

УДК 547.854.5+54.057

*Н.І. Кобижча<sup>а</sup>, В.М. Головатюк<sup>а</sup>, В.В. Суховеєв<sup>а,б</sup>, М.В. Стрілець<sup>б</sup>, В.І. Кашковський<sup>а</sup>***СИНТЕЗ НОВИХ СПІРОЦИКЛІЧНИХ ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРІОНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ**<sup>а</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Київ, Україна<sup>б</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, м. Ніжин, Україна

Робота присвячена синтезу нових спіроциклічних моно- або діацилзаміщених похідних піримідин-2,4,6-тріону з використанням реакцій метатезису із закриттям циклу. Спочатку, реакцією ацилювання активних N–H груп у положення **1** та **3** 5,5-діалілпіримідин-2,4,6-тріону хлороангідрідами бензойних кислот отримано низку відповідних монобензоїл- та дибензоїлзаміщених тріоксопіримідинів як вихідних сполук для подальшої каталітичної циклізації. Експериментально встановлено, що використання N,N-діетиланіліну як основи приводить до селективного моноацилювання, тоді як взаємодія динатрієвої солі піримідинтріону з відповідними хлороангідрідами бензойних кислот веде до одержання дизаміщених продуктів з досить високими виходами. Реакціями метатезису із закриттям циклу синтезовані інтермедіати переведено у нові ненасичені спіроциклопентенільні похідні піримідинтріону з використанням карбенового комплексу рутенію. Встановлено, що найбільш ефективними комплексами, які викликають циклізацію діалільних замісників, є N-гетероциклічний безфосфіновий рутенійкарбеновий каталізатор бензиліденового типу Ховейди-Габбса, а також монофосфіновий імідазолідиновмісний комплекс фенілденіліденового типу. Структуру та хімічну чистоту всіх нових одержаних речовин доведено спектроскопією ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та елементним аналізом. Експериментально встановлено, що деякі спіро-анельовані піримідинтріони проявляють аналгетичну активність і за ефектом дії можуть конкурувати з відомим піразолоновмісним препаратом «Анальгін». Виявлено, що синтезовані речовини мають низьку гостру токсичність, що відносить їх до малотоксичних або практично нетоксичних сполук.

**Ключові слова:** піримідин-2,4,6-тріони, спіро-анельовання, метатезис, каталізатор Габбса, аналгетична активність.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2020-131-4-72-79

**Вступ**

Дизайн і синтез нових спіроциклічних молекул на сьогоднішній день є досить актуальним напрямом у сучасній органічній хімії, адже багато сполук зі спіро-анельованою системою природного та синтетичного походження мають широкий спектр біологічної активності і використовуються в медичній хімії та біотехнології. Піримідинтріоновмісні сполуки, в свою чергу, є досить важливим класом органічних речовин, які мають застосування, переважно, при лікуванні неврологічних захворювань, [1], а також як противірусні, антифунгіцидні, антиконвульсантні та протипухлинні препарати [2–4]. Се-

ред спіро-анельованих тріоксопіримідинів відомі речовини з антиоксидантною дією [5] та аналгетичною активністю [6]. Окрім того, спірозаміщення у положенні 5 піримідинтріонового кільця в деяких випадках підвищує терапевтичний індекс порівняно з лінійними аналогами, що є досить важливим чинником при впровадженні нових речовин у фармацевтичну індустрію [7]. Зважаючи на це, дизайн та одержання нових спіропіримідинтріонових похідних є перспективним та актуальним напрямом у сучасному органічному синтезі.

В даному повідомленні описано синтез нових ненасичених спіроциклічних N-бензоїлза-

міщених триоксопіримідинів з використанням реакції метатезису із закриттям циклу (RCM) при застосуванні рутенійкарбенових каталізаторів, а також наведено результати дослідження біологічної активності отриманих продуктів.

