

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО(ТИОКСО)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ 1,2,2,4-ТЕТРАМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 6-КАРБАЛЬДЕГИДА

Г. М. Манахелохе, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 18.03.2014 г.

Аннотация. синтезированы новые производные дигидропиримидина и тиюрацила на основе 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида.

Ключевые слова: дигидропиримидинон, тиюрацил, дигидрохинолин, трёхкомпонентная реакция, дигидрохинолин-6-карбальдегид

Abstract. One-pot, three-component synthesis of new dihydropyrimidinone and uracil derivatives based on 1,2,2,4-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-6-carbaldehyde is reported.

Keywords: Dihydropyrimidinone, thiouracil, dihydroquinoline, three-component, hydroquinoline-6-carbaldehyde

Одним из современных направлений в органическом синтезе является использование поликомпонентных конденсаций. Их привлекательность для химиков-синтетиков обусловлена, прежде всего, широкими комбинаторными возможностями, позволяющими в краткие сроки синтезировать обширные библиотеки веществ. Количество известных к настоящему времени трёхкомпонентных конденсаций относительно невелико. В развитии классической реакции Биджинелли используются комбинации альдегидов, метиленактивных карбонильных соединений и бинуклеофилов [1-2].

Пиримидины являются важным компонентом нуклеиновых кислот, и они были использованы в качестве строительных блоков в фармацевтических препаратах для синтеза противовирусных [3], противоопухолевых [4], антибактериальных и противогрибковых агентов [5]. Аналогично, производные 6-арил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила (тиоурацилы) являются потенциальными терапевтическими средствами, как противовирусные, противоопухолевые и противомикробные агенты [6-12].

В настоящей работе мы приводим синтез нового производного тиюрацила и дигидропиримидина на основе 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида, которые могут быть использованы в качестве противомикробных добавок в композициях поверхностно-активных веществ.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах SILUFOL UV – 254, элюент – гексан: этилацетат (7:3), проявитель – УФ-излучение, пары йода. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker DRX (500.13 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС.

6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилат 5

1,00 г (5,00 ммоль) 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **1**, 1мл (5,00 ммоль) этилового эфира ацетоксусной кислоты **3**, 0,42 г (7,00 ммоль) мочевины **2** (X=O), 10 мл толуола, и 0,10 г (5,00 моль%) йода кипятят в течение 8 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ)

образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, перекристаллизовывают из метанола [13]. Выход 0,74г (40%) т.пл. 200-202°C. Найдено, %: С 68,02; Н 7,35; N 11,32. $C_{21}H_{27}N_3O_3$. Вычислено, %: С 68,27; Н 7,37; N 11,37.

б - (1, 2, 2, 4-тетраметил-1, 2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил 6

а. В 10 мл абсолютного этанола растворяют 1,00 г (5,00 ммоль) 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **1**, прибавляют 0,50 мл (5,00 ммоль) этилцианоацетата **4**, 0,35 г (5,00 ммоль) тиомочевинны 2(X=S), 1,00 г (7,50 ммоль) безводного карбоната калия и кипятят в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают и образовавшийся осадок отфильтровывают. Остаток суспендируют в воде и нейтрализуют уксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола [14]. Выход 0,49г (31%) т.пл. 240-242°C. Найдено, %: С 64,19; Н 5,34; N 16,51; S 9,42. $C_{18}H_{18}N_4OS$. Вычислено, %: С 63,88; Н 5,36; N 16,56; S 9,47.

б. К 1,00 г (5,00 ммоль) **1** в 10 мл этанола добавляют 0,50 мл (5,00 ммоль) **4** и кипятят 30 мин. (контроль- ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, и образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают **I** (выход: 66%, т. пл. 80-82°C). В 10 мл абсолютного этанола растворяют 1,60 г (5,00 ммоль) этилового эфира 2-циано-3-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)проп-2-еновой кислоты **I**, прибавляют 0,35 г (5,00 ммоль) тиомочевинны **2** (X=S), 1,00 г (7,50 ммоль) безводного карбоната калия и кипятят в течение 10 ч. Получают **6** с выходом 40%. Характеристики полученных соединений приведены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синтез исходного 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **1** осуществлял-

ся по известным методикам (схема 1) [15].

