

## Синтез 5-спіро-2,4,6-тригідроксипіримідинів. Конденсація циклічних похідних маленового естеру з карбамідом або його похідними

*Н.І. Кобижча, В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашиковський*

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
Україна, 02094 Київ, Харківське шосе, 50; тел. (044) 559-70-60*

На основі літературних даних (огляд) проаналізовано основні методи одержання циклічних похідних маленового естеру, які є вихідними речовинами для одержання спіроциклічних похідних 2,4,6-тригідроксипіримідинів, відомих своєю різноманітною біологічною активністю.

Важливе місце в хімії азотовмісних гетероциклів займають похідні піримідину. Такі шестичленні азотовмісні гетероцикли входять до складу молекул нуклеїнових кислот, деяких вітамінів, коферментів, алкалоїдів [1, 2] та багатьох синтетичних лікарських засобів [38]. Серед цих сполук доволі поширені 2,4,6-триоксогексагідропіримідини [9–11]. На сьогодні відомо чимало різних сполук цього класу, частину з яких успішно використовують у медицині. Ще на початку 20 ст. встановлено, що активність похідних 2,4,6-тригідроксипіримідинів залежить від наявності та будови замісників, які розташовані в 5-му положенні піримідинтрионового кільця. Тому основні зусилля вчених були спрямовані саме на пошуки способів синтезу різних 5,5-дизаміщених сполук цього класу та вивчення їх біологічної дії. В результаті досліджень отримано низку лікарських засобів із снодійними [12], протизапальними [13], антисклеротичними [14] та іншими корисними фармакологічними властивостями [15].

Крім того, дослідники знайшли деякі емпіричні залежності між будовою замісників і біологічною активністю 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів [16–24]. Зокрема, встановлено, що на снодійну активність впливає гідрофобність речовини, її стійкість до гідролізу та окиснення в організмі [18].

Умови утворення триоксопіримідинового циклу поділяють на два типи [25]:

1. Конденсація карбаміду або його похідних із маленовими [26], ціанооцтовими естерами [27], амідами

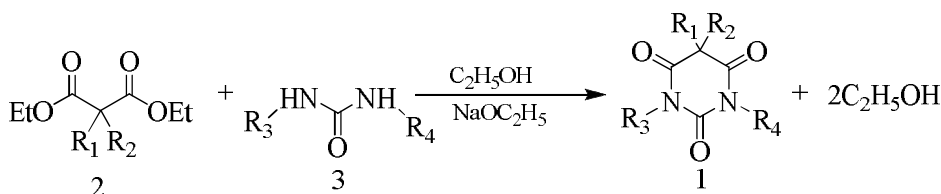
маленових кислот [28] в присутності алкоголятів лужних металів [26–38].

2. Конденсація карбаміду або його похідних із маленовою кислотою [39–43], малонілхлоридом [44–49] або їхніми похідними в кислому (чи нейтральному) середовищі.

Найпоширенішим методом отримання 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів (1) з маленових естерів (2) і карбаміду (3) або її похідних є конденсація в присутності алкоголятів лужних металів [26] (схема 1). Цю реакцію проводять в абсолютному етанолі з еквівалентними кількостями алкоголятів лужних або лужноземельних металів [26–28]. Перевагами методу є доступність вихідних речовин [29], високі виходи цільових продуктів (70–98 %) і ступінь їх чистоти.

Замість карбаміду (3) іноді використовують гуанідін (4) [30–32] або диціандіамід (5) [33] (схема 2). При цьому утворюються сполуки (6, 7), які гідролізують до відповідних піримідинових похідних (1). Часто (особливо для отримання похідних з  $\alpha$ -розгалудженими замісниками) цей метод забезпечує кращі виходи продуктів [34]. Реакції проводять у спирті [33], толуолі [35] або без розчинників [36, 37] з виходами понад 60 %. Цим способом отримують низку фармакологічних засобів [18].

Однак іноді конденсація в присутності алкоголятів лужних металів не дає бажаних результатів, особливо для  $N,N'$ -дизаміщених сечовин [38]. У таких випадках синтез потрібно проводити в кислому середовищі.



де R<sub>1</sub>–R<sub>4</sub> – H, alkyl, Ar, allyl та ін. [26–29]

Схема 1

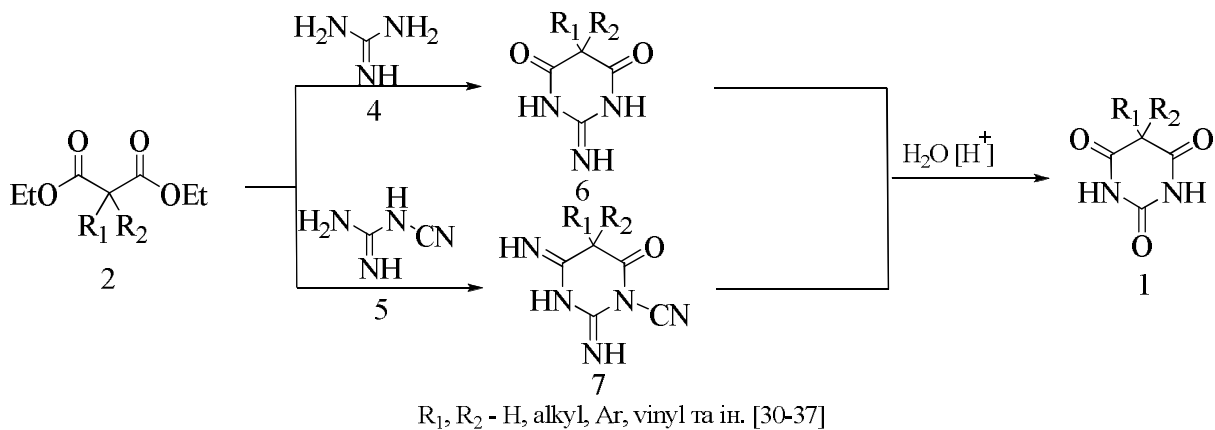


Схема 2

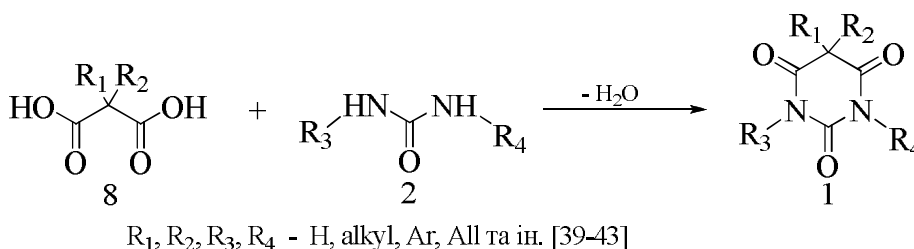


Схема 3

Конденсація в кислому середовищі була першим препаративним способом отримання 2,4,6-тригідроксипіримідинів [39] (схема 3). Конденсуючими агентами можуть бути хлороксид фосфору [40–42], оцтовий ангідрид [42], ацетилхлорид [43].

Проте, невелика термічна стійкість малонових кислот (8) (схема 3), порівняно з їхніми естерами та хлорангідрідами, істотно звужує межі застосування цього методу [44]. Заміна маленової кислоти на малонілдихлорангідрід (9) дає змогу підвищити виходи цільових продуктів і відмовитись від застосування конденсуючих агентів (схема 4).

Зазвичай синтези проводять з еквімолярними кількостями реагентів у розчинах діетилового етеру [45], толуолу [46], піридину [47], діоксану [48] або без розчинників [49]. Цим методом отримують похідні, які не можуть бути синтезовані в присутності алкогولاتів [25], наприклад 5,5-дифеніл-2,4,6-триоксогексагідропіримідин [50].

Детально методи синтезу, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів викладено в огляді [25]. Водночас, відомості про спіропохідні сполуки цього класу в оглядових працях майже відсутні і не систематизовані. Втім, спіропіримідинтріони останнім часом привертають значну увагу дослідників. Встановлено, що низький терапевтичний індекс 5,5-дизаміщених 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів можна істотно підвищити спірозаміщенням у 5-те положення триоксипіримідинового кільця [51, 52], що має велике значення при застосуванні таких речовин у лікарській практиці. Є повідомлення, що 5-спіроциклопентанові похідні тригідроксипіримідинів досить активні як снодійні засоби [52], багато спіропохідних цього класу проявляють гіпотензивний ефект [51, 53], їх використовують як релаксанти скелетних м'язів [55], вони мають знеболювальні [56], протисудомні [57], протизапальні [58–60], антибактеріальні властивості [61–63]. Деякі спіро-

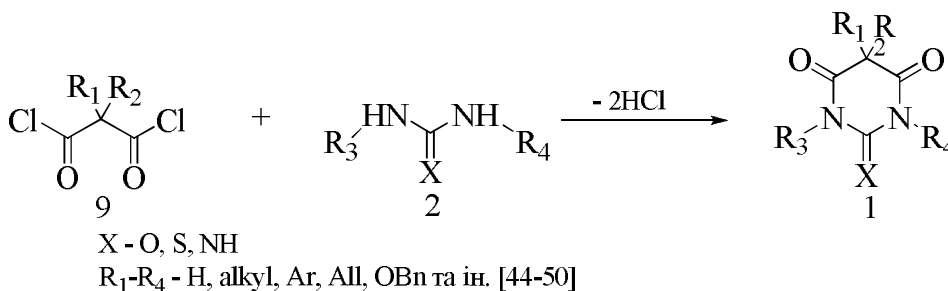


Схема 4

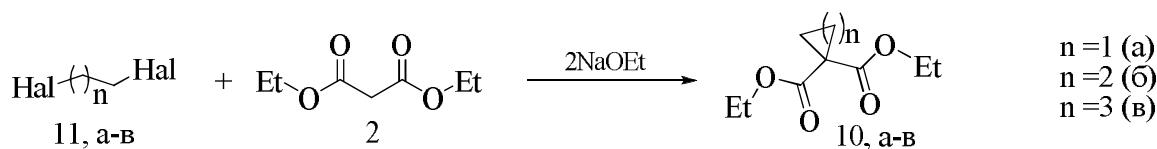


Схема 5

похідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів є інгібіторами матриксних металопротеїназ [64–68], слугують вихідними сполуками при отриманні біциклічних конденсованих піримідиноксазолів [69]. Це інтенсифікує дослідження, спрямовані на розширення низки методів отримання похідних такого типу.