#### **Експериментальна частина**

##### *Загальні положення*

Вихідні реагенти є комерційно доступними, розчинники очищали за стандартними методиками. Спектри ЯМР на ядрах водню та вуглецю записано на приладі Varian Mercury 400 (400 та 100 МГц для ядер  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , відповідно) у  $\text{DMSO}-d_6$  та  $\text{CDCl}_3$ , внутрішній стандарт – ТМС. Сигнали ЯМР  $^{13}\text{C}$  записано також з використанням методу АРТ. Елементний аналіз зроблено в аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України. Температуру топлення одержаних речовин визначено з використанням приладу Voetius hot stage apparatus. Хід реакції контролювали методом тонкошарової хроматографії із застосуванням пластин Silufol UV-254 та суміші бензен–ацетонітрил (4:1) в якості елюента. Очистку продуктів метатезису здійснено методом колонкової хроматографії на носії SilicaGel 60 (0,04–0,063 мм, 230–400 mesh). 5,5-Діалілпіримідин-2,4,6-тріон I синтезовано за методикою, наведеною в роботі [8], рутенієві каталізатори метатезису VII отримано за методиками [9–11].

##### *Загальна методика одержання 1-бензоїлзаміщених 5,5-діалілпіримідин-2,4,6-тріонів IIIa–d*

До 0,05 моль 5,5-діалілпіримідинтріону I та 0,06 моль N,N-діетиланіліну додавали 0,055 моль відповідного бензоїлхлориду IIa–d. Одержану суміш при перемішуванні нагрівали при 120°C впродовж 8 год. Перебіг реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Після закінчення реакції суміш охолоджували, додавали сухий бензен та нагрівали при 80°C впродовж 15–20 хв. Реакційну масу охолоджували до 30°C відфільтровували, фільтрат випаровували при низькому тиску і залишок кристалізували з етилового спирту. Кристалічний осад відфільтровували, промивали охолодженим етанолом і сушили на повітрі.

##### *5,5-Діаліл-1-бензоїлпіримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон IIIa:*

Вихід 61%,  $T_{\text{топл}}=147\text{--}149^\circ\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,46 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,8, 2H), 7,68 (т, J=7,8, 1H), 7,49 (т, J=7,8, 2H), 5,77 (м, 2H), 5,26 (м, 4H), 2,79 (д, J=7,6, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,6, 170,3, 166,7, 147,5, 135,5, 131,0, 130,6, 130,1, 129,1, 121,9, 57,9, 42,0. Знайдено, %: C 65,27; H 5,20; N 8,89.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 65,38; H 5,16; N 8,97.

##### *5,5-Діаліл-1-(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон IIIб:*

Вихід 59,8%,  $T_{\text{топл}}=179\text{--}181^\circ\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,71 (с, 1H), 8,79 (д, J=6,8, 2H), 7,30 (д, J=6,8, 2H), 5,76 (м, 2H), 5,27 (м, 4H), 2,80 (д, J=5,6, 4H), 2,44 (с, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,7, 170,4, 166,6, 147,8, 146,9, 130,8, 130,3, 129,8, 128,4, 121,6, 57,8, 42,2, 21,8. Знайдено, %: C 66,29; H 5,50; N 8,63.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 66,25; H 5,56; N 8,58.

##### *5,5-Діаліл-1-(2-хлорбензоїл)піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон IIIв:*

Вихід 72,0%,  $T_{\text{топл}}=156\text{--}158^\circ\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,76 (с, 1H), 7,71 (д, J=6,5, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,34 (т, J=6,5, 1H), 5,69 (м, 2H), 5,18 (м, 4H), 2,75 (д, J=7,5, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,4, 170,1, 164,7, 147,2, 134,6, 134,5, 132,4, 131,7, 130,9, 130,0, 127,1, 121,6, 57,5, 42,4. Знайдено, %: C 58,79; H 4,28; N 8,09.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 58,88; H 4,36; N 8,01.