Установлено, что кипячение 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **1**, мочевины **2** (X=O) и этилового эфира ацетоуксусной кислоты **3** в толуоле в присутствии каталитических количеств йода с выходом 40% приводит к 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилату **5**. Трёхкомпонентной реакцией конденсации этилцианоацетата **4** с 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом **1** и тиомочевинной **2** (X=S) в присутствии безводного карбоната калия в кипящем сухом этаноле синтезирован 6-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (тиоурацил) **6**, выход 31% (схема 1).

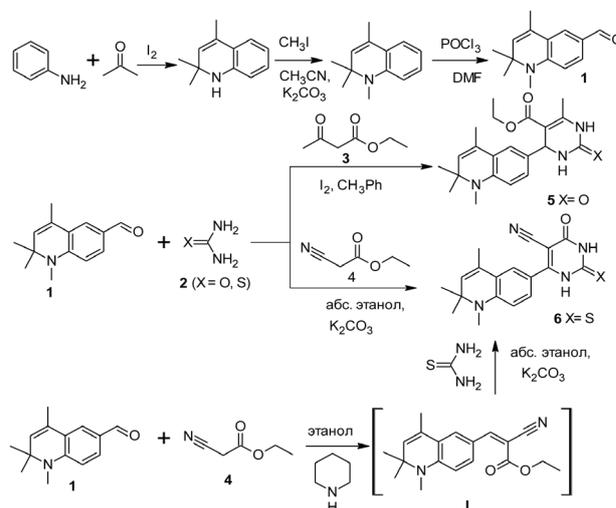


Схема 1

Тиоурацил **6** синтезирован так же по альтернативному методу. Конденсаций **1** с **4** в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина получен этиловый эфир 2-циано-3-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)проп-2-еновой кислоты **I**, который далее подвергался циклизации с тиомочевинной в абсолютном этано-

Таблица 1

Спектры ЯМР 1H соединений **5, 6**

Соединение	Химический сдвиг, δ м.д.; J/Γ
5	1.12 (3H, т, $J=7.1$, $\underline{CH_3CH_2}$); 1.22 (3H, с, $C(\underline{CH_3})_2$); 1.24 (3H, с, $C(\underline{CH_3})_2$); 1.86 (3H, с, $\underline{CH_3}$ -дигидрохинолин); 2.29 (3H, с, CH_3 -пиримидин); 2.68 (3H, с, N- CH_3); 4.01 (2H, кв, $J=7.1$, $\underline{CH_3CH_2}$); 5.02 (1H, с, СН-пиримидин); 5.35 (1H, с, СН-дигидрохинолин); 6.43 (1H, с, аром.); 6.88 (1H, д, $J=7.2$, аром.); 7.56 (1H, с, NH-пиримидин); 9.10 (1H, с, NH-пиримидин)
6	1.31 (6H, с, $C(\underline{CH_3})_2$); 1.94 (3H, с, CH_3 -дигидрохинолин); 2.82 (3H, с, N- CH_3); 5.40 (1H, с, СН-дигидрохинолин); 6.56 (1H, д, $J=8.70$, аром.); 7.58 (1H, с, аром.); 7.65 (1H, д, $J=6.50$, аром.); 11.48 (2H, уш.с. с, 2NH)

ле в присутствии сухого K_2CO_3 .

Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР 1H спектроскопии. В ЯМР 1H спектре соединения **5**, вместо протона формильной группы дигидрохинолина **1** при δ 9,60 м.д. присутствуют синглетные сигналы протона NH-группы при δ 9,08 м.д. и протона метиновой группы пиримидинового кольца при δ 5,02 м.д.

