

УДК 547.702

СИНТЕЗ ЗАМЩЕНИХ ТЕТРАГІДРОПРИМІДИНОНІВ З АРИЛФУРАНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

О. Лесюк*, В. Карп'як, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: oleksandra.mulyak@lnu.edu.ua*

Трикомпонентною циклоконденсацією 5-арилфурфуролів з ацетоацетанлідом, сечовиною чи тіосечовиною одержано ряд похідних 1,2,3,4-тетрагідропіримін-2-онів(тіонів) з арилфурановим фрагментом. Проведено ацетилювання деяких із одержаних похідних 1,2,3,4-тетрагідропіримін-2-онів(тіонів). Ацетилювання відбувається за участю обох атомів азоту піримідинового циклу.

Ключові слова: 5-арилфурфуроли, ацетоацетанлід, сечовина, тіосечовина, тетрагідропіримін-2-они, трикомпонентна реакція, ацетилювання.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6401.265>

1. Вступ

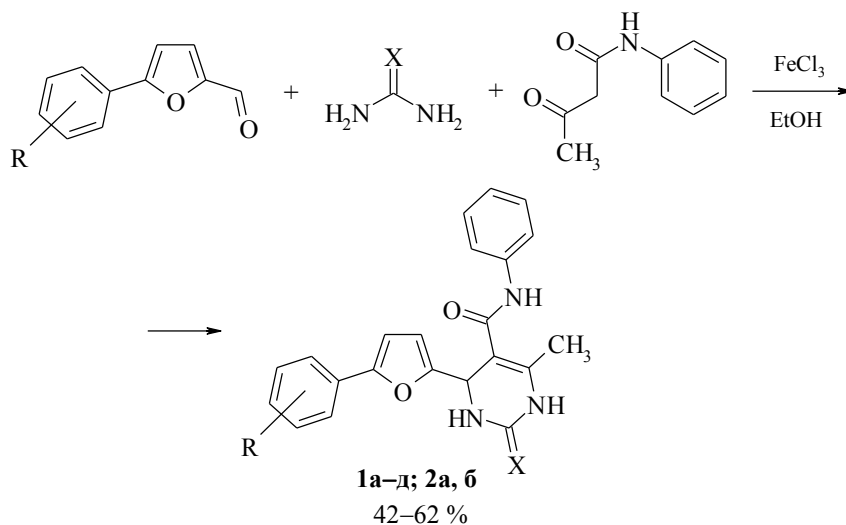
Відомо, що більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент. Важливим у цьому сенсі класом сполук є похідні арилфуранів. Деякі з них уже використовують як лікарські засоби, тому й синтез нових речовин, що містять арилфуранільний фрагмент, є актуальним завданням [1, 2].

Важливим інструментом сучасного органічного синтезу є нові сфери застосування відомих синтетичних методів, особливо якщо вони ґрунтуються на застосуванні доступних вихідних сполук та є мультикомпонентними реакціями чи можуть бути використані у багатостадійних схемах конструювання практично корисних речовин. До таких методів належить реакція Біджинеллі [3]. Цей метод і зараз успішно застосовують для синтезу широкого спектра біологічно активних похідних піримідину. Зокрема, похідні 3,4-дигідропіримідин-2-онів характеризуються широким спектром біологічної активності, а тетрагідропіримідин-2-они використовують як терапевтичні засоби, що мають протівірусну, протипухлинну, гіпотензивну, снодійну та інші види дії [4, 5].

Викликає інтерес поєднання в одній молекулі різних фармакофорних гетероциклічних фрагментів – тетрагідропіримідину та фурану. Тому метою нашої праці є дослідження 5-арилфурфуролів у трикомпонентній циклоконденсації з сечовиною, тіосечовиною та ацетоацетанлідом, яка веде до одержання сполук, що містять зазначені фармакофори.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Досліджуючи трикомпонентну циклоконденсацію за участю 5-арилфурфуролів, ацетоацетаніліду та сечовини (тіосечовини), ми з'ясували, що взаємодія між цими реагентами відбувається за умов нагрівання реакційної суміші впродовж 2 год у середовищі етанолу. Як каталізатор використовували хлорид заліза(III). Продуктами реакцій, відповідно, були похідні 1,2,3,4-тетрагідропіримін-2-онів **1а–д** та 1,2,3,4-тетрагідропіримін-2-тіонів **2а, б**:



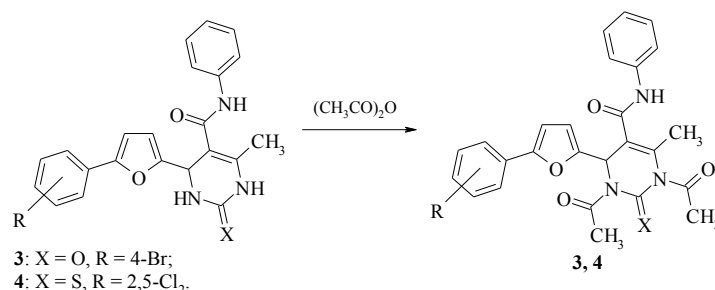
1: X = O, R = 3-NO₂ (**а**), 2,5-Cl₂ (**б**), 4-Br (**в**), 2-Cl (**г**), 2-CF₃ (**д**);

2: X = S, R = 3-NO₂ (**а**), 2,5-Cl₂ (**б**).

