

С.Д. ФАЗЫЛОВ¹, О.А. НУРКЕНОВ¹, М.Ж. ЖУРИНОВ²,
И.С. ТОЛЕПБЕК¹, А.Е. АРИНОВА¹, А.Н. ЖАКУПОВА¹

(¹Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда;

²Институт органического катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского, г. Алматы)

СИНТЕЗ НОВЫХ СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ) 6-МЕТИЛ –2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТETРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

Аннотация

В статье приведены данные по синтезу некоторых стирилпроизводных 4-арил-3,4-дигидропирамидин-2-тионов. Была изучена трехкомпонентная конденсация тиомочевины, ацетоуксусного эфира и анилового альдегида по реакции Биджинелли с образованием 4-(4-метоксифенил) 6-метил -2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропирамидин 5- карбоксилата. Дальнейшее взаимодействие последнего с ароматическими альдегидами приводит к образованию соответствующих стирильных производных. Изучено влияние функциональных заместителей бензольного кольца ароматического альдегида на характер протекания реакции.

Ключевые слова: пирамидинтионы, 4-метоксибензальдегид, о-хлорбензальдегид, п-нитробензальдегид, пиридин.

Түрек сөздер: пирамидинтиондар, 4-метоксибензальдегид, о-хлорбензальдегид, п-нитробензальдегид, пиридин.

Keywords: pyrimidintiones, 4-metoksibenzaldegid, o-hlorbenzaldegid, p-nitrobenzole aldehyde, pyridine.

Многокомпонентные реакции являются современным методом получения биологически активных соединений. Одним из примеров таких реакций является известная реакция построения пирамидинового цикла - реакция Биджинелли [1-3]. Продукты реакции Биджинелли привлекают внимание исследователей как класс органических веществ с широким спектром биологической активности и как высокоэффективные ключевые соединения для модификации уже существующих биологически активных матриц.

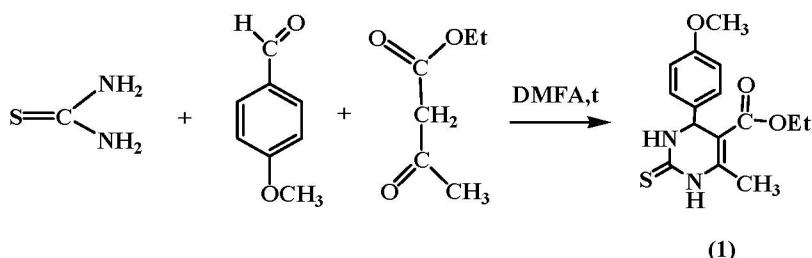
Среди веществ данного класса найдены вещества, проявляющие противовоспалительную [4,5], анальгетическую [6], антифунгальную [7], противомикробную [8], антибактериальную [9] и др. виды активности, выделен новый класс соединений - блокаторов кальциевых каналов в медицине [10].

Продукты реакции Биджинелли, в частности, гидрированные замещенные пиридин-2-оны(-тионы), привлекают внимание многих исследователей не только как гетероциклический класс органических веществ с довольно широким спектром биологической активности, но и как высокоэффективные ключевые соединения в молекулярном дизайне многих природных и синтетических соединений.

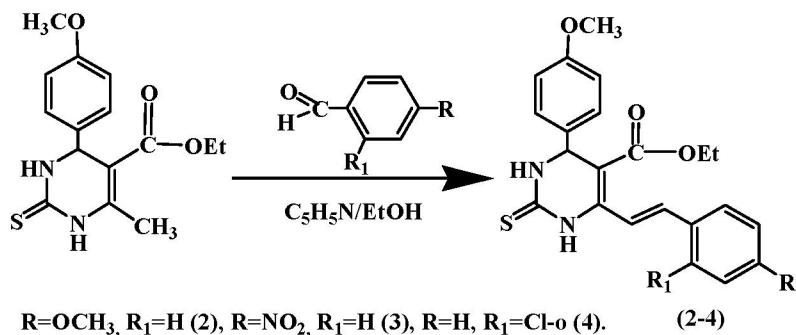
Одним из таких интересных соединений являются 3,4-дигидропиридин-2-оны(-тионы), получаемые трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли [1-3].