В ЯМР 1H спектре соединения **6**, снятого в $DMSO-d_6$, присутствует уширенный сигнал двух NH-групп пиримидинового фрагмента в слабом поле при δ 11,48 м.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения ранее неизвестных 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилата и 6-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила на основе трёхкомпонентной конденсации 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида, этилового эфира ацетоуксусной кислоты или этилцианоацетата с мочевиной или тиомочевиной, соответственно.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Orru R. V. A. Recent Advances in Solution-Phase Multi-component methodology for the synthesis of Heterocyclic Compounds / R. V. A. Orru, M. de Greef // Synth. — 2003. — № 2. — P.1471-1499.
2. 4-Арил-5-(пиримидин-2-ил)-1,4-дигидропиримидины, -1,4-ди-и-1,2,3,4-тетрагидропиримидины / С.Г. Вишневский [и др.] // Химия гетероцикл. соедин. — 1994. — Т.5 — С.679-685.
3. HIV-1 RT inhibitors with novel mechanism of action: NNRTIs that compete with the nucleotide substrate/ G. Maga [et al.] // Viruses. — 2010. — V.2. — P.880-899.
4. Callery P. Cancer and cancer chemotherapy / P. Callery, P. Gannett // In Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th ed. — 2002. — P.934 - 935.

5. A novel and efficient one step synthesis of 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl pyrimidines and their anti-bacterial activity / M.B. Deshmukh [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — V. 44. — P.2651-2654.

6. Spectral properties of some metal complexes derived from uracil-thiouracil and citrazinic acid compounds / M.S. Masoud [et al.] // Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. — 2007. — No 67. — P.662-668.

7. Fathalla O.A. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulfonamide derivatives with antibacterial and antifungal activity / O.A. Fathalla, S.M. Awad, M.S. Mohamed // Arch. Pharm. Res. — 2005. — V.28. — P.1205-1212.

8. Extent of metal ion-sulfur binding in complexes of thiouracil nucleosides and nucleotides in aqueous solution / Odani A. [et al.] // J. Inorg. Biochem. — 2007. — V.101. — P.727-735.

9. Synthesis and novel bioactivities of substituted 6-propylthiouracils / S. Prachayasittikul [et al.] // Eur. J. Sci. Res. — 2009. — V.36. — P. 236-245.

10. Synthesis and structure-activity relationship of 2-thiopyrimidine-4-one analogues as antimicrobial and anticancer agents / S. Prachayasittikul [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2011. — V.46. — P. 738-742.

11. Synthesis and biological evaluation of novel dihydro-aryl/alkylsulfanyl cyclohexylmethyl-oxypyrimidines (S-DACOs) as high active anti-HIV agents / Y.P. He [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2011. — V.21. — P. 694-697.

12. Alkyl-2-[(aryl and alkyloxylcarbonylmethyl)thio]-6-(1-naphthylmethyl)pyrimidin-4(3H)-ones as a unique HIV reverse transcriptase inhibitors of S-DABO series / Y. He [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — V. 14. — P. 3173-3176.

13. An efficient, high yield protocol for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by iodine / S. B. Rajesh [et al.] // Tetrahedron Lett. — 2004. — No 45. — P. 9111-9113.

14. Azza T. T. Synthesis and Bioactivity Evaluation of New 6-Aryl-5-cyano Thiouracils as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents/ T. T. Azza, M. A. Sahar // Molecules. — 2012. — V.17. — P. 9868-9886.

15. Синтезы органических препаратов / Под ред. Б.А. Казанского. — М.: Изд. ин. лит, 1953. — Т.4. — С. 196.

Манахелохе Гизачеу Мулугета — аспирант, Воронежский государственный университет; тел. (960)1299727; e-mail: gizachewm75@gmail.com

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет; тел. (4732)208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Потапов Андрей Юрьевич — старший научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел. (910)3464169; e-mail: pistones@mail.ru

Manahelohe Gizachew M. — PhD student, Voronezh State University; tel.: (960)1299727; e-mail: gizachewm75@gmail.com

Shikhaliev Khidmet S. — Dr. Sci., professor, Head of the department of organic chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732)208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Potapov Andrey Yu. — senior researcher, Voronezh State University; tel.: (910)3464169; e-mail: pistones@mail.ru