

УДК 547.853.1 + 789.1

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРИОНУ ТА 2-ТІОКСОПІРИМІДИН-4,6-ДІОНУ З ІМІДАЗОЛІДИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ**Н. М. Колос, Д. І. Нікішин, Н. В. Чечіна, Л. Л. Замігайло**

Трикомпонентною конденсацією аліфатичних гліоксалів, N,N-диметилбарбітурової (тіобарбітурової) кислоти і монозаміщених сечовин синтезовано піримідин-2,4,6-триони (2-тіоксопіримідин-4,6-діони) з імідазолідиновим циклом в положенні 5. Показано, що в реакції N,N-диметилбарбітурової кислоти, гідрату гліоксалу і N,N-диметилсечовини утворюється похідне тетраазаспіро[5.5]ундек-4-єну.

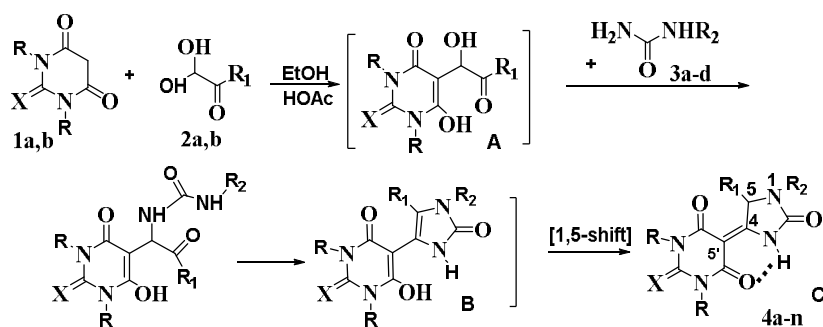
Ключові слова: N,N-диметилбарбітурова кислота, тіобарбітурова кислота, аліфатичні гліоксалі, R-сечовини, імідазолідин-2-они, тетраазаспіро[5.5]ундек-4-єн, одnoreакторний синтез.

Похідні імідазолу входять до складу біологічно важливих систем (ДНК, РНК, білки). Імідазольний гетероцикл є складовою багатьох лікарських препаратів різноманітної дії: анальгетиків [1-3], кардіоваскулярних [4], антивірусних, антимікробних [5-8], протипухлинних засобів [9-11] і антидепресантів [12]. Ряд похідних імідазолідин-2-ону проявляє локальну анестезуючу і антиаритмічну дію [13], виступають інгібіторами мускаринових рецепторів [14] і протеїнових кіназ [15,16].

Раніше нами було розроблено зручні one-pot синтези 4,5-ди- і 1,4,5-три- заміщених імідазолін-2-онів на основі циклічних β -дикетонів (1,3-диметилбарбітурова кислота, циклогександіон-1,3, 4-гідроксикумарин), арилгліоксалів і сечовин [17,18]. Для вивчення і розширення синтетичного потенціалу знайденого підходу до функціоналізованих похідних імідазоліну та з'ясуванню впливу α -дикарбонільної компоненти на перебіг реакції ми дослідили продукти трикомпонентної конденсації барбітурових кислот **1a,b**, гліоксалів **2a,b**, і сечовин **3a-e**. Взаємодія вихідних компонент здійснювалась шляхом кип'ятіння еквімолярних кількостей реагентів в етанолі з каталітичними домішками AcOH протягом 30-40 хв. до початку випадіння осаду. Синтезовані продукти **4a-n** виявилися високоплавкими кристалічними сполуками білого або світло-бежевого кольору добре розчинними в полярних розчинниках.

Будову сполук **4a-n** (схема 1) встановлено з використанням спектральних методів і даних елементного аналізу. Так, в спектрах ЯМР ^1H продуктів **4a-c** наявні шестипротонні синглети метильних груп піримідинового фрагменту, синглет інтенсивністю в два протони в області близько 5.3 м.ч., сигнали протонів замісників карбамідного фрагменту, а також розширений синглет обмінного протону в області 11.7 м.ч., тоді як у випадку сполук **4d-j** на спектрограмах замість синглетів протонів CH_2 групи присутні дублети протонів метильної групи і квартети метиного протона в області 5.9 м.ч. Зазначимо, що величини хімічних зсувів протонів метильної та метиленової груп, а також метиного протону сполук **4a-c,d-g** і **4h-j,k-n**, синтезованих на основі диметилбарбітурової та тіобарбітурової кислот, відповідно, практично не змінюються від характеру замісника в карбамідному фрагменті. Спектри ЯМР ^{13}C свідчать про збереження всіх атомів карбону в кінцевій молекулі, а використання процедури ДЕРТ-135 дозволило встановити наявність третинного sp^3 гібридного атому карбону близько 55 м.ч. і включити із спектрів четвертинні атоми карбону.