Варто зауважити, що реакції з тіосечовиною супроводжуються більшим смолоутворенням та відбуваються з меншими виходами продукту циклізації (42–44 %).

Наявність у цих сполуках двох NH-груп може зумовлювати їхнє слабе проникнення через стінки мембран клітин живих організмів унаслідок утворення водневих зв'язків. Ацилювання або алкілювання структури мало б полегшити їхнє проникнення усередину клітин організмів. Тому деякі з одержаних сполук ми досліджували в реакції ацетилювання.

Ацетилювання проводили за умов кип'ятіння феніламідів 6-метил-4-[5-(4-бромфеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової (**1в**) та 6-метил-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової (**2б**) кислот в оцтовому ангідриді:



Ацетилювання відбувається за участю обидвох атомів азоту піримідинового кільця, завдяки чому одержували сполуки **3** і **4**.

Перебіг реакцій контролювали хроматографічно. Індивідуальність отриманих сполук доводили методом ТШХ (елюент бензен–ацетон, об'ємне співвідношення 5:1).

Будову одержаних сполук підтверджували спектрами ЯМР ¹H та елементним аналізом.

3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення наведено стосовно сигналу залишкових протонів розчинника (ДМСО, 2,50 м. ч.).

5-Арилфурфуроли одержували за методиками, описаними у праці [6].

Загальна методика одержання сполук (1а–д, 2а, б). Суміш 0,005 моль 5-арилфурфуролу, 0,89 г (0,005 моль) ацетоацетаніліду, 0,005 моль сечовини (тіосечовини), 20 мл етанолу і 0,14 г FeCl₃·6H₂O нагрівали впродовж 2 год до розчинення реагентів. Після охолодження утворений осад відфільтрували, промивали водою, етанолом і перекристалізували з етанолу або суміші етанолу з ДМФА.

Одержання сполук (3, 4). Нагрівали 0,001 моль сполуки **1в** або **2б** у середовищі 15 мл оцтового ангідриду впродовж 20 хв. Суміш охолоджували і додавали 20 мл води. Утворений осад відфільтрували, промивали водою, етанолом і перекристалізували з етанолу.

Феніламід 6-метил-4-[5-(3-нітрофеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (1а). Вихід 54 %. Т. пл. 245 °С (етанол – ДМФА). Знайдено, %: С 63,04; Н 4,49; N 13,27. C₂₂H₁₈N₄O₅. Обчислено, %: С 63,15; Н 4,34; N 13,39.

Феніламід 6-метил-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (1б). Вихід 50 %. Т. пл. 234 °С (етанол – ДМФА). Знайдено, %: С 59,88; Н 3,96; N 9,37. C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₃. Обчислено, %: С 59,74; Н 3,87; N 9,50.

Феніламід 6-метил-4-[5-(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (1в). Вихід 58 %. Т. пл. 270 °С (етанол – ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. ч., ДМСО-*d*₆): 9,62 с (1H, NH); 8,82 с (1H, NH); 7,96 с (1H, NH); 7,79–7,50 м (6H, Ar); 7,26 т (2H, C₆H₄); 7,03 т (1H, C₆H₅); 6,90 д (1H, фуран); 6,32 д (1H, фуран); 5,51 с (1H, CH); 2,08 с (3H, CH₃). Знайдено, %: С 58,30; Н 3,92; N 9,19. C₂₂H₁₈BrN₃O₃. Обчислено, %: С 58,42; Н 4,01; N 9,29.

Феніламід 6-метил-4-[5-(2-хлорофеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (1г). Вихід 62 %. Т. пл. 205 °С (етанол). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м. ч., ДМСО-*d*₆): 9,65 с (1Н, NH); 8,84 с (1Н, NH); 7,74 с (1Н, NH); 7,72–7,25 м (8Н, Ar); 7,06–7,01 м (2Н, Ar+фуран); 6,38 д (1Н, фуран); 5,54 д (1Н, СН); 2,08 с (3Н, СН₃). Знайдено, %: С 64,92; Н 4,33; N 10,43. C₂₂H₁₈ClN₃O₃. Обчислено, %: С 64,79; Н 4,45; N 10,30.

Феніламід 6-метил-4-[5-(2-трифлорометилфеніл)фуран-2-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (1д). Вихід 48 %. Т. пл. 171 °С (етанол). Знайдено, %: С 62,45; Н 4,23; N 9,44. C₂₃H₁₈F₃N₃O₃. Обчислено, %: С 62,58; Н 4,11; N 9,52.

Феніламід 6-метил-4-[5-(3-нітрофеніл)фуран-2-іл]-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (2а). Вихід 42 %. Т. пл. 193 °С (етанол). Знайдено, %: С 60,97; Н 4,08; N 12,79. C₂₂H₁₈N₄O₄S. Обчислено, %: С 60,82; Н 4,18; N 12,90.