Умовно шляхи отримання 5-спіро-2,4,6-триоксогексапіримідинів можна поділити на три типи:

1. Конденсація циклічних похідних малонового естеру з карбамідом або його похідними.

2. Спірофункціоналізація по атому вуглецю в 5-му положенні піримідинового кільця.

3. Отримання спіротригідроксипіримідинів з інших сполук.

У цьому огляді зацентровано увагу на отриманні 5-спіро-2,4,6-триоксогексапіримідинів із циклічних похідних малонового естеру. Цим шляхом вперше було отримано згадані сполуки, і на сьогодні він не втратив своєї актуальності.

Оскільки одним з основних способів утворення триоксопіримідинового циклу є конденсація похідних малонового естеру з сечовиною або її похідними, значну увагу дослідники приділили розробці та вдосконаленню методів синтезу циклічних похідних малонового естеру. На сьогодні розроблено низку шляхів одержання таких похідних. У цій роботі зроблено спробу систематизувати матеріал за способами отримання циклічних похідних малонового естеру як основних прекурсорів 5-спіропіримідинтріонів.

#### Реакції алкілування

Циклічні похідні малонового естеру відомі ще з 1884 р. Вперше їх (10 а–в) синтезували W. Perkin та співавт. [70–80] алкілуванням малонового естеру (2) різними диалогеналканами (11 а–в) в присутності алкоголятів натрію (схема 5).

Проте лише у 1921 р. декілька з цих сполук було вперше застосовано для отримання похідних 2,4,6-тригідроксипіримідинів нового типу – 5-спіро-2,4,6-триоксогексапіримідинів. Так, автори праць [81, 82] повідомили, що під час конденсації естерів (10 а–в) з карбамідом (3) у середовищі абсолютного етанолу в присутності еквімолярної кількості етилату натрію в

автоклаві за температури 105–108 °С утворюються спіропіримідинтріони (12 а–в) з виходом близько 70 % [81, 82] (схема 6).

Проте фармакологічну дію сполук (12 а–в) автори праць [81, 82] не досліджували. Лише у 1950 р. Swanson E.E. та співавт. [83] вивчили активність відомих на той час 5-спіро-2,4,6-тригідроксипіримідинів на щурах, кроликах і людині. Вони виявили кілька закономірностей між будовою та активністю цих спіранів. Серед основних можна назвати такі:

1. Спіропіримідинтріони без алкілування позбавлені будь-якого снодійного ефекту.

2. Моноалкілуванням аліциклічного кільця можна отримати активні сполуки, але все залежить від позиції заміщення. Наприклад, якщо алкільні групи прикріплюються до β-С атома від центрального С-атома, речовина є неактивною, а коли алкільні групи введені в α-положення відносно спірокарбонного атома, то сполуки набувають властивостей, характерних для 5,5-діалкіл-2,4,6-триоксогексапіримідинів.

3. Гіпнотична дія і знеболувальний ефект проявляється, коли в аліциклічному кільці є два замісники.

4. Чим довший бічний ланцюг, тим сильніша дія сполуки і коротший термін її дії.

Із тих пір з'явилося багато праць, в яких описано синтез саме заміщених спіропіримідинтріонів. Так, у 1952 р. реакцією Перкіна синтезовано заміщені в циклопентановому кільці похідні малонового естеру (13 а–в) [84] (схема 7), а з них – відповідні спіропіримідинтріони (14 а–в), з високою антисудомною активністю і, що дуже важливо з погляду їх практичного застосування – слабким снодійним ефектом. Цей спосіб отримання 5-спіро-2,4,6-тригідроксипіримідинів (14 а–в), що полягає в конденсації циклічних похідних естерів (13 а–в) та гуанідину (4) з подальшим кислотним гідролізом утворених 2-іміно-тригідроксипіримідинів (15 а–в), був запатентований [84].

У подальшому реакцією Перкіна було синтезовано низку різних карбо- та гетероциклічних похідних малонового естеру, з яких одержано нові спіропохідні 2,4,6-тригідроксипіримідинів. Наприклад, циклопентенмалоновий естер (16) отримано із *cis*-1,4-дихлорбу-

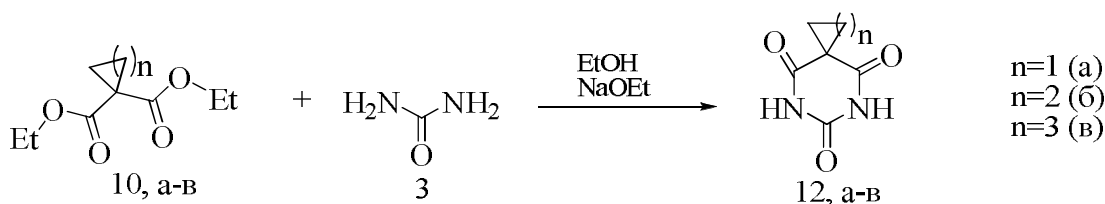


Схема 6

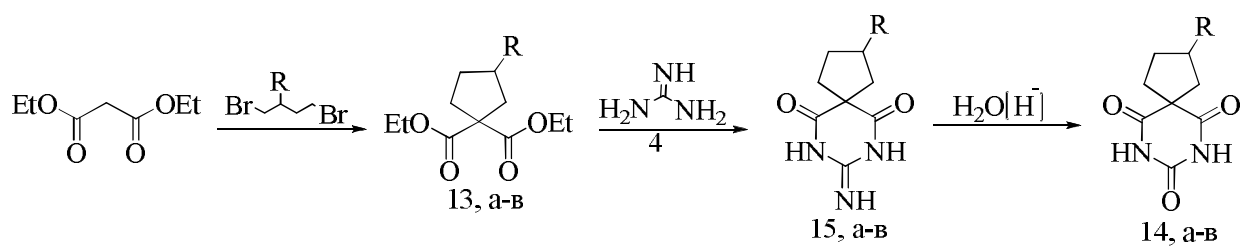


Схема 7

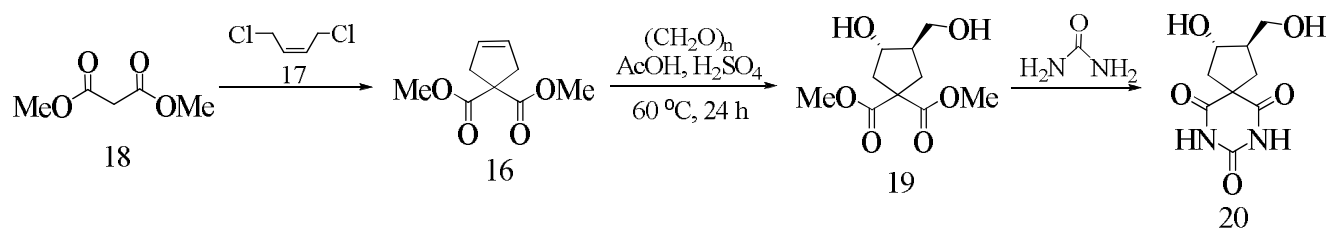


Схема 8

тену-2 (17) і диметилмалонового естеру (18) [85, 86]. Подвійний зв'язок естеру (16) був функціоналізований далі реакцією Прінса до діолу (19), а його подальша взаємодія з карбамідом привела до утворення гідроксилвмісного спіропіримідинтріону (20) (схема 8).

Реакцією Перкіна можна синтезувати і гетероциклічні похідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів. Так, алкілуванням малонового естеру дихлоретиловим етером (21) в системі  $K_2CO_3$ —ДМСО автори праці [87] у 2004 р. синтезували пірановмісну похідну малонового естеру (22). У результаті її конденсації із сечовиною в присутності етилату натрію утворилась нова спірогетероциклічна похідна 2,4,6-тригідроксипіримідину (23) з високим виходом (92 %) [87] (схема 9). Варто відмітити, що вперше синтез сполуки 23 описано в праці P.M. Daugerty "Spiro-amino barbituric acids" (Georgia Tech., 1957, – 134 р.).

Аналогічно, скориставшись піперидинзаміщеним

малоновим естером (24), автори праці [88] синтезували спіропіперидинзаміщений 2,4,6-триоксогексагідропіримідин (25) з виходом 83 % (схема 10).

Слід зазначити, що внаслідок алкілування малонового естеру (2) дибромоетаном (26) в присутності етилату натрію утворюється етил-*bis*-(діетилмалонату) (27), подальша послідовна обробка якого алкоголятом лужного металу і бромом веде до утворення циклобутантетракарбового естеру (28), конденсацією якого з карбамідом (3) у розчині етанолу при каталізі етиллатом натрію синтезовано циклобутан-*bis*-спіропіримідинтріон (29) [89] (схема 11).