Для сполук **4h-n**, одержаних з використанням тіобарбітурової кислоти, в спектрах ЯМР ^1H присутні два синглети NH протонів піримідинтіонного залишку. Для сполуки **4k** було одержано двовимірний $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ NMQC-спектр, який вказав на наявність кореляційних піків між метильною групою, метиновим протоном і третинним атомом карбону. Отримані результати, дані елементного аналізу, а також мас-спектри деяких похідних дозволили нам ідентифікувати продукти **4a-n** як похідні 1-метил(арил)-5-R-імідазолідин-2-онів.



1a,b: R=Me, X=O (a), R=H, X=S (b); 2a,b: R₁ = H (a), R₁ = Me (b); 3a-d: R₂ = H (a), R₂ = Me (b); R₂ = Ph (c), R₂ = 3-MeC₆H₄ (d); 4a-g: R=Me, X=O, R₁ = H, R₂ = Me (a); R₂ = Ph (b); R₂ = 3-MeC₆H₄ (c); R₁ = Me, R₂ = H (d); R₁ = R₂ = Me (e); R₁ = Me, R₂ = Ph (f); R₁ = Me, R₂ = 3-MeC₆H₄ (g); 4h-n: R=H, X=S, R₂ = Me (h); R₂ = Ph (i), R₂ = 3-MeC₆H₄ (j); R₁ = Me, R₂ = H (k); R₁ = R₂ = Me (l); R₁ = Me, R₂ = Ph (m); R₁ = Me, R₂ = 3-MeC₆H₄ (n).

Схема 1.

Так, в мас-спектрах синтезованих сполук **4d, f, g, k, l, m, o** максимальними за інтенсивністю є піки молекулярних іонів (див. експ. частину). Їх фрагментація, пов'язана, в першу чергу, з деструкцією імідазолідинового та піримідинового циклів і може бути наведена на прикладі мас-спектру сполуки **4g**:

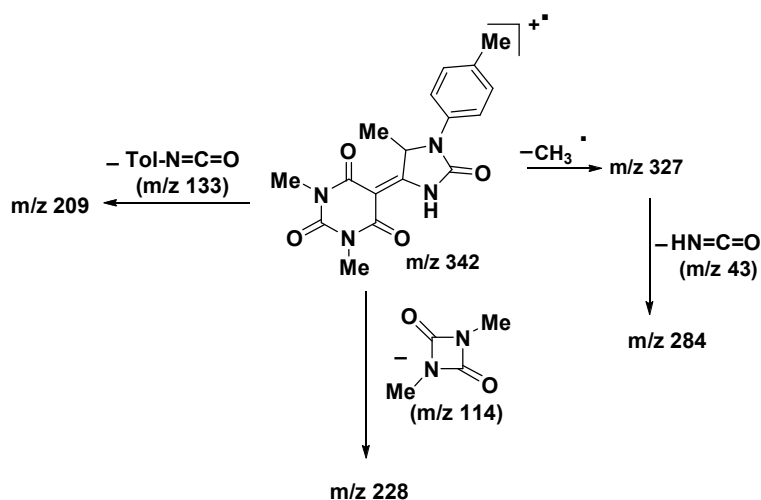


Схема 2.

Основними напрямками розпаду під дією електронного удару є відщеплення метильного радикалу з утворенням катіона з m/z 327 та елімінування толілізоціанату (утворення катіон-радикалу з m/z 209). Первинний акт фрагментації включає і розпад піримідинового циклу з викидом молекули 1,3-диметил-1,3-діазетидин-2,4-діону (m/z 114) і утворенням дочірнього катіон-радикалу з m/z 228.

