

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРО[1-БЕНЗОФУРАН-2,5'-ПИРИМИДИНА] НА ОСНОВЕ 5-АРИЛИДЕНБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

©2024 г. А. Н. Андин*, М. А. Энгельгардт

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, Университетский проспект, корпус L
*e-mail: andin.an@dyfu.ru

Поступила в редакцию 08.04.2024 г.

После доработки 20.04.2024 г.

Принята к публикации 25.04.2024 г.

Аддукты димедона и 5-арилиденбарбитуровых кислот при взаимодействии с *N*-бромсукцинимидом в водном этаноле с умеренными выходами образуют функциональные производные спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидина]. Взаимодействие 5-бензилиденбарбитуровой кислоты с ацетоуксусным эфиром в присутствии *N*-бромсукцинимидом приводит к производному спиро[пиримидин-5,6'-фуро[2,3-*d*]пиримидина].

Ключевые слова: спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидины], димедон, 5-арилиденбарбитуровые кислоты

DOI: 10.31857/S0514749224110045 **EDN:** QHURWK

ВВЕДЕНИЕ

Синтезу производных 2,3-дигидрофурана, его конденсированных аналогов и спиросистем в настоящее время посвящено значительное число исследований. Это обусловлено как разнообразием методов получения соединений данного типа, так и доступностью исходных реагентов. Кроме того, функционально замещенные спиро-дигидрофураны могут обладать различными видами биологической активности, например, антибактериальной [1] и гипохолестеринемической [2].

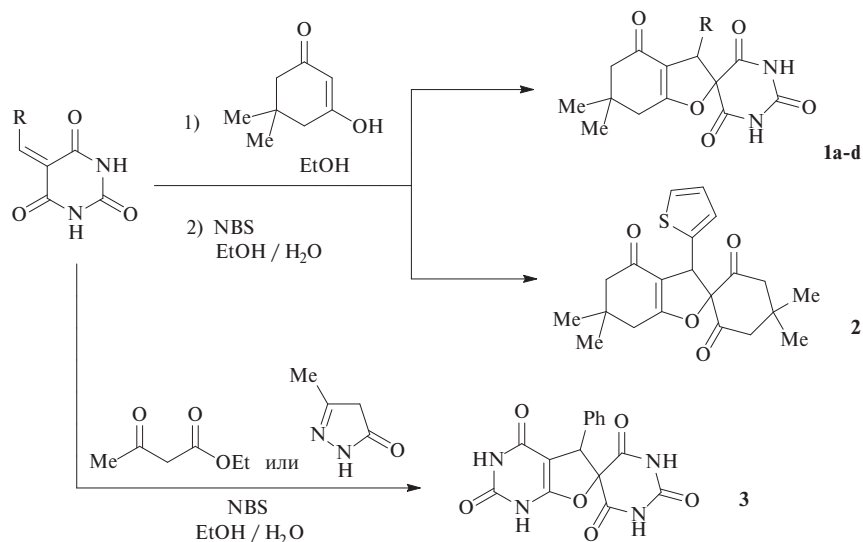
Общей стратегией построения соединений указанного типа является сопряженное присоединение донорного синтона (стабилизированного ильда или карбаниона, генерированного из галогенметиленактивного соединения, или метиленактивного соединения с дальнейшим галогенированием) к электронодефицитным алкенам, содержащим акцепторные группы, с последующей циклизацией [3–7].

Использование в качестве структурных блоков циклических метиленактивных соединений (димедона, индандион-1,3, 4-гидроксикумарина, барбитуровой кислоты) позволяет получать более сложные системы, содержащие конденсированные и спиросочлененные гетеро- или карбоциклы [8–17]. В ряде случаев конкурирующей реакцией является образование функциональных производных циклопропана [18–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было изучено взаимодействие аддуктов димедона и арилиденбарбитуровых кислот с *N*-бромсукцинимидом (NBS). Синтез проводили в 2 стадии: сначала конденсация Михаэля при кипячении реагентов в этаноле, затем взаимодействие с NBS при комнатной температуре, при этом промежуточные аддукты димедона и арилиденбарбитуровых кислот не выделяли. В результате с выходами 45–55 % были выделены функциональные производные спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидина] **1a–d** (схема 1).

Схема 1



1 R = Ph(a), 4-FC₆H₄ (b), 2,4-Cl₂C₆H₃ (c), 3-O₂NC₆H₄ (d)

2 R = тиофен-2-ил

3 R = Ph

Очевидно, бромирование несимметричных аддуктов протекает с участием остатка барбитуровой кислоты. Далее енольный гидроксил димедонового фрагмента нуклеофильно замещает атом брома, что приводит к конечным продуктам.