#### Циклоприсднання до дієнів

В 1949 р. С. Соре та співавт. [51] запропонували інший спосіб отримання циклічних похідних малонового естеру, яким можна синтезувати заміщені в шестичленному кільці похідні малонових естерів (30 а–ж, 31 а–ж). Стратегія С. Соре полягала в проведенні кро-

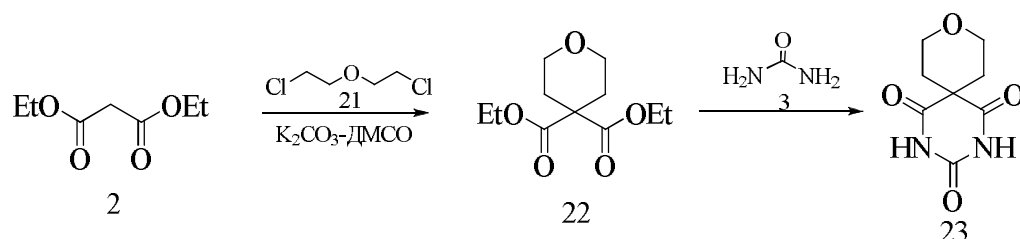


Схема 9

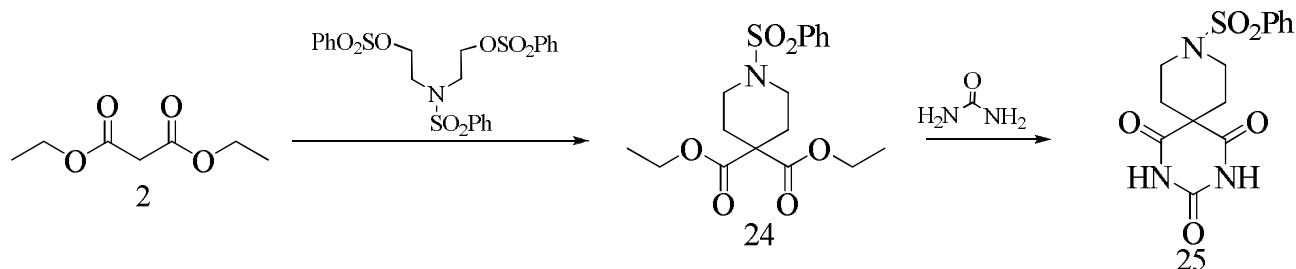


Схема 10

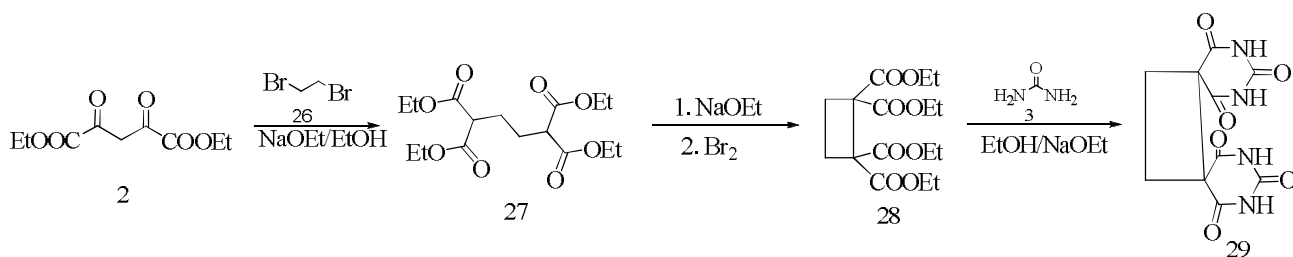


Схема 11

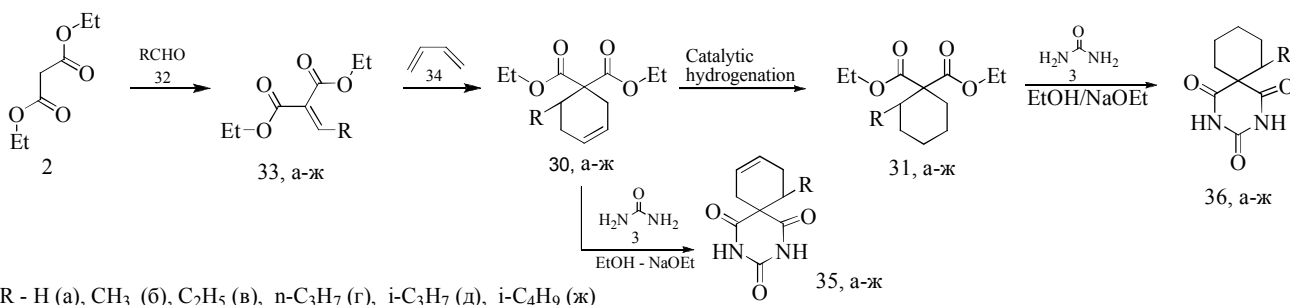


Схема 12

тонової конденсації між малоновим естером (2) та низкою альдегідів (32 а–ж) з подальшою реакцією 1,4-циклоприєднання між утвореними алкенами (33 а–ж) та бутадієном (34) (схема 12).

Каталітичним гідруванням естерів (30 а–ж) синтезовано низку нових циклогексанових похідних (31 а–ж). Взаємодією продуктів (30 а–ж) та (31 а–ж) із сечовиною (3) в присутності ізопропілату натрію отримано відповідні нові спіропіримідинтріони (35 а–ж, 36 а–ж) з виходами 30–68 % (схема 12). Фармакологічними дослідженнями цих сполук виявлено підвищення їх біологічної активності зі зростанням молекулярної маси. Найвищий терапевтичний індекс серед синтезованих сполук мають 5-спіро-2,4,6-тригідроспіримідині з *ізо*- та *н*-пропільними замісниками [51].

#### Реакції внутрішньомолекулярного алкілювання

У 1954 р. автори праці [90] запропонували стратегію отримання 2,6-дизаміщених циклогексилмалонових естерів (37 б–в), які не можна синтезувати реакцією циклоприєднання. Метод полягає у приєднанні 4-пентенілмагнійброміду (38) до подвійного зв'язку продуктів кротонової конденсації малнового естеру з альдегідами (33 б–в) та гідробромованні з подальшим внутрішньомолекулярним С-алкілюванням під дією

алкоголятів натрію (схема 13).

Конденсацією утворених естерів (37 б–в) із сечовиною (3) в присутності алкоголяту натрію автори праці [90] отримали дизаміщені циклогексилспіропіримідинтріони (39 б–в). У цій самій статті наведено стратегію синтезу тризаміщених циклопентилціанооцтових естерів (40 б–в) за допомогою реагентів Гриньяра [90] (схема 14). Взаємодія цих циклопентанових похідних (40 б–в) з сечовиною (3) супроводжується утворенням 2-іміно-4,6-тригідроспіримідинів (41 б–в), кислотним гідролізом яких одержано відповідні тризаміщені циклопентеніловмісні спіропіримідинтріони (42 б–в) [90] (схема 14).

#### Реакції циклопропанування

Наявність подвійного зв'язку в алкіліденмалонових естерах (33 а–з) дає змогу вводити їх у реакції циклопропанування. Так, у 1990 р. взаємодією з ілідом триметилсульфоксонію було синтезовано [91] заміщені циклопропілмалонові естери (43 а–з) (схема 15). Конденсацією цих сполук (43 а–з) із сечовиною (3) в розчині ДМСО в присутності третбутоксиду калію отримано спіроциклопропанпіримідинтріони (44 а–з) (схема 15). Fraser W. та співавт. зазначили [91], що сполуки (44 а–з) є інгібіторами дигідроорататдегідрогенази, особливо ті,

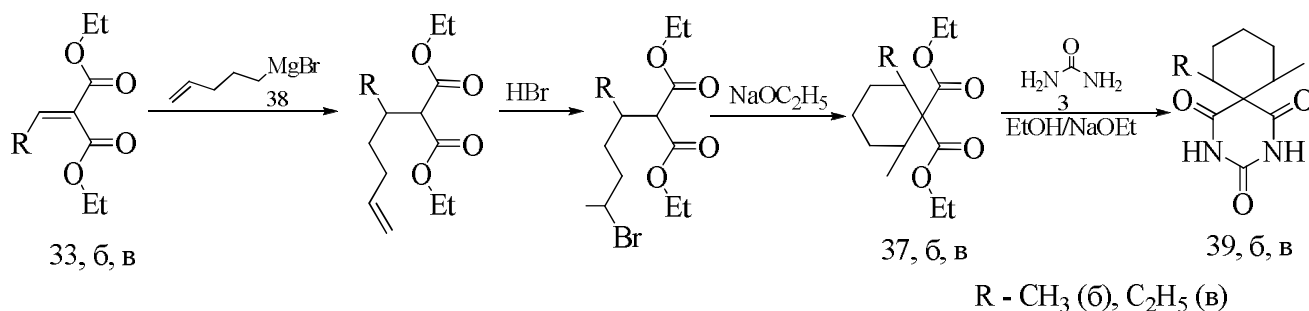


Схема 13

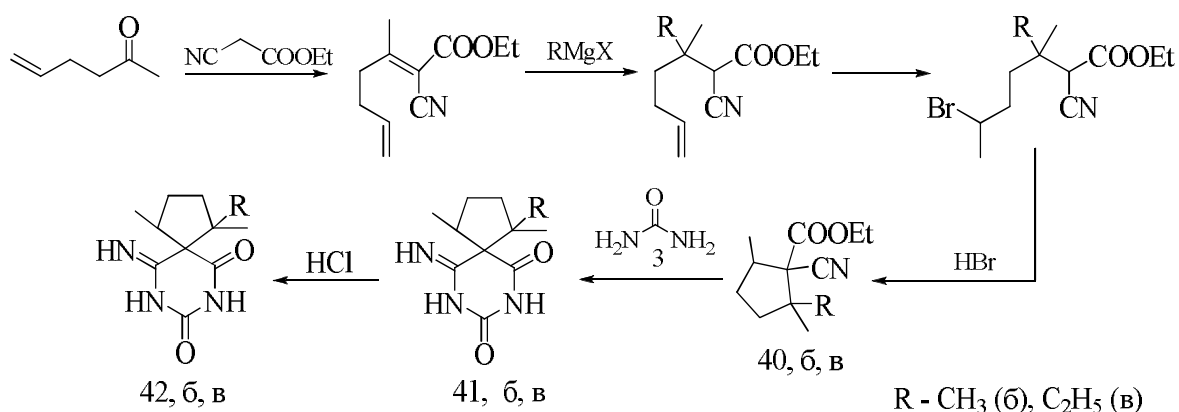
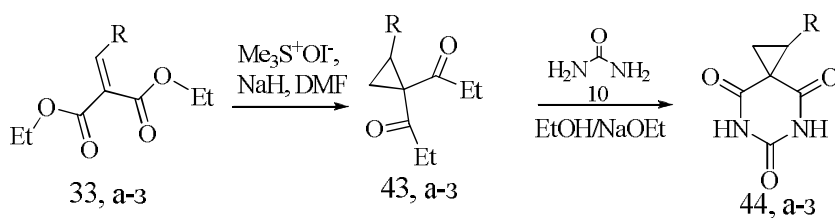


Схема 14



R - Et (а), i-Pr (б), n-Pr (в), i-Bu (г), n-Bu (д), Ph (ж), 4-ClPh (з)

Схема 15

в яких замісник R – ароматичний радикал.