Наявність метильної групи саме в положенні 1 імідазолідиного циклу підтверджена за допомогою ЯЕО, проведеного для імідазолідину **4a**. Насичення сигналу протонів *N*-метильної групи приводить до відклику на протонах метиленової групи, що свідчить про їх просторове зближення. Аналогічно було підтверджено і положення *N*-арильного радикала на прикладі сполуки **4i**. В експерименті спостерігається позитивний ефект Оверхаузера для протонів метиленової групи і *o*-протонів *N*-фенільного радикала.

Утворення імідазолідиного циклу в трикомпонентних конденсаціях за участю β-дикарбонільних сполук, арилгілоксалів та 1,3-бінуклеофільних реагентів, що було обговорено раніше [17], включає формування проміжного α-гідроксикетону А. Подальше нуклеофільне заміщення за участю найбільш стерично доступного нуклеофільного центру і наступна конденсація

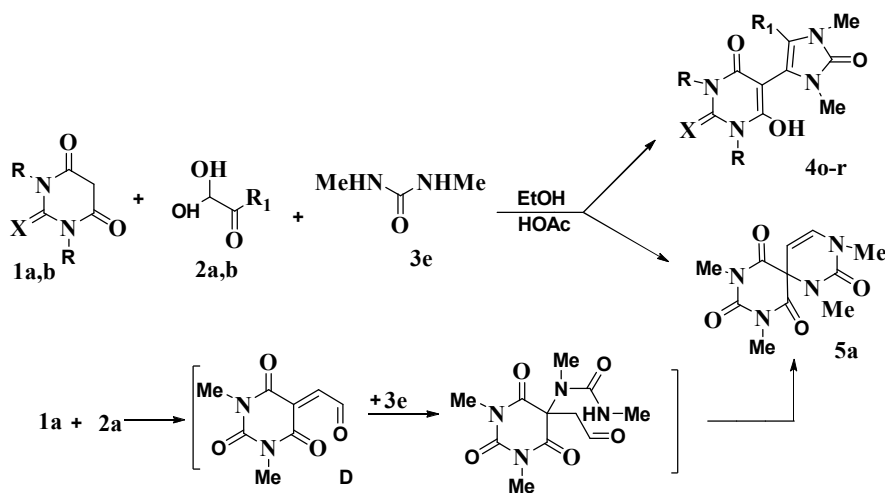
сація ведуть до утворення імідазолонів типу **4** (таутомерна форма **B**). Однак в розчинах ДМСО- d_6 фіксується інша таутомерна форма – імідазолідинова (**C**), що є наслідком 1,5-сигматропного зсуву атому водню. Цей процес є термодинамічно вигідним, оскільки нова таутомерна форма вміщує фрагмент спряженої α,β -карбонільної сполуки і додатково стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком, про що свідчить хімічний зсув обмінного протону близько 11,7 м.ч., який практично не змінюється від характеру замісника в положенні 1 п'ятичленного циклу. За відсутності замісника сигнал цього протона проявляється в області більш сильного поля (11.3 м.ч. сполуки **4d,k**), що свідчить про утворення слабшого ВМВЗ (синглет $N(3)H$ протону не зв'язаного внутрішньомолекулярним зв'язком проявляється в області 10.2-10.5 м.ч. [17, 18]).

Близька за будовою таутомерна форма була зафіксована нами в кристалічному стані (дані РСА) для імідазолін-2-тіонів, одержаних в реакції монометилтіосечовини, гідратів арилглюксалів і 1,3-диметилбарбітурової кислоти, тоді як в розчинах ці сполуки існують практично повністю в імідазолін-2-тіольній формі [19]. В роботі [20] нами показано, що імідазоли, одержані з використанням тіобарбітурової кислоти і арилглюксалів, в розчинах в ДМСО- d_6 існують як суміш двох таутомерних форм (переважає форма **C**), а відсоток форми **B** зростає за наявності акцепторних груп в ароматичному циклі.

Зазначимо, що в конденсаціях за участю димедону або 4-гідроксикумарину, гідратів арилглюксалів і сечовин були одержані виключно імідазолін-2-они (таутомерна форма **B**), що зумовлено існуванням відповідних β -дикарбонільних сполук в енольній формі.

Трикомпонентною конденсацією барбітурових кислот **1a,b**, глюксалів **2a,b** і N,N-диметилсечовини **3e** було синтезовано продукти **4o-r**, (схема 3), що існують в розчині, за даними ЯМР 1H , в таутомерній формі **B**. Зазначимо, що сигнал протону гідроксильної групи сполук **4o-r** не проявляється на спектрограмах, що пов'язано з швидким обміном з водою, присутньою в дейтеророзчиннику.