##### *5,5-Діаліл-1-(2-флуорбензоїл)піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон IIIг:*

Вихід 47,1%,  $T_{\text{топл}}=139\text{--}141^\circ\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,70 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,7, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 5,76 (м, 2H), 5,28 (м, 4H), 2,81 (д, J=7,8, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,8, 170,2, 166,0, 147,5, 133,1, 130,7, 130,0, 126,1, 122,4, 122,0, 121,3, 117,3, 57,9, 42,6. Знайдено, %: C 61,90; H 4,49; N 8,42.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 61,82; H 4,58; N 8,48.

##### *5,5-Діаліл-1-(4-флуорбензоїл)піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон IIIд:*

Вихід 60,1%,  $T_{\text{топл}}=161\text{--}163^\circ\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,55 (с, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 5,72 (м, 2H), 5,24 (м, 4H), 2,77 (м, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,8, 170,4, 166,3, 147,6, 133,5, 133,4, 130,1, 127,5, 121,8, 116,7, 57,8, 42,5. Знайдено, %: C 61,75; H 4,50; N 8,56.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 61,82; H 4,58; N 8,48.

##### *Загальна методика одержання 1,3-добензоїлзаміщених 5,5-діалілпіримідин-2,4,6-тріонів IV–VI*

До 0,04 моль сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідинтріону, одержаної реакцією 0,04 ммоль сполуки I та 0,08 моль натрій метилату з подальшим вакуумним висушуванням при 120°C впродовж 3 год, спочатку додавали 25 мл сухого ТГФ, а потім при перемішуванні 0,05 моль

відповідного бензоїлхлориду Па-д протягом 20 хв, після чого одержану суміш нагрівали при 60°C впродовж 5–7 год (контроль ТШХ). Потім випаровували розчинник і до залишку додавали 0,1 н. розчин натрій гідроксиду. Утворений осад відфільтровували, промивали холодною водою, перекристалізували зі спирту та сушили на повітрі.

*5,5-Діаліл-1,3-добензоїлпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон IVa:*

Вихід 41,8%,  $T_{\text{топл}}=169-171^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,91 (д, J=7,8, 4H), 7,66 (т, J=7,8, 2H), 7,49 (т, J=7,8, 4H), 5,91 (м, 2H), 5,47–5,23 (м, 4H), 2,87 (д, J=7,6, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,2, 166,7, 147,2, 135,6, 130,9, 130,7, 130,3, 129,2, 122,3, 58,6, 42,9. Знайдено, %: С 69,17; Н 4,75; N 6,78.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: С 69,22; Н 4,84; N 6,73.

*5,5-Діаліл-1,3-біс(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон IVб:*

Вихід 63,9%,  $T_{\text{топл}}=178-180^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,94 (д, J=7,8, 4H), 7,48 (д, J=7,8, 4H), 5,84 (м, 2H), 5,41–5,19 (м, 4H), 3,32 (с, 6H), 2,85 (д, J=7,4, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,3, 167,3, 148,1, 147,7, 131,2, 131,1, 130,8, 128,3, 122,1, 57,4, 41,2, 21,9. Знайдено, %: С 70,19; Н 5,49; N 6,23.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: С 70,26; Н 5,44; N 6,30.

*5,5-Діаліл-1,3-біс(2-хлоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон IVв:*

Вихід 53,8%,  $T_{\text{топл}}=141-143^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,00 (д, J=6,8, 2H), 7,60 (т, J=6,8, 2H), 7,06 (т, J=6,8, 2H), 7,00 (д, J=6,8, 2H), 5,80 (м, 2H), 5,25 (м, 4H), 2,81 (д, J=7,5, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,5, 166,3, 147,8, 133,6, 131,0, 130,3, 127,1, 122,4, 122,0, 121,3, 117,0, 57,6, 42,3. Знайдено, %: С 59,36; Н 3,70; N 5,84.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: С 59,40; Н 3,74; N 5,77.

*5,5-Діаліл-1,3-біс(2-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон IVг:*

Вихід 57,1%,  $T_{\text{топл}}=180-182^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,69 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 5,75 (м, 2H), 5,30 (м, 4H), 2,79 (д, J=7,8, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,6, 166,2, 147,7, 133,4, 130,8, 129,9, 126,3, 122,1, 121,9, 121,1, 117,1, 57,8, 42,5. Знайдено, %: С 63,79; Н 3,95; N 6,10.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: С 63,72; Н 4,01; N 6,19.