Інший метод отримання циклічних похідних малонного естеру описали автори праці [92]. Естери (45 а–б) вони запропонували отримувати двома шляхами – каталітичним гідрогенолізом бензильної групи триестеру (46) із подальшою циклодегідратацією сполуки (47), яку потім відновлюють та естерифікують реакцією Фішера або виходячи з тетралону (48), каталітичним відновленням якого отримують відповідну кислоту (49), а з неї – естери (45 а–б) (схема 16).

Конденсацією сечовини (3) з естерами (45 а–б і 50) отримано спіропіримідинтріони (51 а–б та 52) з виходом 95 і 58 % відповідно (схема 17). Реакцію проводять в ДМСО з еквівалентними кількостями гідриду натрію в середовищі аргону [92].

### Конденсація за Міхаелем

Ще одним цікавим прикладом отримання циклозаміщених малонних естерів є реакція приєднання активної CH<sub>2</sub>-групи естерів до подвійних зв'язків за Міхаелем. Таким шляхом у 2005 р. в присутності метоксиду натрію синтезовано циклічні тетракарбоксиметиллові синтони (53 а–ж) з виходами 75–85 % (схема 18). У результаті реакції сполук (53 а–ж) з карбамідом (3) та еквівалентними кількостями алкоголяту натрію в спирті отримано відповідні диспіропіримідинтріони (54 а–ж) [93].

### Синтез гетероциклічних малонних естерів з похідних аміномалонних естерів

Однак, крім спірокарбокциклічних піримідинів зна-

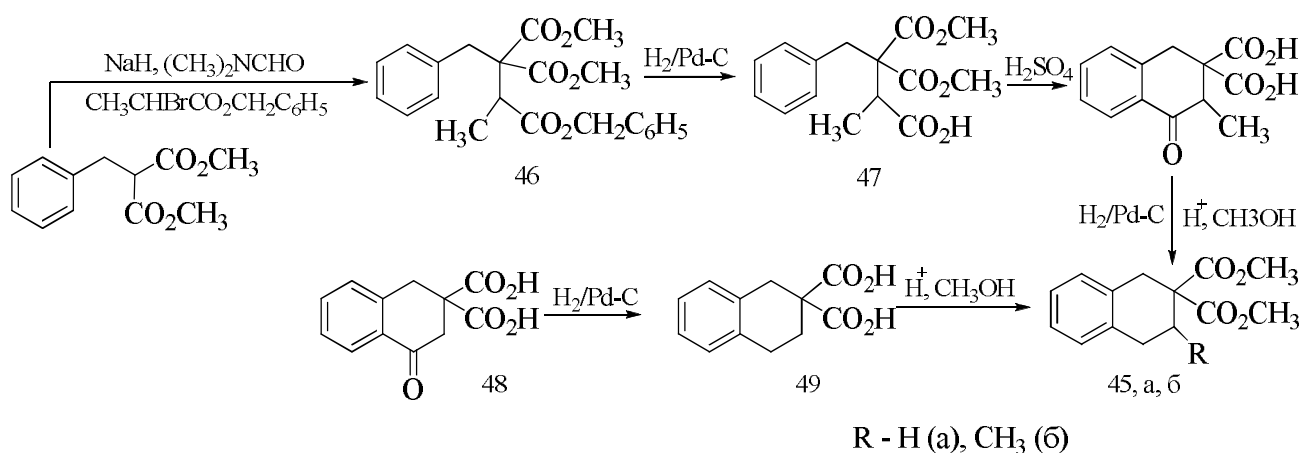


Схема 16

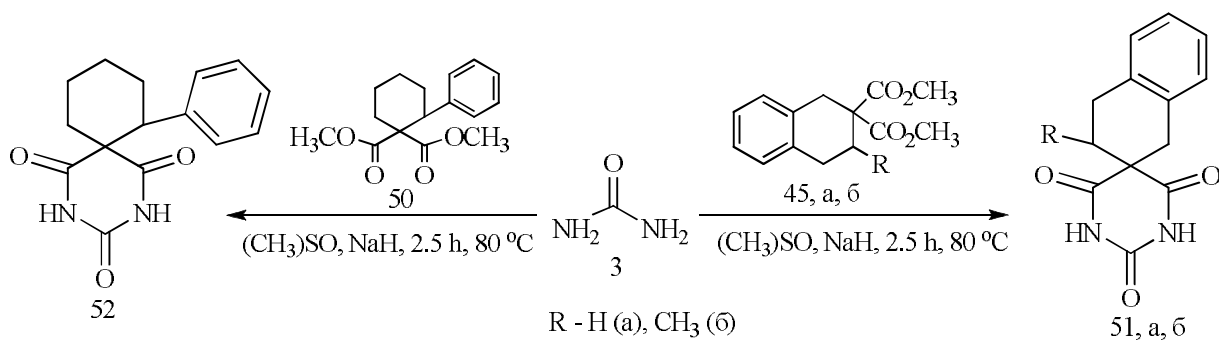


Схема 17

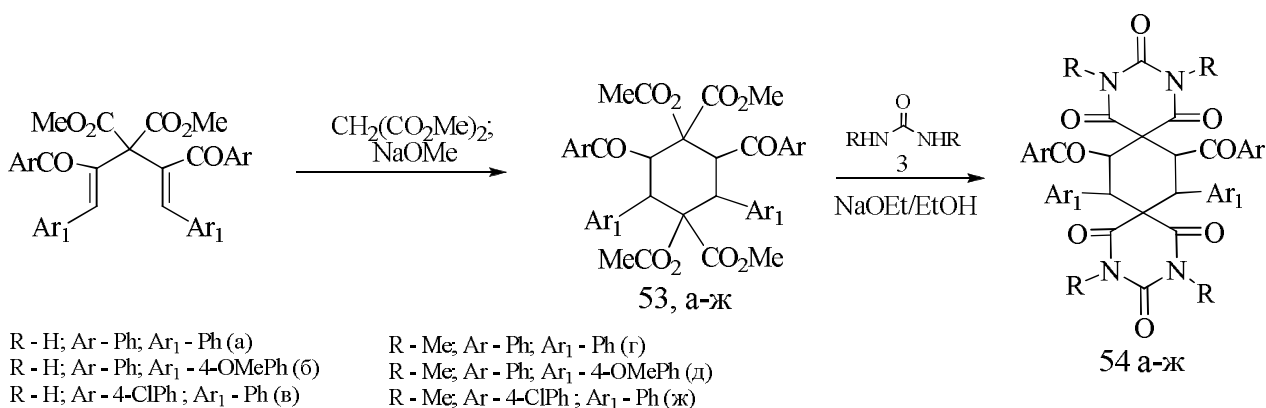
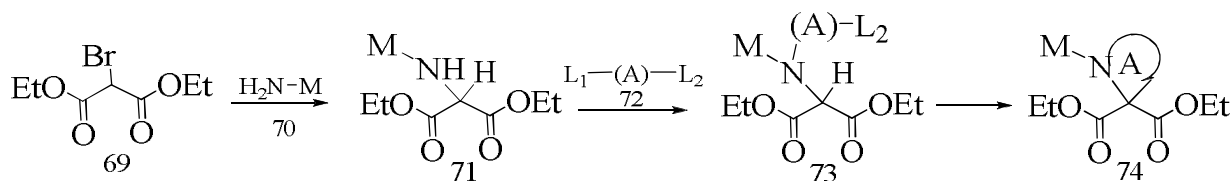


Схема 18

чну увагу дослідників привертають похідні 5-спірогетероциклічних 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів. Синтез однієї з перших сполук такого типу (25, схема 10) вже описано вище, проте жодного фармакологічного ефекту вона не виявила [88]. Пізніше (1970 р.) трикомпонентною конденсацією 2,4,6-тригідроксипіримідину, ароматичного альдегіду та карбаміду було отримано гетероциклічні сполуки, які виявляли слабкі седативну та бактеріостатичну активності [94]. У 1973 р. запатентовано гетероциклічні нітрогеновмісні спіропіримідин-2,4,6-тріони як активні противірусні засоби [95]. Детально способи отримання таких похідних ми опишемо в наступній нашій роботі. Проте деякі з цих гетероциклічних сполук можна синтезувати конденсацією гетероциклічних похідних малонових естерів із сечовиною. Напри-

клад, у патенті [68] наведено спосіб отримання 5-спіропіримідин-2,4,6-тріонів (55–68), які зображені на рис. 1.

Автори патенту [68] зазначили, що сполуки (55–68) є інгібіторами матриксних металопротеїназ [65–68], тому їх можна застосовувати для лікування онкозахворювань. Стратегія їх синтезу полягає в конденсації 2-бромомалонного естеру (69) з відповідними амінами (70) (схема 19). Естери (71) у подальшому алкілюються по атому Нітрогену сполуками типу L<sub>1</sub>-(A)-L<sub>2</sub> (72), де L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> – лабільні групи (галоген, 4-метилфенілсульфокси (OTs) або метилсульфокси (OMe)) з утворенням інтермедіатів (73). Внутрішньомолекулярною циклізацією сполук (73) (схема 19) синтезують гетероциклічні похідні малонових естерів (74), які в результаті конденсації із сечовиною утворюють відповідні спіропіримідин-



де А- ланцюг з 3-5 атомів вуглецю або комбінація атомів вуглецю з гетероатомами (N або S у різному ступені окиснення)

M= X-Y-Z, де X може бути C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl або C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> heteroaryl

Y це будь-яка незалежно обрана група з ряду -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, CH<sub>2</sub>SO-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NR<sub>14</sub>-, -NR<sub>14</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>[N(R<sub>14</sub>)]-, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH=CH- та ін. [64]

Z= (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)heteroaryl [64]