Структура 4-арил-3,4-дигидропиридин-2-тиона представляет (1) интерес для изучения реакционной способности молекулы и получения новых производных, т.к. атомы водорода CH_3 группы в 6-положении молекулы (1) должны обладать достаточной подвижностью к реакциям конденсации. В связи с этим представляло интерес изучение синтеза и строения новых стирилпроизводных 3,4-дигидропиридин-2-тионов (2-4).

С учетом вышесказанного, нами по известной методике была проведена трехкомпонентная конденсация тиомочевины, ацетоуксусного эфира и 4-метоксибензальдегида по реакции Биджинелли в условиях конвекционного нагрева в среде ДМФА и с хорошим выходом был получен 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбокси-лат (1) для дальнейшего исследования.

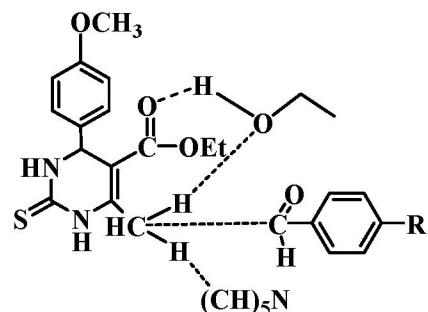


Синтез новых стирилпроизводных 3,4-дигидропиридин-2-тиона был осуществлен конденсацией 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилата (1) со следующими ароматическими альдегидами: 4-метоксибензальдегид, *o*-хлорбензальдегид и *n*-нитробензальдегидами. Реакции проводились в среде этилового спирта в присутствии катализического количества пиридина.

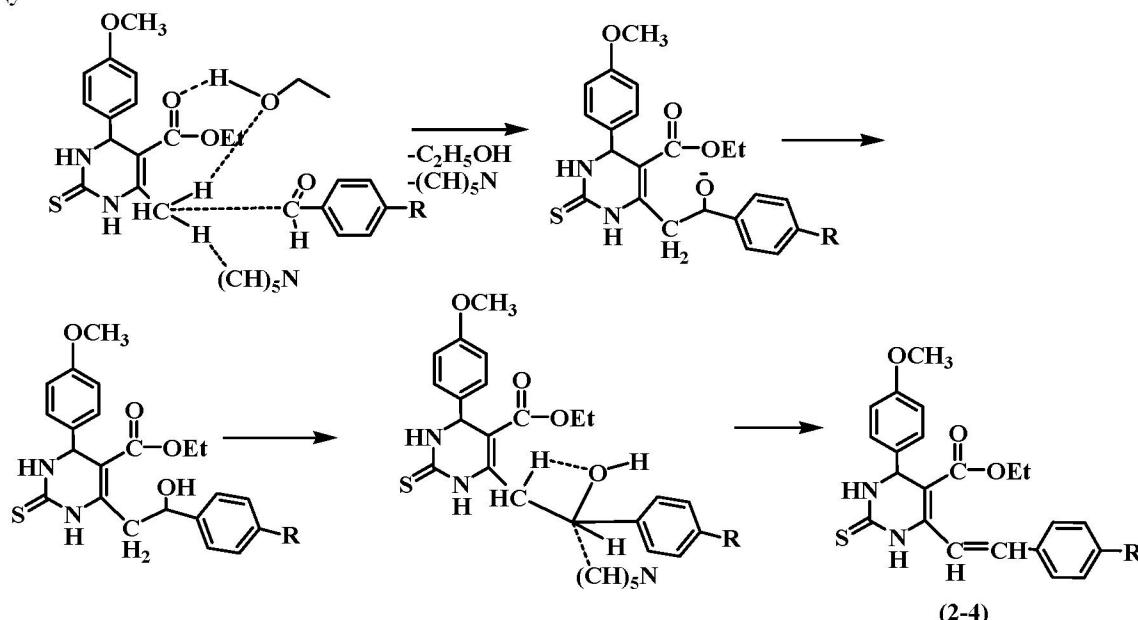


В результате проведенных экспериментов нами были получены три новых стирилпроизводных - 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилатов (2-4).