Водночас в аналогічній реакції за участю глюксалю і N,N-диметилбарбітурової кислоти було виділено спіропіримідин **5a** (схема 3), будова якого підтверджена спектральними даними. Так, в спектрі ЯМР 1H цієї сполуки присутні синглети метильних груп диметилсечовинного фрагменту при 2.86 і 3.06 м.ч., шестипротонний синглет метильних груп піримідинового циклу, а також дублети вініленових протонів спіроциклу з $J = 8.0$ Гц, що свідчить про їх цис-орієнтацію. Неочікуваний хід реакції можна пояснити утворенням в ході конденсації проміжного α,β -ненасиченого альдегіду **D**. Близькі за будовою похідні були описані нами для арилглюксалів і 1,3-диметилбарбітурової кислоти [21]. Формування еналю, скоріше за все, є наслідком стерично утрудненого нуклеофільного заміщення гідроксигрупи в ацилоїні **A**, а подальша трансформація інтермедиату **D** проходить за наведеною нижче схемою:



4o: R=R₁=Me, X=O; 4p,r: X=S, R=R₁=H (p), R=H, R₁=Me (r).

Схема 3.

Водночас відомо, що тіобарбітурова кислота і гліюксалі в слабкислому або нейтральному середовищах не схильні до утворення продуктів Кньюенагеля, в цих умовах формуються біс-адукти складу 2:1 [22], які можуть виступати інтермедіатами в синтезі імідазолів [18].

Раніше нами показано, що синтез сполук типу **4** не може бути наслідком проміжного утворення гідантоїна – продукту взаємодії гліюксалів з сечовинами [23], так як навіть при довготривалому кип'ятінні останнього з 1,3-диметилбарбітуровою кислотою [21] цільові продукти не були одержані.

Експериментальна часть

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian VX-200 Mercury (200 МГц), спектри ЯМР ^{13}C – на спектрометрі Bruker AM-400 (100 МГц) в розчинах DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри виміряні на приладі Hewlett-Packard LC/MSD 1100 методом іонізації електронним ударом (потенціал іонізації 70 еВ). Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на столику Кофлера. Контроль за проходженням реакції і чистотою одержаних продуктів здійснювався за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: толуол/етилацетат (1:1), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ (10:1), проявник – пари йода.

Загальна методика синтезу похідних імідазолідин-2-онів (4a–n). До еквімолярної суміші (по 1 ммоль) піримідину **1**, гідрату гліюксалю **2**, сечовини **3** в 10-15 мл етанолу додавали 5-7 крап. AsOH і витримували її за температури кипіння впродовж 30-40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, послідовно промивали 20 мл води і 5 мл етанолу та висушували.

1,3-Диметил-5-(1-метил-2-оксоімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4a). Вихід 55%. Т.пл. 236-237 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.05 с (3H, NMe), 3.21 с (6H, 2NMe), 5.38 с (2H, CH_2), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 28.0 (2NMe), 35.9 (NMe), 55.2 (C^5 imid.), 90.7 (C^5 pyrimid.), 151.7 (C^4 imid.), 155.9 (C=O), 161.6 (C=O), 163.8 (C=O), 174.0 (C=O). Знайдено, %: C 47.36; H 4.68; N 22.75. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вираховано, %: C 47.62; H 4.80; N 22.21.

1,3-Диметил-5-(1-феніл-2-оксоімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4b). Вихід 57%. Т.пл. 276-277 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.19 с (6H, 2NMe), 5.34 с (2H, CH_2), 7.24-7.44 м (3H_{аром.}), 7.58 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 11.68 с (1H, NH). Знайдено, %: C 57.36; H 4.38; N 17.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вираховано, %: C 57.32; H 4.49; N 17.83.

1,3-Диметил-5-(1-(м-толіл)-2-оксоімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4c). Вихід 65%. Т.пл. 294-295 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.32 с (3H, MeAr), 3.18 с (6H, 2NMe), 5.32 с (2H, CH_2), 7.03-7.35 м (4H_{аром.}), 11.70 с (1H, NH). Знайдено, %: C 58.92; H 4.73; N 17.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вираховано, %: C 58.53; H 4.91; N 17.05.