Схема 19

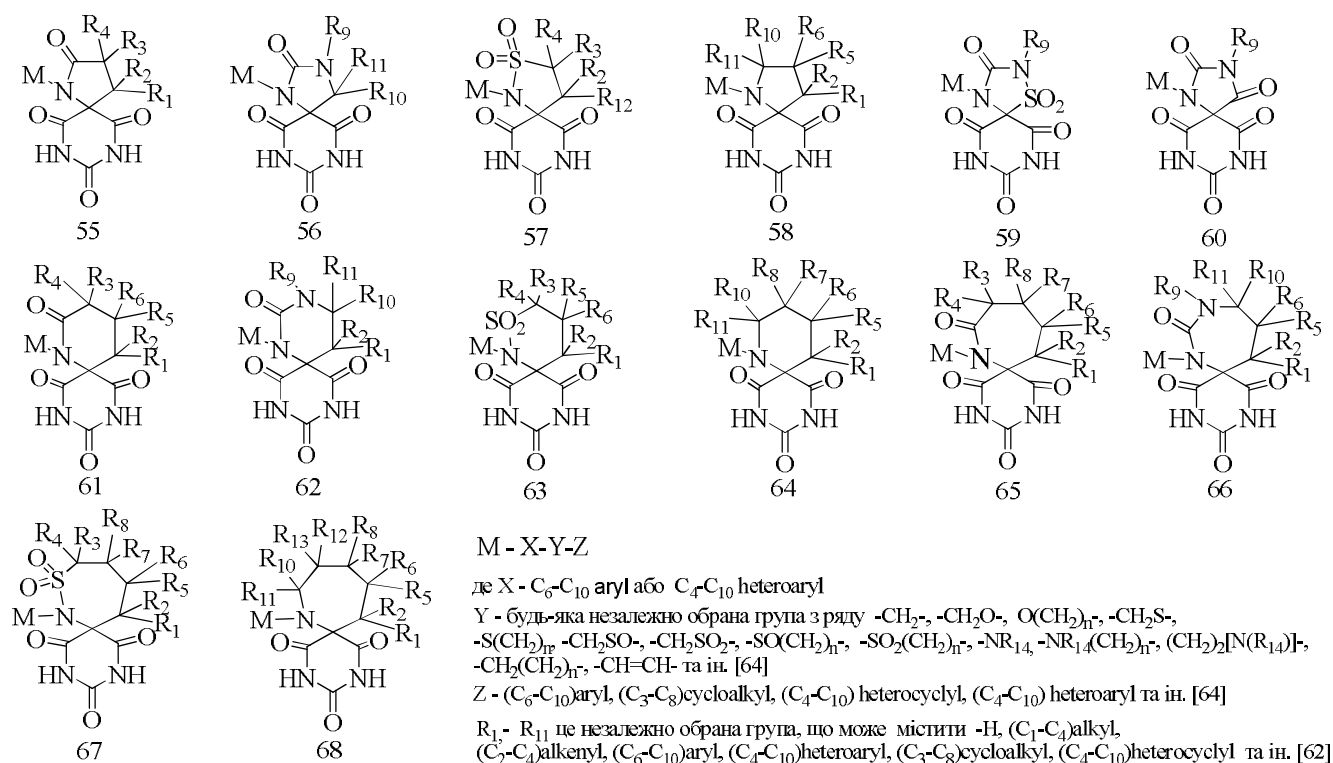


Рис. 1.

2,4,6-тріони (55–68) [68].

Аналогічно утворюються N-заміщені піролідинмалонового естеру (75) [96] – конденсацією 1,3-дибромпропану (76) з N-захищеним діетиламалоновим естером (77) в присутності третбутилату калію (вихід ≈ 90 %). Взаємодією естеру (75) із низкою заміщених сечовин (3 а–в) отримано нові N-заміщені спіропохідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів (78 а–в) з

виходом 55–57 % (схема 20).

Подібні похідні малонового естеру і, відповідно, гетероциклічні спіропіримідинтріони можна отримати іншими шляхами. Так, у працях [64, 97] описано спосіб синтезу лактамовмісних похідних малонового естеру (79) шляхом взаємодії 2-ацетамідомалонових естерів (80) із функціональними похідними акрилового естеру (81) (схема 21):

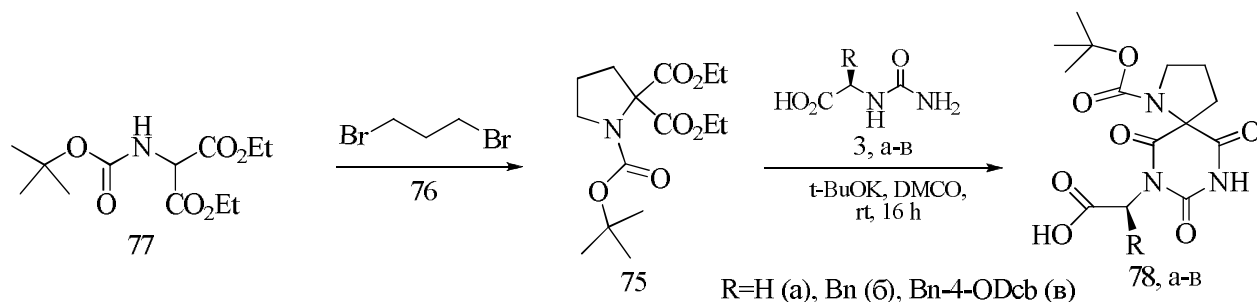
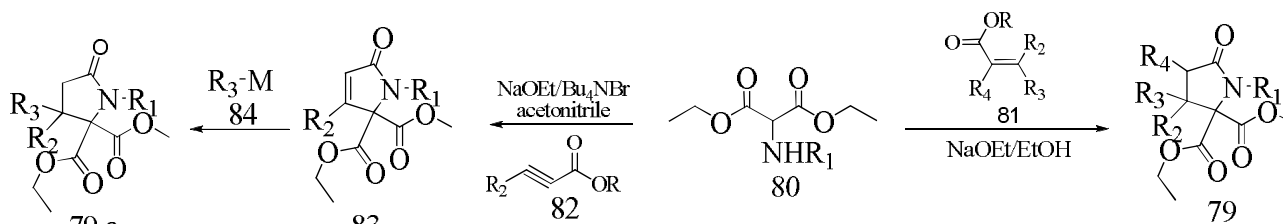


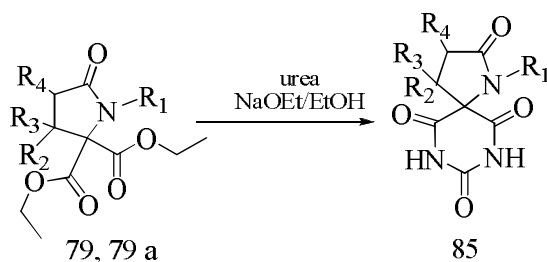
Схема 20



R<sub>1</sub> - Ar, heteroaryl; R<sub>3</sub> - alkyl; R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> - незалежно обрана група, що може містити -H, alkyl та ін. [62]

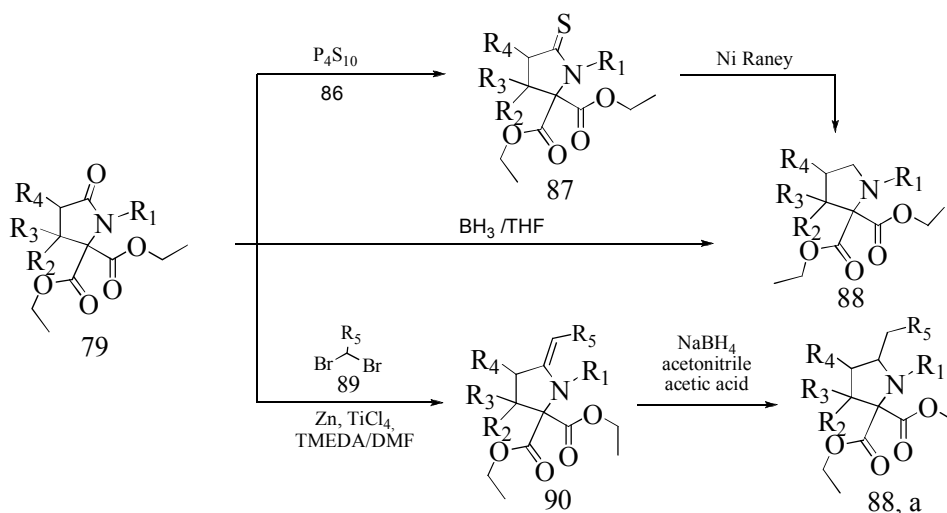
Схема 21





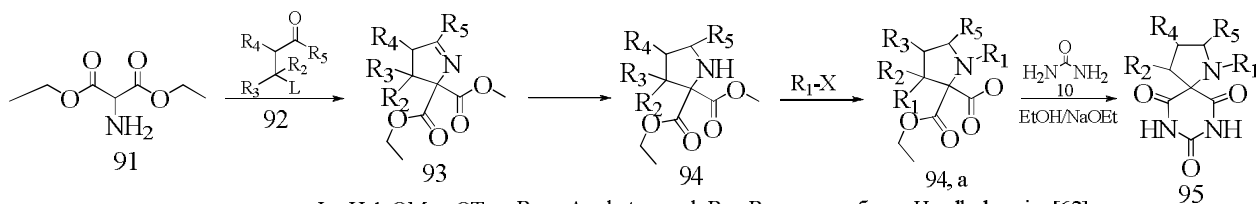
де  $R_1$  може бути Ar, heteroaryl;  $R_3$  - alkyl;  $R_2, R_4$  - H, alkyl та ін. [62]

Схема 22



де  $R_1$  - незалежно обрана група, що може містити Ar, heteroaryl;  $R_2 = C_{1-4}$  alkyl, hydroxy;  $R_3, R_4$  це незалежно обрана група, що може містити -H,  $C_{1-4}$  alkyl та ін. [62]

Схема 23



L - Hal, OMe, OTos;  $R_1$  - Ar, heteroaryl;  $R_2 - R_5$  можуть бути -H, alkyl та ін. [62]

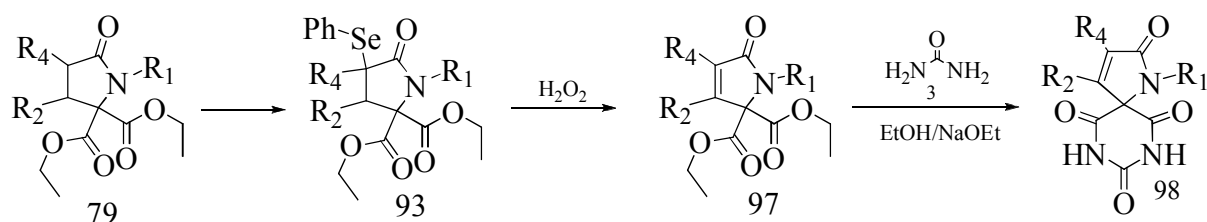
Схема 24

Іншим методом отримання двозаміщених по атому карбону в 4-му положенні лактамного циклу малонатів (79 а) є конденсація 2-алкіламіномалонових естерів (80) з естерами заміщеної пропаргілової кислоти (82) в присутності метилату натрію та броміду тетрабутиламонію в ацетонітрилі [64, 98]. Утворені діетил-5-оксо-1,5-дигідро-2,4-пірол-2,2-дикарбоксилати (83) можуть приєднувати сполуку (84), де M – відповідний ліганд металу, що каталізує цю реакцію ( $M=CuCN/MgBrR_3$ ) (схема 21) [64, 99]. Лактамовмісні похідні малонового естеру (79) та (79 а) конденсуються із сечовиною з утворенням відповідних 5-спіро-2,4,6-тригідроксипіримідинів (85) (схема 22) [64].

