А., Клочкова И. Н. О взаимодействии фурфурилиденкетонс с тиокарбамидами // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология. 2005. Т. 48, вып. 3. С. 127–139.
8. Lorand T., Kocsis B., Emody L., Sohar P. 2-Substituted indazoles. Synthesis and antimicrobial activity // Eur. J. Med. Chem. 1999. Vol. 34. P. 1009–1016.
9. Al-Arab M. M., Al-Saleh F. S., Mayoof S. M. Synthesis of novel pyridine derivatives from a facile reaction of 2,5-bisarylidencyclopentanone and malononitrile // J. Heterocyclic. Chem. 1998. Vol. 35. P. 1473–1482.
10. Клочкова И. Н., Аниськов А. А., Щекина М. П. Первый пример взаимодействия несимметричных диенонов с 1,3-диполем. Синтез спиропирролидинов // ХГС. 2011. Т. 47. С. 1425–1429.
11. Rosamila A. E., Giarrusso M. A., Scott J. L., Strauss C. R. A direct, efficient synthesis of unsymmetrically substituted bis(arylidene)alkanones // Green Chem. 2006. Vol. 19. P. 1042–1047.