*5,5-Діаліл-1,3-біс(4-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон IVд:*

Вихід 64,7%,  $T_{\text{топл}}=172-174^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,97 (м, 4H), 7,20 (м, 4H), 5,92 (м, 2H), 5,43–5,32 (м, 4H), 2,89 (д, J=5,2, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,0, 168,1, 166,4, 147,1, 133,5, 130,3, 127,4, 122,4, 116,7, 58,6, 42,7. Знайдено, %: С 63,79; Н 3,96; N 6,11.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: С 63,72; Н 4,01; N 6,19.

*Загальна методика одержання 5-спіроциклоалкенільних бензоїлзаміщених піримідин-2,4,6-тріонів реакцією метатезису із закриттям циклу*

До розчину 0,02 ммоль відповідного діалілпіримідинтріону IIIа-д, IVа-д в системі розчинників дихлоретан-толуен (1:1) додавали 2,0–2,5 мол.% рутенієвого комплексу IX. Одержану суміш нагрівали в атмосфері аргону за температури 70–75°C упродовж 4–5 год. Потім розчинники випаровували при низькому тиску, а залишок очищали від каталізатора з використанням колонкової хроматографії на силікагелі з застосуванням суміші етилацетату та гексану як елюента. Після випаровування при низькому тиску продукт кристалізували з етанолу.

*7-Бензоїл-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон Va:*

Вихід 82,1%,  $T_{\text{топл}}=184-186^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 11,70 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,7, 2H), 7,78 (т, J=7,7, 1H), 7,60 (т, J=7,7, 2H), 5,63 (с, 2H), 2,99 (м, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 173,1, 173,0, 169,7, 149,8, 136,1, 132,0, 130,6, 129,6, 127,8, 55,4, 44,2. Знайдено, %: С 63,46; Н 4,14; N 9,79.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 63,38; Н 4,25; N 9,85.

*7-(2-Метилбензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон Vб:*

Вихід 89,7%,  $T_{\text{топл}}=179-181^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 11,65 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,2, 2H), 7,41 (д, J=7,2, 2H), 5,62 (с, 2H), 2,97 (м, 4H), 2,41 (с, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,5, 170,4, 166,4, 147,4, 134,1, 130,6, 130,1, 128,4, 127,1, 55,0, 43,9, 21,9. Знайдено, %: С 64,37; Н 4,70; N 9,32.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 64,42; Н 4,73; N 9,39.

*7-(2-Хлоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон Vв:*

Вихід 75,7%,  $T_{\text{топл}}=169-171^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 11,71 (с, 1H), 8,20 (д, J=6,8, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 2,94 (м, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 172,7, 172,5, 166,7, 149,5, 135,6, 133,7, 133,1, 132,1, 131,4, 128,2, 127,9, 55,5, 43,9. Знайдено, %: С 56,48; Н 3,41; N 8,84.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 56,53; Н 3,47; N 8,79.

*7-(2-Флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIc:*

Вихід 81,3%,  $T_{\text{топл}}=186-188^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 11,71 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=7,8$ , 1H), 7,71 (т,  $J=7,8$ , 1H), 7,32–7,02 (м, 2H), 5,63 (м, 2H), 3,10–2,80 (м, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 172,7, 172,6, 168,3, 165,5, 149,2, 136,7, 133,9, 132,6, 128,2, 127,4, 116,8, 55,2, 44,1. Знайдено, %: C 59,67; H 3,59; N 9,22.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 59,61; H 3,67; N 9,27.

*7-(4-Флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIд:*

Вихід 68,8%,  $T_{\text{топл}}=177-179^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 11,71 (с, 1H), 8,29 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=8,8$ , 2H), 5,63 (с, 2H), 2,92 (м, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 173,0, 172,9, 168,6, 165,8, 149,8, 134,3, 128,8, 127,9, 117,1, 55,4, 44,4. Знайдено, %: C 59,56; H 3,63; N 9,21.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 59,61; H 3,67; N 9,27.