Цей метод отримання спіропіримідинтріонів запатентовано [64]. Крім того, в патенті наведено ще кілька шляхів синтезу різних гетероциклічних малонових естерів, які автори в подальшому конденсували з карбамідом. Зокрема описано [64], що відновленням лак-

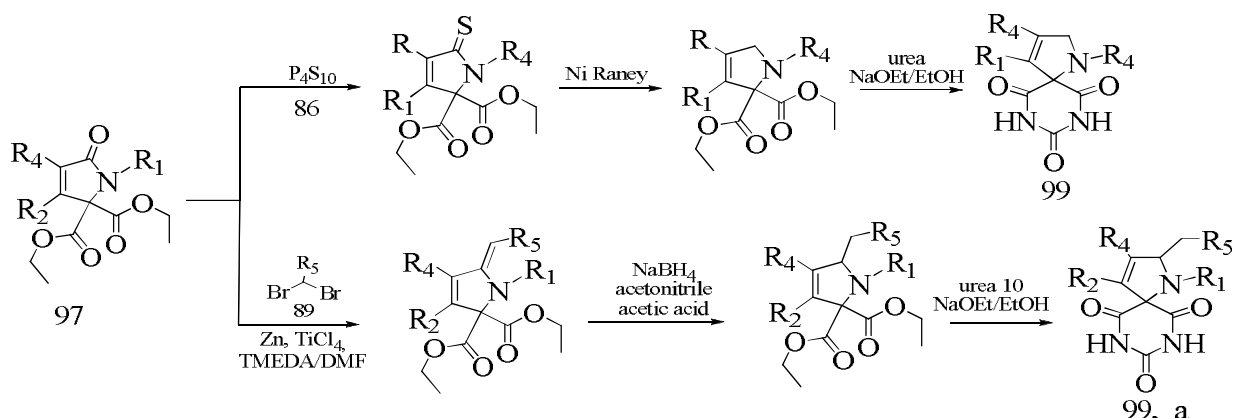
тамів (79) бораном у тетрагідрофурані або заміною атома оксигену на атом сульфуру за допомогою  $P_4S_{10}$  (86) та подальшим відновленням утворених сполук (87) Ni-Ренея можна отримати тетразаміщені піролідінові похідні малонового естеру (88) [64] (схема 23).

Пентазаміщені естери (88 а) W. Pitts та його співавт. [64] отримували реакцією лактамів (79) з відповідними дибромпохідними (89) в присутності Zn,  $TiCl_4$ , тетраметилендіаміну (TMEDA) в тетрагідрофурані. Подальшим відновленням утворених енамінів (90) боргідридом натрію отримували цільові продукти (88 а) (схема 23). Крім того, такі самі діетилпіролідин-2,2-дикарбоксилати (88) синтезували у результаті конденсації 2-аміномалонового естеру (91) зі сполукою (92). Реакція відбувалась в бензені з азеотропною відгонкою води [64]. Отримані діетил-3,4-дигідро(2H)-піролди-карбоксилати (93) відновлювали до піролідинів (94) і конденсували їх з карбамідом (3). Так одержували спі-



де  $R_1$  може бути Ar, heteroaryl;  $R_2, R_4$  можуть бути -H, alkyl та ін. [62]

Схема 25



де  $R_1$  може бути Ar, heteroaryl;  $R_2, R_4, R_5$  можуть бути -H, alkyl та ін. [62]

Схема 26

ропіримідинтріони (95) (схема 24).

У патенті [64] зазначено, що взаємодією 5-оксипіролідин-2,2-дикарбонатів (79) з дізопропіламідом літію (LDA) та PhSeCl можна отримати проміжні сполуки (96), подальша обробка яких  $H_2O_2$  призводить до утворення відповідних ненасичених лактамів (97) (схема 25). Конденсацією естерів (97) із сечовиною (3) автори праці [64] отримали відповідні спіропіримідинтріони (98).

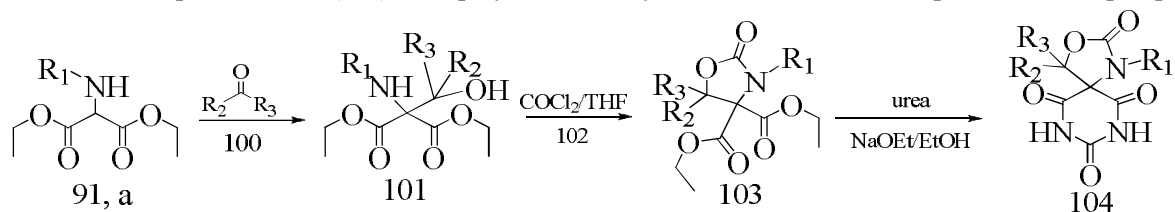
Аналогічно спіропіролідиновим сполукам (88, 88 a) похідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів (99, 99 a) можна бути синтезувати з естерів (97) дією  $P_4S_{10}$  (86) із подальшим відновленням або через утворення та відновлення відповідних енамінів (схема 26) [64].

Деякі з гетероциклічних малонових естерів можна отримати альдольною конденсацією. Наприклад, описано [64], що взаємодія 2-алкіламіномалонowego естеру (91 a) з кетонами (100) приводить до утворення відповідних аміноспиртів (101), конденсація яких з фосгеном (102) у розчині ТГФ утворює діетил-2-оксо-1,3-оксазолідин-4,4-дикарбоксилати (103). У результаті

реакції естерів (103) із сечовиною в присутності алкоголятів лужних металів отримують спіропіримідинтріони (104) (схема 27) [64].

Шестичленний аналог сполуки (103) можна синтезувати з бромлактону (105) і відповідних ізоціанатів (106) у розчинах гексаметилфосфортриаміду (схема 28). Введенням другої карбоетоксильної групи в молекули продуктів (107) ацилюванням етилхлорформіатом (108) одержують відповідні гетероциклічні похідні малонowego естеру (109). Взаємодією цих похідних з сечовиною автори праці [64] синтезували низку спірогетероциклічних 2,4,6-тригідроксипіримідинів (110) (схема 28).

Гідроксіамінопохідні (111) використовують для синтезу діамінопохідних речовин (112) послідовністю реакцій, наведених на схемі 29. Подальшою конденсацією сполук (112) з фосгеном (102) або диметилкарбонатом (113) отримують N-заміщені імідазолідиновмісні похідні малонових естерів (114), з яких конденсацією з карбамідом автори праці [64] синтезували низку відповідних 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів



де  $R_1$  може бути Ar, heteroaryl;  $R_2, R_3$  можуть бути  $C_{1-4}$  alkyl та ін. [62]

Схема 27

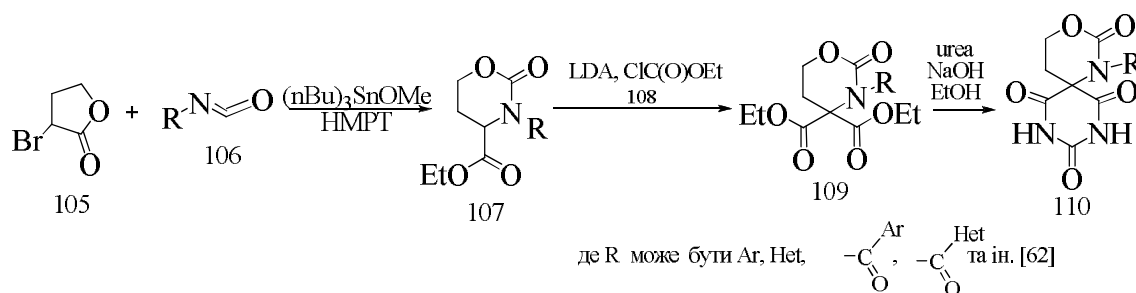


Схема 28

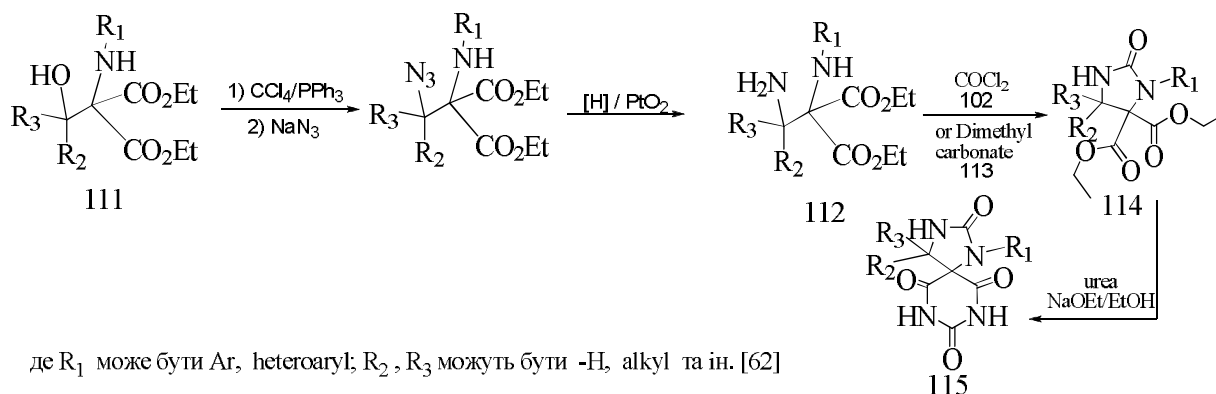


Схема 29

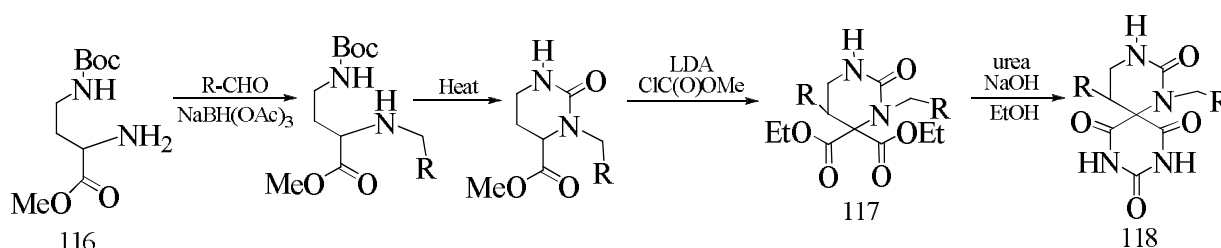


Схема 30

(115) (схема 29).