Образование продуктов (2-4) можно иллюстрировать протеканием следующих процессов. Этиловый спирт в растворе ассоциирует с атомом кислорода карбонильной группы и с водородом метильной группы с образованием шестичленной структуры. В результате взаимодействия пиридинтиона с этиловым спиртом происходит увеличение отрицательного заряда на С2 углеродном атоме. На второй стадии оставшийся протон метиленовой группы ассоциирует с молекулой пиридина и одновременно к атому углерода подходит электрофильтный атом углерода карбонильной группы молекулы альдегида. Присутствие пиридина способствует протеканию реакции конденсации, поскольку влияет на поляризацию связи $\text{C}=\text{H} \dots (\text{CH})_5\text{N}$, при этом существенно увеличивается отрицательный заряд на углероде метильной группы и положительный заряд углерода карбонильной группы альдегида, что несомненно способствует электрофильтной атаке молекулы ароматического альдегида нуклеофильного центра пиридинтиона.



Затем переходное состояние трансформируется в анион с отрицательным зарядом на атоме кислорода, который под действием среды образует альдоль. Далее под действием пиридина образуется переходное состояние, которое впоследствии приводит к получению конечного продукта.



Экспериментальные данные показали, что электроноакцепторные заместители (NO_2 , Cl) в бензольном кольце ароматических альдегидов способствуют протеканию реакции, повышая электрофильность карбонильной группы, поэтому конденсация 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата с такими альдегидами проходят с более высокими выходами. Электронодонорная группа (OCH_3) в анисовом альдегиде, напротив, понижает реакционную способность карбонильной группы и в значительной степени затрудняет отщепление молекулы воды, этим самым выход целевого продукта снижается.

Синтезированные стирилпроизводные 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (2-4) представляют собой белые порошки, растворимые в полярных растворителях. Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2-4) представлены в таблице.

Таблица – Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (2-4)

№ соед.	Выход, %	$T_{\text{пп.}}, ^\circ\text{C}$	R_f^1	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
2	42,6	98-101	0,57	65,28	5,88	6,82	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	65,07	5,70	6,60
3	72,8	134-136	0,5	60,23	4,97	9,83	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$	60,12	4,82	9,56
4	54,3	154-155	0,53	61,81	5,01	6,71	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	61,60	4,93	6,53

¹Примечание – Элюент – Этилацетат-гексан = 1:1.

В спектрах ЯМР¹Н стирилпроизводных 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (2-4) наблюдается отсутствие синглета метильной группы в исходном пиримидинтионе и появление дополнительных мультиплетов 6,90-7,90 м.д., присущих ароматическим и виниловым протонам стирильной группы. В ЯМР¹Н-спектре соединения (2) в области сильного поля при δ 1,12 м.д. в виде триплета резонируют протоны метильной группы этокси-группы, а метиленовые протоны этой группы прописываются в виде квартета в области δ 4,05 м.д. (рисунок 1). В области 4,72 и 4,88 м.д. прописываются два интенсивных синглета, характерные для двух метокси-групп ароматических колец. Ароматические α и β протоны двух фенильных колец выписываются в области 6,90 и 7,13 м.д. в виде двух дублетов соответственно. Сигнал протона С(4)-Н находится в области 5,12 м.д. в виде дублета. В области слабого поля при 7,86 и 7,88 м.д. резонируют винильные протоны в виде двух дублетов. Протоны N(1)-Н и N(3)-Н выписываются при 10,35 и 9,56 м.д. соответственно в виде двух синглетов.