1,3-Диметил-5-(5-метил-2-оксоімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4d). Вихід 73%. Т.пл. 241-242 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.39 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 3.14 с (6H, 2NMe), 5.18 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 8.67 (1H, NH). 11.31 с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I,%): 252 (M^+ , 100), 223 (5), 182 (20), 164 (18), 138 (9), 68 (12). Знайдено, %: C 47.53; H 4.29; N 22.11. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_4$. Вираховано, %: C 47.62; H 4.80; N 22.21.

1,3-Диметил-5-(1,5-диметил-2-оксоімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4e). Вихід 58%. Т.пл. 255-256 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.37 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 3.05 с (3H, NMe), 3.21 с (6H, 2NMe), 5.97 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 11.72 с (1H, NH). Знайдено, %: C 49.32; H 5.23; N 21.15. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вираховано, %: C 49.62; H 5.30; N 21.04.

1,3-Диметил-5-(5-метил-2-оксо-1-фенілімідазолідин-4-иліден)піримідин-2,4,6-трион (4f). Вихід 64%. Т.пл. 281-282 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.41 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 3.19 с (6H, 2NMe), 5.94 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 7.20-7.40 м (3H_{аром.}), 7.56 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 11.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 17.6 (Me), 28.2 (2NMe), 59.5 (C^5 imid.), 91.3 (C^5 pyrimid.), 122.2, 126.0, 129.5, 136.4 ($\text{C}_{аром.}$), 151.9 (C^4 imid.), 155.7 (C=O), 161.3 (C=O), 164.5 (C=O), 173.8 (C=O). Мас-спектр, m/z (I,%): 328 (M^+ , 100), 313 (20),

283 (5), 209 (10), 185 (10), 118 (80), 77 (50). Знайдено, %: С 58.87; Н 4.83; N 17.21. $C_{16}H_{16}N_4O_4$. Вирахувано, %: С 58.53; Н 4.91; N 17.06.

1,3-Диметил-5-(5-метил-2-оксо-1-(*m*-толіл)імідазолідин-4-іліден)піримідин-2,4,6-трион (4g). Вихід 59%. Т.пл. 295-296 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.40 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 2.32 с (3H, MeAr), 3.18 с (6H, 2NMe), 5.92 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 7.04-7.38 м ($4H_{аром.}$), 11.70 с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I,%): 342 (M^+ , 100), 327 (20), 284 (8), 168 (11), 132 (78), 107 (80), 77 (13), 91 (26). Знайдено, %: С 59.37; Н 5.63; N 16.21. $C_{17}H_{18}N_4O_4$. Вирахувано, %: С 59.64; Н 5.30; N 16.37.

5-(1-Метил)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксогидропіримідин-4,6-діон (4h). Вихід 60%. Т.пл. 218-219 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.15 с (3H, NMe), 5.37 с (1H, CH_2), 11.79 с (1H, NH), 12.27 с (1H, NH), 12.35 с (1H, NH). Знайдено, %: С 40.17; Н 3.10; N 23.51. $C_8H_8N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 40.00; Н 3.36; N 23.32.

5-(2-Оксо-1-фенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксогидропіримідин-4,6-діон (4i). Вихід 67%. Т.пл. 270-271 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.35 с (2H, CH_2), 7.32- 7.56 м ($3H_{аром.}$), 7.70 д ($2H_{аром.}$, J 7.6 Гц), 11.78 с (1H, NH), 12.23 с (1H, NH), 12.33 с (1H, NH). Знайдено, %: С 51.53; Н 3.38; N 18.26. $C_{13}H_{10}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 51.65; Н 3.33; N 18.53.

5-(2-Оксо-1-(*m*-толіл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксогидропіримідин-4,6-діон (4j). Вихід 59%. Т.пл. 297-298 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.39 с (3H, MeAr), 5.31 с (2H, CH_2), 7.13-7.47 м ($4H_{аром.}$), 11.74 с (1H, NH), 12.16 с (1H, NH), 12.29 с (1H, NH). Знайдено, %: С 53.23; Н 3.70; N 17.66. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 53.16; Н 3.82; N 17.72.