Следует отметить, что при добавлении в реакционную смесь NBS сразу на первой стадии, минуя образование соответствующего аддукта, выходы продуктов существенно снижаются. Добавление оснований (карбоната натрия, ацетата натрия, триэтиламина) в реакционную смесь не влияет на выход продуктов, хотя теоретически должно повышать нуклеофильность енольной формы димедонового фрагмента.

При наличии донорного гетарильного заместителя (2-тиенила) была обнаружена иная регионаправленность реакции: преобладали процессы альтернативного ретромихаэлевского распада и повторного присоединения по Михаэлю с образованием симметричного бис-димедонового аддукта, бромирование которого приводило к производному спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогексана] 2.

Неожиданные результаты были получены при использовании в качестве метиленактивных соединений ацетоуксусного эфира и 3-метил-

пиразолона-5. В ходе реакции 5-бензилиден-барбитуровой кислоты с указанными метиленактивными соединениями в присутствии NBS было выделено производное спиро[пиридин-5,6'-фуро[2,3-*d*]пиридина] 3.

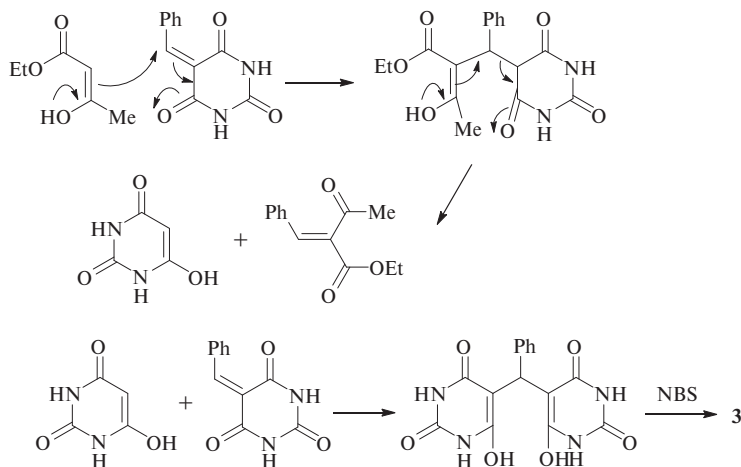
На основании полученных экспериментальных данных можно сделать предположение о механизме указанного превращения (схема 2).

Таким образом, регионаправленность для каждого конкретного случая, очевидно, определяется скоростью протекающих конкурирующих реакций (присоединение по Михаэлю, ретромихаэлевский распад и бромирование с последующей циклизацией) и термодинамической стабильностью конечных продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ в таблетках с KBr записаны на спектрофотометре Bruker V25. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном масс-спектрометре LCMS-2010EV (метод электроспрея, прямой ввод, растворитель — ацетонитрил). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Контроль за ходом реакций

Схема 2



вели методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент — этилацетат, проявитель — пары иода.

Соединения 1a–d, 2. Общая методика. К смеси 74 мг (0.53 ммоль) димедона и 0.5 ммоль соответствующей 5-арилиденбарбитуровой кислоты прибавляли 6 мл этанола, кипятили при перемешивании 1–1.5 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли небольшими порциями при перемешивании 94 мг (0.53 ммоль) NBS, затем 2 мл воды и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл воды и оставляли на 1 сутки при 0°C. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 30%-ным водным этанолом, сушили на воздухе. Соединение 2 далее очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ).

6,6-Диметил-3-фенил-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1a). Выход 88 мг (50 %). Белые кристаллы, т.пл. 295–296°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3217, 3103 (NH), 1761, 1734, 1704, 1657 (C=O), 1607 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.11 с (3H, CH_3), 1.18 с (3H, CH_3), 2.17 д (1H, 5- CH_2 , J 16.0 Гц), 2.25 д (1H, 5- CH_2 , J 16.0 Гц), 2.59 д (1H, 7- CH_2 , J 17.6 Гц), 2.71 д (1H, 7- CH_2 , J 17.6 Гц), 4.62 с (1H, H^3), 7.01–7.10 м (2H_{аром}), 7.21–7.31 м (3H_{аром}), 11.01 с (1H, NH), 11.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.0, 28.2, 34.2, 36.7, 50.9, 57.3, 89.6, 111.4, 128.1, 128.2, 128.9, 135.4, 149.6, 164.6, 167.7, 177.9, 192.5. Масс-спектр: m/z 353 [$\text{M} - \text{H}$]. Найдено,

%: C 64.18; H 5.25; N 8.04. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91. M 354.36.