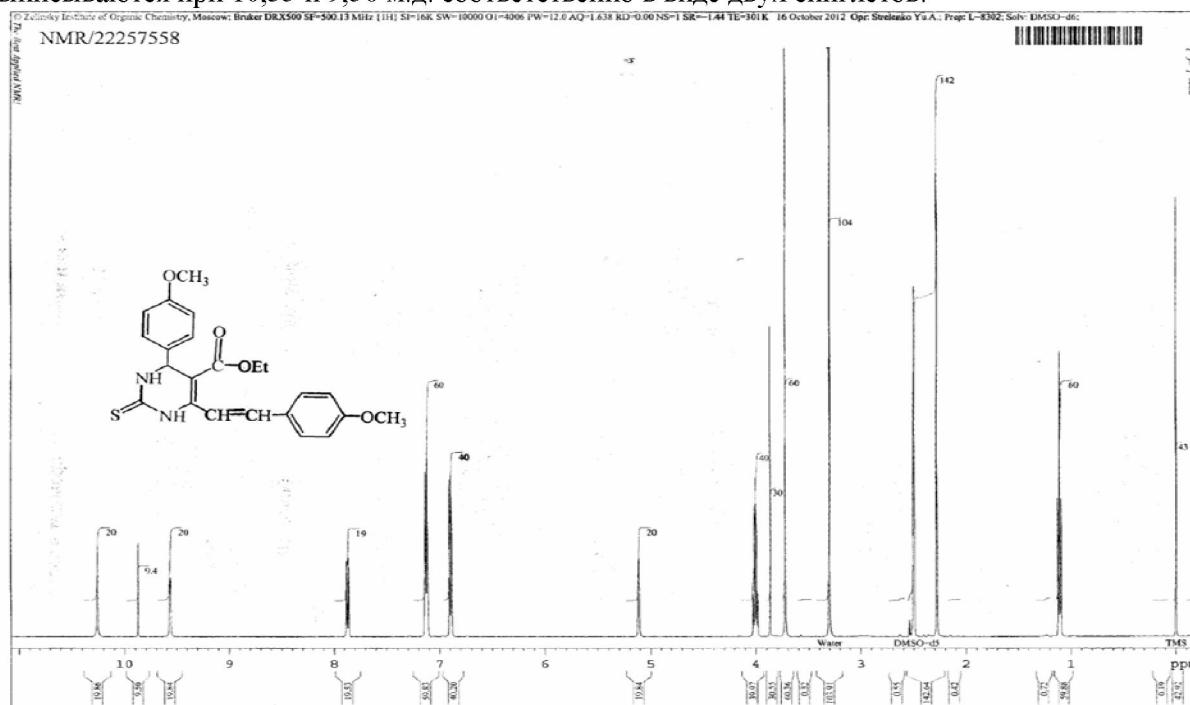


Рисунок 1 – Спектр ЯМР¹Н Спектр ЯМР¹Н этилового эфира 4-(4-метоксифенил)-6-(4-метокси-фенил) винил-3,4-дигидропиримидин-(1Н)-2-тиона (2)

Таким образом, конденсация ароматических альдегидов с 3,4-дигидропиримидин-2-тионом протекает с образованием новых стирилпроизводных, состав и строение которых доказаны элементным анализом и ЯМР¹Н-спектроскопией.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹Н записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворах CDCl₃, DMSO-d₆ относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений ±0,05 м.д.). Температура плавления определена на приборе "Boetius" (погрешность измерений ±0,1°C). ТСХ анализ выполнен на пластинках "Silufol UV-254" и «Sorbfil», проявление парами йода.

4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (1). Смесь 6,8 г (0,05 моль) анилового альдегида, 6,5 г (0,05 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 4,5 г (0,06 моль) тиомочевины в 10 мл абсолютного ДМФА кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждают и выливают в стакан с ледяной водой. Выпавший осадок растирают под водой, отфильтровывают, высушивают и далее очищают перекристаллизацией из ИПС-ацетонитрил (1:1). Выход продукта 6,1 г (40%) с t_{пл}=159-160°C.