*7,9-Дибензоїл-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIA:*

Вихід 93,1%,  $T_{\text{топл}}=190-192^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,25 (д,  $J=7,8$ , 4H), 7,81 (т,  $J=7,8$ , 2H), 7,70 (т,  $J=7,8$ , 4H), 5,69 (с, 2H), 3,13 (с, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 173,1, 169,8, 149,7, 136,3, 132,2, 130,8, 129,9, 128,0, 55,3, 44,5. Знайдено, %: C 68,09; H 4,08; N 7,17.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: C 68,04; H 4,15; N 7,21.

*7,9-Біс(4-метилбензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIб:*

Вихід 77,9%,  $T_{\text{топл}}=184-186^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,85 (д,  $J=6,8$ , 4H), 7,31 (д,  $J=6,8$ , 4H), 5,69 (с, 2H), 3,29 (с, 4H), 2,42 (с, 6H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,3, 166,4, 147,4, 147,1, 130,6, 130,1, 128,4, 127,1, 56,0, 43,9, 21,9. Знайдено, %: C 69,28; H 4,79; N 6,70.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: C 69,22; H 4,84; N 6,73.

*7,9-Біс(2-хлоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIв:*

Вихід 88,1%,  $T_{\text{топл}}=158-160^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,04 (д,  $J=7,6$ , 2H), 7,57 (т,  $J=7,6$ , 2H), 7,06 (т,  $J=7,6$ , 2H), 6,98 (д,  $J=7,6$ , 2H), 5,68 (с, 2H), 3,21 (с, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 171,6, 166,8, 147,9, 146,3, 133,5, 130,7, 129,9, 126,5, 122,0, 121,6, 57,7, 42,7. Знайдено, %: C 57,83; H 3,02; N 6,06.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: C 57,79; H 3,09; N 6,13.

*7,9-Біс(2-флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIг:*

Вихід 78,2%,  $T_{\text{топл}}=169-171^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 8,04 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 5,69 (с, 2H), 3,27 (с, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 171,6, 166,8, 147,9, 146,3, 133,5, 130,7, 129,9, 126,5, 122,0, 121,6, 57,7, 42,7. Знайдено, %: C 62,21; H 3,39; N 6,56.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: C 62,27; H 3,33; N 6,60.

*7,9-Біс(2-флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон VIд:*

Вихід 84,6%,  $T_{\text{топл}}=186-188^{\circ}\text{C}$  (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 7,89 (м, 4H), 7,31 (м, 4H), 5,70 (с, 2H), 3,29 (с, 4H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 170,4, 166,7, 166,4, 147,4, 130,6, 130,2, 128,4, 127,2, 56,1, 44,0. Знайдено, %: C 62,21; H 3,39; N 6,54.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Розраховано, %: C 62,27; H 3,33; N 6,60.

Аналгетичну активність сполук V–VI визначали на безпородних щурах-самцях. Віртуальне оцінювання гострої токсичності виконували з використанням методу QSAR за методологією комп'ютерної програми QuS. Експериментальне дослідження гострої токсичності було здійснено на білих безпородних мишах вагою 16–24 г. Вивчення біологічної активності та токсичності виконано в лабораторії біотехнології фізіологічно активних сполук біологічного факультету Запорізького національного університету.

#### **Результати та обговорення**

Ацилування піримідинтріонів у положеннях 1 та 3 піримідинтріонового кільця хлороангідридами та ангідридами органічних кислот, зазвичай, проводять в присутності піридину, солей срібла або натрію, а також при взаємодії хлорангідридів з 1,3-біс(триметилсиліл)- та 1,3-біс(трибутилстаніл)-тріоксопіримідинами [12].