Із комерційно доступного метилового естеру N-γ-Boc-L-діамінобутанової кислоти (116) синтезовано шестичленні циклічні карбамідні похідні (117) через низку перетворень (схема 30). В результаті взаємодії естерів (117) із сечовиною отримано відповідні 5-спіропіримідинтріони (118) [64].

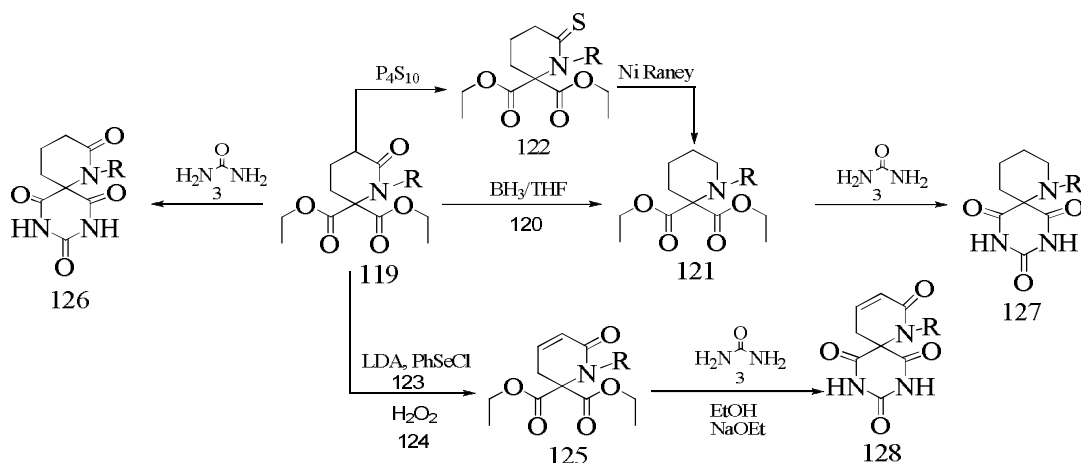
За описаним вище методом (схема 23) відновленням подвійного зв'язку в естерах (119) бораном (120) у тетрагідрофурані одержано діетил-1-метилпіперидин-2,2-дикарбоксилати (121). Естери (121) також синтезуються в результаті взаємодії сполук (129) з P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> через утворення інтермедіатів (122) із подальшим їх знесірченням нікелем Ренея (схема 31). Депротонування (119) дізопропіламідом літію (LDA) в присутності фенілселеніум хлориду (123) з подальшим окисненням пероксидом водню (124) приводить до утворення ненасичених сполук (125). Конденсацією естерів (119, 121, 125) із сечовиною (3) за стандартних умов синтезу (метилат натрію/спирт) отримують відповідні 5-спіро-2,4,6-тригідроспиримідини (126, 127, 128) (схема 31)

[64].

**Синтез гетероциклічних сірковмісних малонових естерів з діетилового естеру мезоксалевої кислоти**

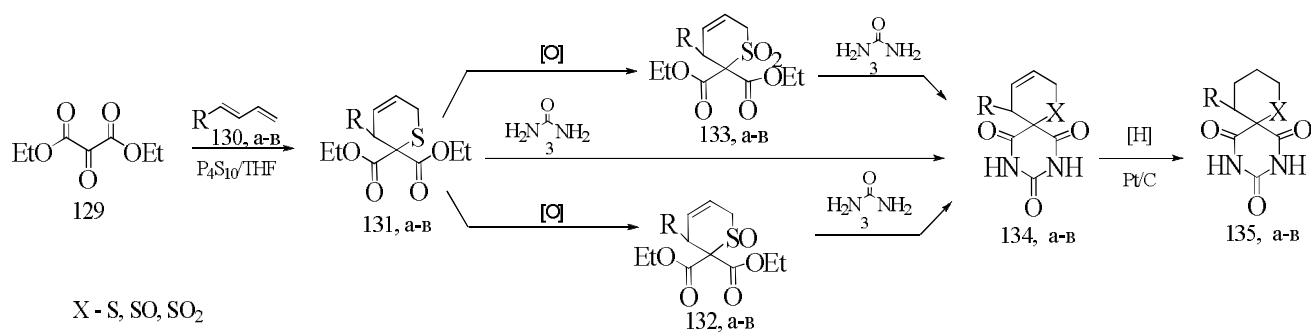
Реакцію 1,4-циклоприсоединения, за допомогою якої С. Соре синтезував заміщені в циклогексановому кільці похідні малонового естеру, з успіхом можна використати для отримання гетероциклічних сірковмісних похідних. Так, у 1988 р. автори праці [100] взаємодією діетилового естеру мезоксалевої кислоти (129) з P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> та 1,3-діенами (130 а-в) синтезували дигідротієнові похідні малонового естеру (131 а-в) (схема 31). У 2004 р. автори праці [64] окисненням атома сірки цих сполук одержали відповідні сульфоксиди (132 а-в) та сульфони (133 а-в). З похідних (131 а-в), (132 а-в) та (133 а-в) взаємодією з карбамідом (3) в присутності метилату натрію в спирті отримано сірковмісні спіропохідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідини (134 а-в) та (135 а-в) (схема 32).

Спіропіримідинтріони (85, 95, 98, 99, 99 а, 104, 110, 115, 118, 126–128, 134 а-в, 135 а-в) та шляхи їх синтезу запатентовано американськими вченими [64]. Автори



де R може бути Ar, heteroaryl та ін. [62]

Схема 31



X - S, SO, SO<sub>2</sub>

R - CH<sub>2</sub>COOH (a), CH<sub>2</sub>COOH<sub>3</sub> (б), CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в) та ін. [62]

Схема 32

праці зазначили, що ці похідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів є інгібіторами металопротеаз, їх можна застосовувати для лікування різного роду хвороб самостійно або в поєднанні з іншими терапевтичними агентами. Ці сполуки сповільнюють ріст ракових пухлин або метастазів і застосовуються для лікування захворювань, пов'язаних із поступовим руйнуванням суглобових хрящів і сполучної тканини у людей похилого віку, оскільки вони інгібують такі процеси.

### Висновки

Як видно з наведених даних, є кілька основних методів синтезу циклічних похідних малонатів. У цьому огляді літератури наведено основні шляхи утворення циклічних похідних малонатового естеру: алкілування малонатових естерів дигалогенопохідними, циклоприсоединення до дієнів, циклопропанування, внутрішньомолекулярне алкілування, конденсація за реакцією Міхаєля, конденсація оксіаміно- та діамінопохідних малонатового естеру та ін. Цікавість до таких сполук обумовлена тим, що вони, конденсуючись із карбамідом або його похідними, перетворюються в 5-спіропіримідинтріоні, які перспективні як сполуки з різними практично-корисними властивостями.

1. Brown D.J., Jones R.L., Angyal A.M., Gtigg G.W., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1972, 1819–1825.
2. Downing M., Rose I.A., Schweigert B.S., *J. Bacteriol.*, 1952, **64** (1), 141–143.
3. Cody V., Galitsky N., Luft J.R. et al., *Acta Crystallogr., Sect. D*, 1997, **53** (6), 638–639.
4. Melik-Ogandzhanyan R.G., Khachatryan V.E., Gapoyan A.S. *Russ Chem. Rev.*, 1985, **54** (3), 262–276.
5. Figueroa-Villar J.D., Carneiro C.L., Cruz E.R., *Heterocycles*, 1992, **34**, 891–894.
6. Campaigne E., Ellis R.L., Bradford M., Ho J., *J. Med. Chem.*, 1969, **12**, 339–342.
7. Blume F., Arndt F., Ress R., *Pat.* 3712782 Ger, Publ. 01.11.1988.
8. Gupta J.K., Chaudhary A., Dudhe R. et al., *IJPSR*, 2010, **1** (5), 34–49.
9. Rastaldo R., Penna C., Pagliaro P., *Life Sci.*, 2001, **69** (6), 729–738.
10. Wolff M.E., *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, New York, Wiley, 1997.
11. Zimmermann O.A., Krell H.W., *Pat.* 6335332 US, Publ. 1.01.2002.
12. Dox W., *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1923, **12** (7), 602–609.
13. Hofman H., *Arch. Expt.l Path. Pharmacol.*, 1941,