Феніламід 6-метил-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (2б). Вихід 44 %. Т. пл. 178 °С (етанол). Знайдено, %: С 57,78; Н 3,61; N 9,30. C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₂S. Обчислено, %: С 57,65; Н 3,74; N 9,17.

Феніламід 1,3-діацетил-4-[5-(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (3). Вихід 56 %. Т. пл. 284 °С (етанол). Знайдено, %: С 58,31; Н 4,06; N 7,97. C₂₆H₂₂BrN₃O₅. Обчислено, %: С 58,22; Н 4,13; N 7,83.

Феніламід 1,3-діацетил-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-6-метил-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (4). Вихід 67 %. Т. пл. 252 °С (етанол). Знайдено, %: С 57,70; Н 4,01; N 7,66. C₂₆H₂₁Cl₂N₃O₄S. Обчислено, %: С 57,57; Н 3,90; N 7,75.

5. Подяка

Робота підтримана Міністерством освіти і науки України.

- Holla B. S., Akberali P. M., Shivananda M. K. Studies on arylfuran derivatives: Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-Δ²-pyrazolines// *Farmaco*. 2000. Vol. 55, No. 4. P. 256–263. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00030-6](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00030-6)
- Lee S., Yi K. Y., Hwang S. K., Lee B. H., Yoo S.-E., Lee K. (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48, No. 8. P. 2882–2891. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm0492305>
- Vakhula A. R., Horak Y. I., Lytvyn R. Z., Lesyuk A. I., Kinzhybalov V., Zubkov F. I., Obushak M. D. 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54, No. 5. P. 545–549. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2301-3>
- Jeddi B., Saberi S., Menéndez J. C., Sepehri S. Synthesis and biological evaluation of tetrahydropyrimidine and dihydropyridine derivatives against *Leishmania major* // *Acta Parasit.* 2022. Vol. 67, No. 3. P. 255–266. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00457-6>

5. Fujimoto T., Imaeda Y., Konishi N., Hiroe K., Kawamura M., Textor G. P., Aertgeerts K., Kubo K. Discovery of a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative (ТАК-442) as a potent, selective, and orally active factor Xa inhibitor // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, No. 9. P. 3517–3531. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm901699j>
6. Obushak N. D., Lesyuk A. I., Ganushchak N. I., Mel'nik G. M., Zavalii P. Yu. Catalytic arylation of furfural by arenediazonium salts // Zh. Org. Khim. 1986. Vol. 22, No. 11. P. 2331–2336; engl. P. 2093–2097; ChemInform. 1987. Vol. 18, No. 15. P. 83. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.198715186>

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRIMIDINONES CONTAINING ARYLFURAN MOIETY

O. Lesyuk*, V. Karpyak, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: oleksandra.mulyak@lnu.edu.ua*

Investigating the three-component cyclocondensation involving 5-arylfurfurals, acetoacetanilide, and urea or thiourea, we found out that the interaction between these reagents occurs under the conditions of heating the reaction mixture for 2 h in an ethanol environment. Ferrum(III) chloride was used as a catalyst. The products of the reactions were phenylamides of 6-methyl-2-oxo-4-(5-arylfuran-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acids **1** and 6-methyl-2-thioxo-4-(5-arylfuran-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acids **2** respectively.

It should be noted that reactions with thiourea are accompanied by greater resin formation and occur with lower yields of the cyclization product (42–44 %).

We studied some of the obtained compounds in the acetylation reaction. Acetylation was carried out under boiling conditions of phenylamides of 6-methyl-4-[5-(4-bromophenyl)furan-2-yl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid and 6-methyl-4-[5-(2,5-dichlorophenyl)furan-2-yl]-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid in acetic anhydride. Acetylation occurs with the participation of both nitrogen atoms of the pyrimidine ring.

The course of the reactions was monitored chromatographically. The individuality of the obtained compounds was proved by the TLC method (eluent benzene–acetone, volume ratio 5:1).

The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H NMR spectra and elemental analysis.

¹H NMR spectra were recorded on a Bruker device with an operating frequency of 400 MHz, the solvent was DMSO-*d*₆. The chemical shifts are given relative to the signal of the residual protons of the solvent (DMSO, 2.50 ppm).

General method of obtaining compounds **1** and **2**. A mixture of 0.005 mol of 5-arylfurfural, 0.89 g (0.005 mol) of acetoacetanilide, 0.005 mol of urea (or thiourea), 20 ml of ethanol, and 0.14 g of FeCl₃·6H₂O was heated for 2 h until the reagents dissolved. After cooling, the formed precipitate was filtered, washed with water, ethanol and recrystallized from ethanol or a mixture of ethanol and DMF.

Acetylation of compounds **1** and **2**. 0.001 mol of compound **1** or **2** was heated in 15 ml of acetic anhydride for 20 min. The mixture was cooled and 20 ml of water was added. The formed precipitate was filtered, washed with water, ethanol and recrystallized from ethanol.

Keywords: 5-arylfurfurals, acetoacetanilide, urea, thiourea, tetrahydropyrimidin-2-ones, three-component reaction, acetylation.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2022
Прийнята до друку 17.05.2023