Застосування піридину як основи приводить до неселективного ацилування піримідинового циклу, тому відокремлення монобензоїл- та дібензоїлзамішених продуктів один від іншого, зазвичай, досить ускладнює процес синтезу, а також веде до зменшення виходу цільових продуктів. 1-Бензоїлзамішені похідні 5,5-діалілпіримідинтріону IIIа-д, як встановлено, з досить високими виходами та низькою кількістю побічних домішок було одержано при взаємодії піримідинтріону I з 10% надлишком відповідних хлороангідридів бензойних кислот IIа-д в присутності 20% надлишку N,N-діетиланіліну без додаткових органічних розчинників. Саме використання діетиланіліну як досить м'якої та слабшої за піридин основи, дозволило прово-



вані продукти являють собою білі кристалічні сполуки, які не є чутливими до повітря та вологи і можуть зберігатися при нормальних умовах впродовж тривалого часу.

Будову та хімічну чистоту нових продуктів моно- та діацилування діалілпіримідинтріону доведено спектроскопією ЯМР на ядрах водню та вуглецю, а також елементним аналізом.

Отримані діалізаміщені тріоксопіримідинтріони IIIa-d та IVa-d було перетворено у відповідні спіроциклопентенільні похідні Va-d та VIa-d реакціями метатезису із закриттям циклу (схема 2).

Встановлено [13], що проведення RCM конверсії найбільш ефективно відбувається за участю карбенових комплексів рутенію. Слід зазначити, що RCM спіроциклізація відбувається важко і, відповідно, потребує підвищених температур та тривалого часу синтезу. Для підвищення ефективності реакції необхідно застосування каталізаторів з тривалим "часом життя" активної 14-електронної частинки рутенієвого комплексу. Саме сполуки рутенію з вмістом N-гетероциклічного ліганду мають високу термостабільність і каталізують зазначені реакції впродовж тривалого часу при підвищених температурах [14]. Найбільш ефективними для реакцій спіроциклізації піримідинтріонів, як було показано раніше, є монофосфіновий каталізатор типу Граббса другого покоління VII та безфосфіновий комплекс третього покоління Ховейди-Граббса VIII [15].

З метою дослідження можливостей перетворення діалізаміщених бензоїлпіримідинтріонів у відповідні спіро-анельовані продукти, нами спочатку було проведено спроби здійснити RCM на вихідному інтермедіаті IIIa з використанням рутенієвих комплексів VII, VIII та IX (рисунок).

У випадку застосування каталізатора VII

конверсія вихідної сполуки у спіран не відбувалась. Навіть при збільшенні концентрації каталізатора до 10 мол.% і підвищенні температури до 65°C у дихлороетані та проведенні синтезу впродовж 18 год шуканий продукт отримати не вдалося.

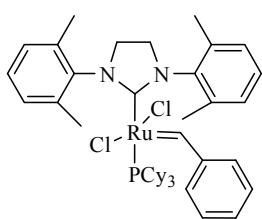
При використанні безфосфінового комплексу VIII повної конверсії сполуки IIIa у відповідний продукт V вдалося досягти при використанні його у кількості 10 мол.% в дихлорометані впродовж 18 год.

Досить несподіваний результат було одержано при застосуванні N-гетероциклічного рутенійкарбенового каталізатора II покоління фенілденіліденового типу IX. Як було встановлено, повна RCM спіроциклізація відбувається при застосуванні цього комплексу в концентрації лише 2 мол.% за відношенням до вихідного субстрату. Слід відмітити, що реакцію RCM здійснено у суміші дихлороетану та толуену в інертному середовищі при 70°C впродовж 4 год. Зважаючи на те, що каталізатор IX з точки зору синтезу є більш доступним та дешевшим за комплекс VIII, усі наступні продукти спіроциклізації було одержано з використанням саме комплексу IX.

Продукти метатезису відділяли від залишків каталізатора методом колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням суміші етилацетату та гексану як елюента.

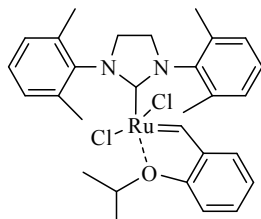
Структури та хімічну чистоту синтезованих спіро-анельованих моно- та дибензоїлзаміщених піримідинтріонів доведено спектроскопією ЯМР на ядрах водню та вуглецю, а також елементним аналізом.