5-(5-Метил-2-оксоімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксопіримідин-4,6-діон (4k). Вихід 69%. Т.пл. 231-232 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.41 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 5.10 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 8.73 с (1H, NH), 11.33 с (1H, NH), 12.06 с (1H, NH), 12.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 19.6 (Me), 56.5 (C^5 imid.), 91.7 (C^5 pyrimid.), 154.9 (C^4 imid.), 160.7 (C=O), 163.7 (C=O), 175.2 (C=O), 177.8 (C=S). Мас-спектр, m/z (I,%): 240 (M^+ , 100), 198 (5), 170 (5), 138 (45), 110 (30), 82 (10). Знайдено, %: С 40.15; Н 3.30; N 23.24. $C_8H_8N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 40.00; Н 3.36; N 23.32.

5-(1,5-Диметил-2-оксоімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксогидропіримідин-4,6-діон (4l). Вихід 70%. Т.пл. 242-243 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.38 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 3.15 с (3H, NMe), 5.90 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 11.79 с (1H, NH), 12.27 с (1H, NH), 12.25 с (1H, NH). Знайдено, %: С 42.23; Н 3.80; N 22.26. $C_9H_{10}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 42.51; Н 3.96; N 22.04.

5-(5-Метил-2-оксо-1-фенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксопіримідин-4,6-діон (4m). Вихід 67%. Т.пл. 291-292 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.37 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 5.87 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 7.33 - 7.56 м ($3H_{аром.}$), 7.70 д ($2H_{аром.}$, J 7.6), 11.78 с (1H, NH), 12.23 с (1H, NH), 12.33 с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I,%): 316 (M^+ , 100), 299 (11), 240 (6), 214 (12), 185 (13), 118 (21), 77 (23). Знайдено, %: С 53.10; Н 3.64; N 17.55. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 53.16; Н 3.82; N 17.71.

5-(5-Метил-2-оксо-1-(*m*-толіл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксопіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4n). Вихід 68%. Т.пл. 270-271 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.43 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 2.39 с (3H, Me-Ar), 5.83 кв (1H, CH, J 6.6 Гц), 7.08-7.38 м ($4H_{аром.}$), 11.74 с (1H, NH), 12.16 с (1H, NH), 12.29 с (1H, NH). Знайдено, %: С 53.10; Н 3.64; N 17.55. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 53.16; Н 3.82; N 17.71.

6-Гідрокси-1,3-диметил-5-(1,3,5-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-4-іл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он (4o). Вихід 65%. Т.пл. 292-293 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.95 с (3H, Me), 2.81 с (3H, NMe), 3.07 с (3H, NMe), 3.17 с (6H, 2NMe). Мас-спектр, m/z (I,%): 280 (M^+ , 100), 265 (10), 208 (5), 164 (31), 151 (16), 125 (29), 82 (13), 56 (32). Знайдено, %: С 51.62; Н 5.60; N 19.68. $C_{12}H_{16}N_4O_4$. Вирахувано, %: С 51.42; Н 5.75; N 19.99.

6-Гідрокси-2-тіоксо-5-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-4-іл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он (4p). Вихід 68%. Т.пл. 275-276 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.78 с (3H, NMe), 3.08 с (3H, NMe), 6.55 с (1H, CH), 12.22 с (2H, NH). Знайдено, %: С 42.47; Н 3.87; N 22.35. C₉H₁₀N₄O₃S. Вирахувано, %: С 42.51; Н 3.96; N 22.03.

6-Гідрокси-2-тіоксо-5-(1,3,5-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-4-іл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он (4r). Вихід 70%. Т.пл. 280-281 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.99 с (3H, Me), 2.74 с (3H, NMe), 3.06 с (3H, NMe), 12.32 с (2H, NH). Знайдено, %: С 44.60; Н 4.62; N 20.55. C₁₀H₁₂N₄O₃S. Вирахувано, %: С 44.77; Н 4.51; N 20.88.

1,3,8,10-Тетраметил-1,3,8,10-тетраазаспіро[5.5]ундек-4-єн-2,7,9,11-тетраон (5a). Вихід 78%. Т.пл. 290-291 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.86 с (3H, NMe), 3.06 с (3H, NMe), 3.18 с (6H, 2NMe), 7.50 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 9.32 д (1H, CH, J 8.0 Гц). Знайдено, %: С 49.50; Н 5.52; N 21.35. C₁₁H₁₄N₄O₄. Вирахувано, %: С 49.62; Н 5.30; N 21.01.