Этил 4-(4-метоксифенил)-6-(4-метоксистирил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тет- гидропиримидин - 5-карбоксилат (2). 0,5 г (0,0016 моль) 4-(4-метокси-фенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (1) растворяют в горячем этаноле, к нему приливают 0,21 г (0,0016 моль) анилового альдегида. К смеси добавляют несколько капель пиридина и кипятят 7-8 часов с обратным холодильником. Ход реакции контролировали по ТСХ (тонкослойная хроматография). После охлаждения стали выпадать кристаллы. Выпавшие кристаллы фильтруют и сушат. Выход 0,52г (42,6%), $t_{\text{пл}}=98\text{-}101^{\circ}\text{C}$. Вычислено, %: C 65.07; H 5.70; N 6.60. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Найдено, %: C 65.28; H 5.88; N 6.82.

Этил 4-(4-метоксифенил)-6-(4-нитrostирил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетра- гидропиримидин-5-карбоксилат (3) был получен аналогично (2). Выход 0,38 г (72,8%), $t_{\text{пл}}=134\text{-}136^{\circ}\text{C}$. Вычислено, %: C 60.12; H 4.82; N 9.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Найдено, %: C 60.23; H 4.97; N 9.83.

6-(2-хлоростирил)-4(4-метоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро- пиримидин-5-карбоксилат (4) был получен аналогично соединению (2) и (3). Выход 0,29 г (54,3%), $t_{\text{пл}}=154\text{-}155^{\circ}\text{C}$. Вычислено, %: C 61.60; H 4.93; N 6.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Найдено, % C 61.81; H 5.01; N 6.71.

ЛИТЕРАТУРА

1 Wipf P., Cunningham V. A solid phase protocol of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry // Tetrahedron Lett. – 1995. – № 36. –P. 7819.

2 Gupta R., Gupta A.K., Paul S., Kachroo P.L. Synthesis of 3,4-dihidropyrimidin-2(1H)-ones // Ind. Journal of Chem. Sect. B. – 1995. – № 34. – P. 151.

3 Вдовина С.В., Мамедов В.А. Новые возможности классической реакции Биджинелли // Успехи химии. – 2008. - Т. 77, вып. 12. - С. 1091 -1128.

4 Tozkoparan B., Ertan M., Kelicen P. and Demirdamar R., "Synthesis and anti-inflammatory activities of some thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives", Il Farmaco, 54, 588 (1999).

5 Bahekar S. S. and Shinde D. B., "Synthesis and anti-inflammatory activity of some [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-acetic acid derivatives", Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 1733 (2004).

6 Bozsing D., Sohar P., Gigler G. and Kovacs G., "Synthesis and pharmacological study of new 3,4-dihydro-2H,6Hpyrimido-[2,1-b][1,3]thiazines", Eur. J. Med. Chem., 31, 663 (1996).

7 Ghorab M. M., Mohamed Y. A., Mohamed S. A. and Ammar Y. A., "Synthesis and radiation stability of novel thiazolopyrimidines with expected antifungal activity", Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 108, 249 (1996), Chem. Abs. 125, 195563 (1996).

8 Foroughifar N., Sharizadeh S. M., Khaledi A. M., Khasnavi E. and Masoudnia M., "Synthesis, characterization, and microbial activity of some 4-aryl-6-methyl-2- thioxo(or oxo)-1,2,3,4- tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid derivatives", Ultra Scientist of Phys. Sciences, 12, 277 (2000), through Chem. Abs. 135, 242198 (2001).

9 Foroughifar N., Mobinikhaledi A., Sharizadeh S.M. and Masoudnia M., "A convenient synthesis by microwave assisted high-speed and antibacterial activity of ethyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo(or thioxo)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives without solvent", Asian J. Chem., 14, 782 (2002).

10 Grover G.J., Dzwonczyk S., McMullin D.M., Normandin C.S., Moreland S.J. Pharmacologic Profile of the Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers SQ 32,547 and SQ 32,946 // Journal Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – № 26. – P. 289.