Досліджено деякі практично корисні властивості синтезованих сполук. Знайдено, що речовини VIa, VIb та VIg виявляють виражену знеболювальну активність і за дієвим ефектом конкурують з препаратом групи піразолону



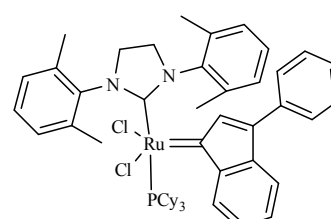
VII

Монофосфіновий каталізатор  
другого покоління



VIII

Безфосфіновий каталізатор  
третього покоління Ховейди-Граббса



IX

Монофосфіновий каталізатор  
фенілденіліденового типу

Су - циклогексил

Рутенієві комплекси VII, VIII та IX

«Анальгін», тоді як сполуки Vб, Vв та VIв мають помірну, а Va, і VIa – слабку аналгетичну дію.

Гостру токсичність синтезованих речовин було досліджено віртуальним та експериментальним шляхами. З одержаних віртуальних розрахунків та експериментальних даних можна зробити висновок, що досліджувані спіроциклічні піримідинтріони мають низьку гостру токсичність, тому їх можна віднести до малотоксичних або практично нетоксичних речовин.

Здійснені біологічні дослідження підтверджують перспективність подальшого дизайну та синтезу нових спіроциклічних похідних піримідин-2,4,6-тріону з метою одержання потенційних аналгетичних засобів.

### Висновки

1. Реакціями ацилування вихідного 5,5-діаліпіримідин-2,4,6-тріону низкою хлороангідридів бензойних кислот з використанням N,N-діетиланіліну та натрієвих солей синтезовано моно- та дибензоїлзаміщені похідні тріоксопіримідину.

2. Досліджено умови виконання реакцій метатезису із закриттям циклу на бензоїлзаміщених похідних діаліпіримідинтріону та встановлено найбільш ефективні каталізатори, що забезпечують ефективний перебіг цих перетворень.

3. Реакціями метатезису із закриттям циклу із застосуванням рутенійкарбенового каталізатора фенілденіліденового типу одержано з бензоїлзаміщених діаліпіримідинтріонів нові відповідні спіроциклопентенільні гетероцикли.

4. Віртуальним методом QSAR та експериментальними дослідженнями встановлено, що синтезовані сполуки можна віднести до малотоксичних або практично нетоксичних.

5. Експериментальним шляхом з'ясовано, що деякі спіроциклічні піримідинтріони мають виражену аналгетичну активність, яка в деяких випадках перевищує активність препарату «анальгін».

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Purine studies*. Part VII. The synthesis of purines as amplifiers of phleomycin against *E. coli* / Brown D.J., Jones R.L., Angyal A.M., Grigg G.W. // *J. Chem. Soc., Perkin I.* – 1972. – P.1819-1825.

2. *Studies on spiroheterocycles, part II: heterocyclization of the spiro compounds containing cyclohexanone and thiobarbituric acid with different bidentate nucleophilic reagents* / Behera R.K., Behera A.K., Pradhan R., Pati A., Patra M. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol.36. – P.3729-3742.

3. *Synthesis and anticonvulsant activity of certain spiro compounds derived from barbituric and thiobarbituric acids* / Osman A.N., Kandeel M.M., Saidand M.M., Ahmed E.M // *Indian J. Chem.* – 1996. – Vol.35B. – P.1073-1078.

4. *Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiro-quinolines with barbituric and thiobarbituric acids* / Bhaskarachar R.K., Revanasiddappa V.G., Hegde S., Balakrishna J.P., Reddy S.Y. // *Med. Chem. Res.* – 2015. – Vol.24. – P.3516-3528.