Висновки

Запропоновано новий одностадійний метод синтезу похідних 5-(2-оксо-5-R-імідазолідин-4-іліден)піримідин-2,4,6-триону та 5-(2-оксо-5-R-імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксопіримідин-4,6-діону. Трикомпонентною конденсацією гліоксалу, диметилсечовини і N,N-диметилбарбітурової кислоти синтезовано похідне тетраазаспіро[5.5]ундек-4-єну.

Литература

- Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. // *Tetrahedron*. –2007.– Vol. 63, № 22.– P. 4571-4624.
- Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V. et all.// *Eur. J. Med. Chem.*–2009. –Vol. 44, № 6.– P. 2347-2353.
- Puratchikodya A. and Doble M. // *Bioorg. Med. Chem.*–2007.– Vol. 15, – P. 1083–1090.
- Malhotra V., Pathak S., Nath R., Mukherjee D., Shanker K.// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 3.– P. 936-939.
- Gupta P., Hameed S., Jain R. // *Eur. J. Med. Chem.* –2004. – Vol. 39. –P. 895-814.
- Sharma S.D., Hazarika P., Konwar D. // *Tetrahedron Lett.* –2008. –Vol. 49, № 14.– P. 2216-2220.
- Khalafi-Nezhad A., Soltani M. N, Hakimelahi G. H, Mokhtari B. // *Tetrahedron*. –2002. –Vol. 58, № 52. –P. 10341-10344.
- Robert J. H., Sabourina C., Alvarez N., Piessard S.R., Le Baut G., LePape P. // *Eur. J. Med. Chem.* –2003. – Vol.38. – P. 711-718.
- Özkay Y., Iskar I., Incesu Z., Akalın G. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol.45. – P. 1-9.
- Refaat H. M. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol.45. – P.2949-2956.
- Congiu C., Cocco M. T., Onnis V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 3.– P. 989-993.
- Hadizadeh F., Hosseinzadeh H., Motamed-Shariaty V., Seifi M., Kazemi S. // *Iran. J. Pharm. Res.*– 2008. – Vol.7, № 1.– P.29–33.
- Librowski T., Filipex B., Czamecki R. // *Act. Pol. Pharm.* – 2000. –Vol.57,№ 5.– P.391–396.
- Peretto I., Fortani R., Fossati G., Giardina G. et all. // *J. Med. Chem.* –2007. – Vol. 50, №7.– P. 1693-1697.
- Jablonowski A. J., Ly K. S., Bogenstaetter M., Dvorak C. A., Boggs J. D. et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 3.– P. 903-907.
- Laufer S, Hauser D., Stegmiller T., Bracht C., Ruff K. et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 22.– P. 6671-6675.
- Kolos N. N., Gozalishvili L. L., Sivokon E. N., Knyazeva I. V. // *Russian J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, № 1.–P. 119-125.
- Замігайло Л. Л., Колос Н. М. // *Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна.* – 2008. – № 820. – Вип. 16 (39). – С. 241–245.
- Колос Н. Н., Замігайло Л. Л., Чечина Н. В., Омельченко И. В., Шишкин О. В., Ващенко Е. В. // *ХГС.* – 2012.– №12. –С. 1461-1467.
- Колос Н. М., Чечина Н. В., Замігайло Л. Л. // *ЖОФХ.* – 2013.– Т.11, №3(43). –С. 72-77.

21. Gozalishvili L. L., Beryozkina T. V., Omelchenko I. V., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V., Kolos N. N. // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 8759–8765.
22. Moskvina A. V., Polcovnikova I. I., Ivin B. A. // Russian J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 68. – P. 801–805
23. Fisher H. J., Ekeley J. B., Ronzio A. R. // J. Am. Chem. Soc. – 1942. – Vol. 64. – P. 1434–1436