REFERENCES

- 1 Wipf P., Cunningham V. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36. 7819 (in Engl.).
- 2 Gupta R., Gupta A.K., Paul S., Kachroo P.L. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **1995**, 34, 151 (in Engl.).
- 3 Vdovina S.V., Mamedov V.A. *Uspehi himii*, **2008**, Т. 77, вып. 12, 1091 -1128 (in Russ.).
- 4 Tozkoparan B., Ertan M., Kelicen P. and Demirdamar R.. *Il Farmaco*, **1999**, 54, 588 (in Engl.)
- 5 Bahekar S. S. and Shinde D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (**2004**),14, 1733 (in Engl.).
- 6 Bozsing D., Sohar P., Gigler G. and Kovacs G., *Eur. J. Med. Chem.*, (**1996**), 31, 663 (in Engl.).
- 7 Ghorab M. M., Mohamed Y. A., Mohamed S. A. and Ammar Y. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, (**1996**), 108, 249, *Chem. Abs.* (**1996**), 125, 195563 (in Engl.).
- 8 Foroughifar N., Sharizadeh S. M., Khaledi A. M., Khasnavi E. and Masoudnia M., *Ultra Scientist of Phys. Sciences*, (**2000**), 12, 277 through *Chem. Abs.* (**2001**), 135, 242198 (in Engl.).
- 9 Foroughifar N., Mobinikhaledi A., Sharizadeh S. M. and Masoudnia M. *Asian J. Chem.*, (**2002**), 14, 782 (in Engl.).
- 10 Grover G.J., Dzwonczyk S., McMullin D.M., Normandin C.S., Moreland S.J. *Journal Cardiovasc. Pharmacol.*, **1995**, 26, 289 (in Engl.).

Резюме

С.Д. Фазылов, О.А. Нуркенов, М.Ж. Жұрынов, И.С. Төлепбек, А.Е. Арынова, А.Н. Жакупова

4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ) 6-МЕТИЛ – 2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТТАРДЫҢ ЖАҢА СТИРИЛТУЫНДЫЛАРЫНЫң СИНТЕЗІ

Макалада 4-арил-3,4-дигидропириимидин-2-тиондардың кейбір стирил туындыларының синтезі көрсетілген. Биджинелли реакциясы бойынша 4-(4-метоксифенил) 6-метил -2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин 5- карбоксилат түзілетін тиомочевина, ацетосіркесулы эфир және аниш альдегидінің үш компонентті конденсациясы зерттелген. Соңғы заттың хош істі альдегидтермен әрекеттесуі өздеріне тән стирилді туындыларының түзілуіне экследі. Реакцияның жүру қабілетінде хош істі альдегидтердің бензол сақинасындағы функционалды орынбасуышларының әсері зерттелді.

Тірек сөздер: пириимидинтиондар, 4-метоксибензальдегид, о-хлорбензальдегид, п-нитробензальдегид, пиридин.

Summary

S.D. Fazylov, O.A. Nurkenov, M.Zh. Zhurinov, I.S. Tolepbek, A.E. Arinova, A.N. Zhakupova

SYNTHESIS NEW STIRILDERIVATES 4-(4-METHOXYPHENIL) 6-METHYL – 2 - TIOXO - 1,2,3,4 - TETRAHIDROPIRIMIDINE- 5-KARBOXILAT

In clause data on synthesis of the some people stiril derivates are cited 4-aryl-3, 4-dihydrapirimidine-2-tiones. Ternary condensation of thiourea, ethyl-acetoacetate and p-methoxybenzaldehyde on reaction Bidzhinelli with formation 4 (4-methoxyphenil) has been studied 6-methyl-2-tioxo -1,2,3,4-tetrahidropirimidine-5 karboxilat. The further interaction of the last with aromatic aldehydes result ins to formation corresponding the sterile derivants. Influence of functional deputies a benzene ring of aromatic aldehyde on nature of course of reaction is studied.

Keywords: pyrimidintones, 4-metoksibenzaldegid, o-hlorbenzaldegid, p-nitrobenzole aldehyde, pyridine.