6,6-Диметил-3-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1b). Выход 90 мг (48 %). Белые кристаллы, т.пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3213, 3101 (NH), 1769, 1739, 1719, 1661 (C=O), 1630 (C=C), 1607, 1510 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.10 с (3H, CH_3), 1.17 с (3H, CH_3), 2.16 д (1H, 5- CH_2 , J 16.0 Гц), 2.25 д (1H, 5- CH_2 , J 16.0 Гц), 2.57 д (1H, 7- CH_2 , J 17.8 Гц), 2.71 д (1H, 7- CH_2 , J 17.8 Гц), 4.67 с (1H, H^3), 7.05–7.15 м (4H_{аром}), 11.03 с (1H, NH), 11.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.9, 28.2, 34.2, 36.7, 50.8, 56.2, 89.5, 111.3, 114.9, 115.1, 130.9, 131.6, 149.5, 164.7, 167.5, 178.1, 192.7. Найдено, %: C 61.02; H 4.78; N 7.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.29; H 4.60; N 7.52. M 372.35.

6,6-Диметил-3-(2,4-дихлорфенил)-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1c). Выход 95 мг (45%). Белые кристаллы, т.пл. 285–286°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3207, 3092 (NH), 1773, 1753, 1728, 1657 (C=O), 1638 (C=C), 1587 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.11 с (3H, CH_3), 1.18 с (3H, CH_3), 2.17 д (1H, 5- CH_2 , J 16.1 Гц), 2.30 д (1H, 5- CH_2 , J 16.1 Гц), 2.59 д (1H, 7- CH_2 , J 17.7 Гц), 2.78 д (1H, 7- CH_2 , J 17.7 Гц), 4.94 с (1H, H^3), 7.00 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.38 д.д (1H_{аром}, J 2.2, 8.4 Гц), 7.67 д (1H_{аром}, J 2.2 Гц), 11.23 с (1H, NH),

11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.7, 28.5, 34.3, 36.6, 50.6, 52.2, 88.2, 111.0, 127.5, 128.7, 132.0, 132.5, 133.8, 134.2, 149.6, 164.5, 167.3, 178.6, 192.5. Найдено, %: С 53.66; Н 3.73; N 6.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.92; Н 3.81; N 6.62. M 423.25.

6,6-Диметил-3-(3-нитрофенил)-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1d). Выход 110 мг (55 %). Белые кристаллы, т.пл. 278–279°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3231, 3086 (NH), 1749, 1732, 1717, 1649 (C=O), 1631 (C=C), 1535, 1354 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 с (3H, CH_3), 1.19 с (3H, CH_3), 2.20 д (1H, 5- CH_2 , J 16.1 Гц), 2.27 д (1H, 5- CH_2 , J 16.1 Гц), 2.62 д (1H, 7- CH_2 , J 17.6 Гц), 2.77 д (1H, 7- CH_2 , J 17.6 Гц), 4.98 с (1H, H^3), 7.55–7.65 м (2H_{аром}), 7.95–8.05 м (1H_{аром}), 8.16 д (1H_{аром}, J 6.8 Гц), 11.06 с (1H, NH), 11.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.0, 34.3, 36.6, 50.7, 55.4, 89.3, 111.0, 123.3, 123.5, 129.8, 135.8, 138.0, 147.4, 149.5, 164.7, 167.0, 178.7, 192.7. Найдено, %: С 56.94; Н 4.45; N 10.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.29; N 10.52. M 399.35.

4',4',6,6-Тетраметил-3-(тиофен-2-ил)-3,5,6,7-тетрагидро-4H-спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогексан]-2',4,6'-трион (2). Выход 70 мг (75%). Белые кристаллы, т.пл. 258–259°C (261–262°C [20]). Спектральные данные соответствуют литературным [20]. Найдено, %: С 67.47; Н 6.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 67.72; Н 6.49. M 372.47.

5-Фенил-1,5-дигидро-2H,2'H-спиро[фуоро[2,3- d]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'-(1'H,3H,3'H)-пентон (3). К смеси 78 мг (0.6 ммоль) ацетоуксусного эфира и 108 мг (0.5 ммоль) 5-бензилиденбарбитуровой кислоты прибавляли 6 мл этанола, далее при перемешивании при комнатной температуре небольшими порциями прибавляли 107 мг (0.6 ммоль) NBS, затем 2 мл воды и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл воды и оставляли на 1 сутки при 0°C. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 30%-ным водным этанолом и сушили на воздухе. Выход 72 мг (84%). Белые кристаллы, т.пл. 302–303°C (304–306°C [17]). Спектральные данные соответствуют приведенным в литературе [17]. Масс-