- 35, 2607–2609.
14. Seel H., *Deutsch. Med. Wochschr.*, 1938, **64**, 444–446.
15. Showler A.J., Darley P.A., *Chem. Rev.*, 1967, **67** (4), 437–438.
16. Miyazaki M., Handa Y., Suzuki Y., Sato J., *Res. Exp. Med.*, 1987, **187** (2), 105–117.
17. Orford T.J., *Can. Med. Assoc. J.*, 1934, **30** (1), 65–65.
18. Самаренко В. Я., *Снотворные средства*, СПб, СПбФДА, 1997.
19. Carnot P., Tiffeneau M., *Compt. rend.*, 1922, **175**, 241–244.
20. Nielsen C., Higgins J.A., Spruth A.C., *J. Pharmacol.*, 1926, **26**, 371.
21. Cope C., Hartung W.H., Hancock E.M., Crossley F. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, **62** (5), 1199–1201.
22. Ashnagar A., Gharib N., Sheeri B., *Chin. J. Chem.*, 2007, **25** (3), 382–384.
23. Miyazaki M., Handa Y., Suzuki Y., Sato J., *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 1987, **23** (1), 2–9.
24. Fisher E., Mering J.V., *Therap. Gegenw.*, 1903, **44**, 97–101.
25. Левина Р.Я., Величко Ф.К., *Успехи химии*, 1960, **29** (8), 929–971.
26. Shimo O., Wakamatsu S., *J. Org. Chem.*, 1959, **24** (1), 19–21.
27. Buck J.S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, **59** (7), 1249–1251.
28. Goldhahn H., Fiebig B., *Pharmazie*, 1954, **9** (12), 964–968.
29. Goldhahn H., *Pharmazie*, 1953, **8** (12), 1016–1020.
30. Heyl D., Cope A. C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, **65** (4), 669–673.
31. Kast H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1912, **45** (3), 3124–3135.
32. Allais A., Mathien J., *Ann. pharm. franc.*, 1951, **9**, 271–275.
33. Goldhahn H., *Pharmazie*, 1953, **8** (4), 324–327.
34. Heyningen E.V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76** (8), 2241–2243.
35. Blicke F.F., Maxwell Ch.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61** (7), 1780–1782.
36. Sonn A., Litten W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1933, **66** (10), 1512–1520.
37. Walton H., Doczi J., King J.A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72** (9), 4319–4320.
38. Fischer E., Dilthey A., *Ann.*, 1904, **335** (3), 334–368.
39. Grimaux E., *Bull. Soc. Chim. France.*, 1879, **31** (4), 146.
40. Rosen O., Sandberg F., *Acta Chem. Scand.*, 1950, **4**, 666–674.
41. Sembritzki K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1897, **30** (2), 1814–1824.
42. Hepner B., Frenkenberg S., *Ibid.*, 1932, **65** (1), 123–126.
43. Dass J.N.Dh., Dutt S., *Proceed. Indian Acad. Sci.*, 1938, **8 A**, 145.
44. Norris J.F., Tucker H.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55** (11), 4697–4704.
45. Biltz H., Hamburger T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1916, **49** (1), 635–655.
46. Safir S.R., Hlavka I.J., Williams J.H., *J. Org. Chem.*, 1953, **18** (1), 106–114.
47. Einhorn A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1908, **359** (1–2), 145–187.
48. Maynert E.W., Washburn E., *J. Org. Chem.*, 1950, **15** (2), 259–263.
49. Morsman H.J., *Helv. Chim. Acta*, 1935, **18** (1), 1254–1264.
50. Самаренко В. Я., Щенникова О. Б., *Химическая технология лекарственных субстанций*, СПб, СПбФДА, 2010.
51. Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.*, 1952, **82** (1), 23.
52. Cope C., Kovacic P., Burg M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71** (11), 3658–3662.
53. Дайсон Г., Мей П., *Химия синтетических лекарственных веществ*, Москва, Мир, 1964.
54. Geigy J.R., Swiss A.G., *Chem. Abstr.*, 1949, **43**, 3472.
55. Dox Yoder, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1922, **44** (5), 1141–1145.
56. Vardanyan R.S., Hrub V.J., *Synthesis of Essential Drugs*, Amsterdam, Boston, - Elsevier, 2006.
57. Swanson E.E., Lillian B.S., Mueller B. et al., *Anesth. and Analg.*, 1950, **29** (2), 89–96.
58. Giacomello G.G., Malatesta P.P., *Farmaco Prat.*, 1951, **6** (6), 684–687.
59. Friebe W., Scheuler W., Tibes V., *Chem. Abstr.*, 1994, **120**, 164007e.
60. Basarab G.S., Dumas J., Hill P., *Pat.* 2011/0178064 A1 USA, Publ. 21.07.2011.
61. Ingle V.N., Gaidhane P.K., Hatzade K.M. et al., *Int. J. PharmTech Res.*, 2009, **1** (3), 605–612.
62. Guillaume G., Podena T., Adan G., *Chem. Abstr.*, 1994, **120**, 164006d.
63. Galati E.M., Monforte M.T., Miceli N., *Farmaco*, 2001, **56** (5–7), 459–461.
64. Mokrosz J.L. *Pharmazie*, 1985, **40** (5), 359–360.
65. Pitts W.J., Kim S.H., Barbosa J., Vaccaro W., *Pat.* 2004/0024001 A1 US, Publ. 25.02.2004.
66. Bronk S.B., Devel C.M., Devel J.M., *Pat.* EP1332146 A2 US, Publ. 06.09.2003.
67. Freeman-Cook K.D., Mark C.N., *Pat.* 2003/0225056 A1 US, Publ. 12. 07.2005
68. Noe M.C., Freeman-Cook K., *Pat.* 2004/0010141 A1 US, Publ. 15.01.2004
69. Noe M.C., Wythes M.J., Bronk B.S., *Pat.* 2003/0096803 A1 US, Publ. 22.05.2003
70. Kolos N.N., Orlov V.D., Chebanov V.A. et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, **7**, 978–983.

70. Perkin W. H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, **17** (1), 54–59.
71. Perkin W.H., *J. Chem. Soc., Trans*, 1887, **51**, 849–853.
72. Colman H.G., Perkin W.H., *Ibid.*, 1887, **51**, 228–239.
73. Colman H. G., Perkin W. H., *Ibid.*, 1888, **53**, 185–202.
74. Perkin W.H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, **18** (1), 1734–1738.
75. Perkin W.H., *J. Chem. Soc., Trans*, 1885, **47**, 801–855.
76. Colman H.G., Perkin W.H., *J. Chem. Soc., Trans.*, 1887, **51**, 849–853.
77. Kipping F. S., Perkin W. H., *Ibid.*, 1980, **57**, 304–323.
78. Haworth E., Perkin W.H., *Ibid.*, 1894, **65**, 591–602.
79. Blackstock S.C., Perkin W.H., *Proc. Chem. Soc.*, 1913, **29**, 76–77.
80. Haworth E., Perkin W.H., *J. Chem. Soc., Trans.*, 1894, **65**, 86–105.
81. Dox W., Yoder L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1921, **43** (3), 677–684.
82. Dox W., Yoder L., *Ibid.*, 1921, **43** (6), 1366–1370.
83. Swanson E.E., Mueller L.B., Henderson F.G., *Anesth Analg.*, 1950, **29** (2), 89–96.
84. Earle M. Van Heyningen, *Pat.* 2621183 USA, Publ. 09.01.1952.
85. Depres L.P., Greene A.E., *Org. Synth.*, 1997, **75**, 195.
86. Renard A., Lhomme J., Kotera M., *J. Org. Chem.*, 2002, **67** (4), 1302–1307.
87. Sadikov N., Nasibov Ş., Öğretir C. et al., *Molecules*, 2004, **9**, 922–938.
88. Skinner G.S., Krysiak H.R., Perregrino J.A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77** (8), 2248–2250
89. Левина Р.Я., *Учен. зап. Моск. Ун-та*, 1956, **175**, 123.
90. Heyninger E.V., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76** (8), 2241–2243.
91. Fraser W., Suckling C.J., Hamish C. S. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1990, **11**, 3137–3144.
92. King B.S., Stratford S.E., Craig R.Ch., *Pharm. Res.*, 1995, **12** (8), 1240–1243.
93. Padmaja A., Payani T., Muralikrishna A., Padmavathi V., *ChemInform*, 2011, **42** (10), no.
94. Borovik V.P., Mamaev V.P., *Pharm. Chem. J.*, 1970, **4** (1), 30–33.
95. Wolf M., Diebold J. L., *Pat.* 3714093 USA, Publ. 30.01.1973
96. Lomlim L., Einsiedel J., Heinemann F.W. et al., *J. Org. Chem.*, 2008, **73** (9), 3608–3611.
97. Cocolas H., Hartung W.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79** (19), 5203–5205.
98. Lopez A., Morenomanas M., Pleixats R. et al., *Tetrahedron*, 1996, **52** (24), 8365–8386.
99. Berkowitz D.B., Maeng Jun-Ho., Dantzig An.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1996, **118** (39), 9426–9427.
100. Lawson K.R., McDonald B.P., Mills O.S. et al., *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1988, 663–673.

Надійшла до редакції 14.05.2014 р.

## **Синтез 5-спиро-2,4,6-тригидроксипиримидинов. Конденсация циклических производных малонового эфира с карбамидом или его производными**

*Н.И. Кобыжча, В.Н. Головатюк, Ю.В. Безуглый, В.И. Кашиковский*

*Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
Украина, 02160 Київ, вул. Харківське шосе, 50; тел: (044) 559-70-60*

На основе литературных данных (литературный обзор) сделан анализ методов синтеза циклических производных малонового эфира, которые являются исходными соединениями для получения спироциклических производных 2,4,6-тригидроксипиримидинов, известных своей разнообразной биологической активностью.

## **Synthesis of 5-spiro-2,4,6-trihydroxypyrimidine. Condensation of the cyclic derivatives of malonic ester with urea or its derivatives**

*N.I. Kobyzhcha, V.M. Holovatiuk, Yu.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky*

*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine,  
1, Murmanskaya Str., Kyiv 02094, Ukraine, Tel.: (044) 559-70-60*

The synthetic methods of cyclic malonic ester derivatives obtaining were analyzed, systematized and summarized on the base of literature data (literature reviews). This article describes the alkylation of malonic esters with dihalogencontaining compounds, cycloaddition to dienes, cyclopropanation, intramolecular alkylation, condensation by Michael, condensation of oxyamino- and diamincontaining malonic esters condensation and as well it cites the other ways of the synthesis of cyclic derivatives of malonic ester. These compounds may be used as the precursors for 5-spiro-2,4,6-trihydroxypyrimidine obtaining, which are known to have higher therapeutic index than their non-cyclic analogues. Spirocyclic derivatives of 2,4,6-trihydroxypyrimidines are known to have different biological activities. Some of them are used as muscle relaxants, others have analgesic, anti-convulsant, anti-inflammatory, anti-bacterial properties. Many spirocyclic derivatives of 2,4,6-trihydroxypyrimidines are the inhibitors of metalloproteases and may be used for the treatment of different diseases both alone and in combination with other therapeutic agents.