Reference

1. Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 22. – P. 4571-4624.
2. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 2347-2353.
3. Puratchikodya A. and Doble M. // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, – P. 1083–1090.
4. Malhotra V., Pathak S., Nath R., Mukherjee D., Shanker K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 936-939.
5. Gupta P., Hameed S., Jain R. // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – P. 895-814.
6. Sharma S.D., Hazarika P., Konwar D. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 14. – P. 2216-2220.
7. Khalafi-Nezhad A., Soltani M. N., Hakimelahi G. H., Mokhtari B. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 52. – P. 10341-10344.
8. Robert J. H., Sabourina C., Alvarez N., Piessard S.R., Le Baut G., LePape P. // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38. – P. 711-718.
9. Özkay Y., Iskar I., Incesu Z., Akalin G. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 1-9.
10. Refaat H. M. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 2949-2956.
11. Congiu C., Cocco M. T., Onnis V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 989-993.
12. Hadizadeh F., Hosseinzadeh H., Motamed-Shariaty V., Seifi M., Kazemi S. // Iran. J. Pharm. Res. – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 29–33.
13. Librowski T., Filipex B., Czamecki R. // Act. Pol. Pharm. – 2000. – Vol. 57, № 5. – P. 391–396.
14. Peretto I., Fortani R., Fossati G., Giardina G. et al. // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50, № 7. – P. 1693-1697.
15. Jablonowski A. J., Ly K. S., Bogenstaetter M., Dvorak C. A., Boggs J. D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 903-907.
16. Laufer S., Hauser D., Stegmiller T., Bracht C., Ruff K. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 22. – P. 6671-6675.
17. Kolos N. N., Gozalishvili L. L., Sivokon E. N., Knyazeva I. V. // Russian J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, № 1. – P. 119-125.
18. Zamigaylo L. L., Kolos N. M. // Kharkov university Bulletin. – 2008. – № 820. – Iss. 16 (39). – P. 241-245.
19. Kolos N. N., Zamigaylo L. L., Chechina N. V., Omelchenko I. V., Shishkin O. V., Vaschenko E. V. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 1817-1823.
20. Kolos N. M., Chechina N. V., Zamigaylo L. L. // J. Org. Pharm. Chem. – 2013. – Vol. 11, № 3 (43). – P. 72-77.
21. Gozalishvili L. L., Beryozkina T. V., Omelchenko I. V., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V., Kolos N. N. // Tetrahedron. 2008. – Vol. 64. – P. 8759–8765.
22. Moskvina A.V., Polcovnikova I. I., Ivin B. A. // Russian J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 68. – P. 801–805.
23. Fisher H. J., Ekeley J. B., Ronzio A. R. // J. Am. Chem. Soc. – 1942. – Vol. 64. – P. 1434–1436

Поступила в редакцию 15 октября 2013 г.

Н. Н. Колос, Д. И. Никишин, Н. В. Чечина, Л. Л. Замигайло. Синтез производных пириимидин-2,4,6-триона и 2-тиоксопириимидин-4,6-диона с имидазолидино-вым фрагментом.

Трехкомпонентной конденсацией алифатических глиокселей, N,N-диметилбарбитуровой (тиобарбитуровой) кислоты и монозамещенных мочевины синтезированы пириимидин-2,4,6-трионы (2-тиоксопириимидин-4,6-дионы), содержащие имидазолидиновый цикл в положении 5. Показано, что в реакции N,N-диметилбарбитуровой кислоты, гидрата глиокселя и N,N-диметилмочевины образуется производное тетраазаспиро[5.5]ундек-4-ена.

Ключевые слова: N,N-диметилбарбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, алифатические глиоксали, R-мочевины, имидазолидин-2-оны, тетраазо-спиро[5.5]ундек-4-ен, одnoreакторный синтез.

N. N. Kolos, D. I. Nikishin, N. V. Chechina, L. L. Zamigaylo. Synthesis of pyrimidine-2,4,6-trion and 2-thioxopyrimidin-4,6-dione with imidazolidine fragment.

Pyrimidine-2,4,6-trion (2-thioxopyrimidine-4,6-dione) with imidazolidine cycle in position 5 have been synthesized by the three-component condensation of aliphatic glyoxals, N,N-dimethylbarbituric (thiobarbituric) acid and ureas. Tetraazaspiro[5.5]undec-4-ene is shown to form in the reaction of N,N-dimethylbarbituric acid, hydrate glyoxal and N,N-dimethylurea.

Key words: N,N-dimethylbarbituric acid, thiobarbituric acid, aliphatic glyoxals, R-ureas, imidazolidine-2-ones, tetraazaspiro[5.5]undec-4-ene, one-pot synthesis.

Kharkov University Bulletin. 2013. № 1085. Chemical Series. Issue 22 (45).