спектр: m/z 341 [$\text{M} - \text{H}$]. Найдено, %: С 52.47; Н 3.06; N 16.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 52.64; Н 2.94; N 16.37. M 342.26.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован ряд полифункциональных спиросочлененных дигидрофуранов на основе некоторых метиленактивных соединений и 5-арилиденбарбитуровых кислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андин Александр Николаевич,
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-5274-0980>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Urzúa A., Echeverría J., Rezende M.C., Wilkens M. *Molecules*. **2008**, *13*, 2385–2393. doi 10.3390/molecules13102385
2. Witak D.T., Cavestri R.C., Newman H.A., Baldwin J.R., Sober C.L., Feller D.R. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1198–1202. doi 10.1021/jm00210a005
3. Cao W., Chen G., Chen J., Chen R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 527–533. doi 10.1081/SCC-200049776
4. Yang Z., Fan M., Liu W., Liang Y. *Synthesis*. **2005**, 2188–2192. doi 10.1055/s-2005-869956
5. Chuang C.-P., Tsai A.-I. *Synthesis*. **2006**, 675–679. doi 10.1055/s-2006-926300
6. Wang Q.-F., Hou H., Hui L., Yan C.-G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7403–7406. doi 10.1021/jo901379h
7. Maiti S., Perumal P.T., Menendez J.C. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 9512–9518. doi 10.1016/j.tet.2010.10.017
8. Sahu D.P., Giri S.K., Varshney V., Kumar S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3406–3419. doi 10.1080/00397910902763938
9. Elinson M.N., Vereshchagin A.N., Stepanov N.O., Belyakov P.A., Nikishin G.I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6598–6601. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.041
10. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Dorofeeva E.O., Zaimovskaya T.A., Stepanov N.O., Gorbunov S.V., Belyakov P.A., Nikishin G.I. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 1198–1206. doi 10.1016/j.tet.2011.11.057
11. Рыжков Ф.В., Элинсон М.Н., Рыжкова Ю.Е., Верещагин А.Н., Фахрутдинов А.Н., Егоров М.П. *XTC*. **2021**, *57*, 672–678. [Ryzhkov F.V., Elinson M.N.,

- Ryzhkova Yu.E., Vereshchagin A.N., Fakhrutdinov A.N., Egorov M.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 672–678. doi 10.1007/s10593-021-02966-8
12. Jalilzadeh M., Noroozi Pesyan N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 3382–3388. doi 10.5012/bkcs.2011.32.9.3382
13. Noroozi Pesyan N., Shokr A., Gharib A., Tunç T., Sahin E. *J. Chinese Chem. Soc.* **2015**, 62, 234–242. doi 10.1002/jccs.201400224
14. Ahadi S., Abaszadeh M., Bazgir A. *Mol. Divers.* **2012**, 16, 299–306. doi 10.1007/s11030-012-9363-4
15. Ahadi S., Mirzaei P., Bazgir A. *Combin. Chem. High Throughput Screen.* **2013**, 16, 435–440. doi 10.2174/1386207311316060003
16. Yao C., Wang Y., Li T., Yu C., Li L., Wang C. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 10593–10597. doi 10.1016/j.tet.2013.10.056
17. Teimouri M.B., Akbari-Moghaddam P., Motaghinezhad M. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 6804–6809. doi 10.1016/j.tet.2013.06.030
18. Chen W., Li M., Wang H., Zhu Y. *Synlett.* **2019**, 30, 1565–1572. doi 10.1055/s-0039-1690098
19. Yan X., Shao P., Song X., Zhang C., Lu C., Liu S., Li Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2684–2690. doi 10.1039/c9ob00004f
20. Yokote S., Nishikawa S., Shibuya K., Hisano K., Nishino H. *Tetrahedron.* **2020**, 76, art. № 131165. doi 10.1016/j.tet.2020.131165

Synthesis of Functionalized Spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidine] Derivatives on the Base of 5-Arylidenebarbituric Acids

A. N. Andin* and M. A. Engelgardt

FSAEI HE “Far Eastern Federal University”,
Universitetskii pr. L, Russky Island, Vladivostok, 690922 Russia
*e-mail: andin.an@dyfu.ru

Received April 8, 2024; revised April 20, 2024; accepted April 25, 2024

Adducts of dimedone and 5-arylidenebarbituric acids react with N-bromosuccinimide in aqueous ethanol to give functionalized spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidine] derivatives with moderate yields. The interaction of 5-benzylidenebarbituric acid with ethyl acetoacetate in the presence of N-bromosuccinimide leads to spiro[pyrimidine-5,6'-furo[2,3-d]pyrimidine] derivative.

Keywords: spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidines], dimedone, 5-arylidenebarbituric acids