5. *Trisubstituted barbiturates and thiobarbiturates: synthesis and biological evaluation as xanthine oxidase inhibitors, antioxidants, antibacterial and anti-proliferative agents* / Figueiredo J., Serrano J.L., Cavalheiro E., Keurulainen L., Yli-Kauhaluoma J., Moreira V.M., Ferreira S., Domingues F.C., Silvestre S., Almeida P. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol.143. – No. 1. – P.829-842.

6. *McLean W.* New guidelines for barbiturate-containing analgesics: don't start, and help stop! // *Can. Med. Assoc. J.* – 2000. – Vol.163. – No. 4. – P.414-415.

7. *Synthesis and CNS depressant of newer spirobarbiturates* / Goel B., Sharma S., Bajaj K., Bansal D., Singh T., Malik N., Lata S., Tyagi C., Panwar H., Agarwal A., Kumar A. // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2005. – Vol.67. – P.194-199.

8. *Синтез нових N,N'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів* / Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. // *Журн. орг. фарм. хімії.* – 2013. –Т.11. – № 41. – С.42-47.

9. *New N-heterocyclic carbene ligands in Grubbs and Hoveyda-Grubbs catalysts* / Monsaert S., Ledoux N., Drozdak R., Van Der Voort P., Verpoort F. // *Green Metathesis Chem.* – 2010. – P.17-29.

10. *Practical larger scale preparation of second-generation Hoveyda-type catalysts* / Bieniek M., Michrowska A., Gulajski L., Grela K. // *Organometallics.* – 2007. – Vol. 26. – No. 4. – P.1096-1099.

11. *Bantrel X., Nolan S.P.* Synthesis of N-heterocyclic carbene ligands and derived ruthenium olefin metathesis catalysts // *Nat. Protoc.* – 2011. – Vol.6. – P.69-77.

12. *Silicon-, germanium-, and tin-containing derivatives of barbital and methyluracil* / Gordetsov A.S., Loginova L.B., Zimina S.V., Cherepenikova N.F., Kurskii Yu.A // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2005. – Vol.75. – No. 6. – P.870-872.

13. *Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis* / Ogbay O.M., Warner N.C., O'Leary D.J., Grubbs R.H. // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – Vol.47. – No. 12. – P.4510-4544.

14. *Highly active ruthenium metathesis catalysts enabling ring-opening metathesis polymerization of cyclopentadiene at low temperatures* / Song K., Kim K., Hong D., Kim J., Heo C.E., Kim H.I., Hong S.H. // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol.10. – Article No. 3860.

15. *The synthesis of novel spirocyclic N-aryl-substituted 2-thiopyrimidine-4,6-diones* / Kobyzhcha N.I., Holovatiuk V.M., Rozhkov V.V., Kashkovsky V.I. // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2019. – Vol.17. – No. 1(65). – P.20-27.

Надійшла до редакції 26.12.2019

**SYNTHESIS OF NEW SPIROCYCLIC PYRIMIDINE-2,4,6-TRIONS BY METATHESIS REACTIONS**

N.I. Kobyzhcha <sup>a</sup>, V.M. Holovatiuk <sup>b, \*</sup>, V.V. Sukhoveev <sup>a, b</sup>,  
M.V. Strilets <sup>b</sup>, V.I. Kashkovsky <sup>a</sup>

<sup>a</sup> V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>b</sup> Nizhyn Mykola Gogol State University, Nizhyn, Ukraine

\* e-mail: vladimirxpu@rambler.ru

The paper reports the synthesis of new spirocyclic mono- and diacyl-substituted pyrimidine-2,4,6-trione derivatives by using ring-closing metathesis reactions. Initially, acylation of active N-H groups in the positions 1 and 3 by various benzoyl chlorides yields a series of respective monobenzoyl- and dibenzoyl-substituted trioxypyrimidines as a starting material for metathesis. It was experimentally established that the use of N,N-diethylaniline as a base led to monoacylated product, while the interactions of diallylpyrimidinetrione disodium salt with respective benzoyl chlorides allow obtaining disubstituted products with a high yield. The synthesized intermediates were converted into new unsaturated spirocyclic derivatives of pyrimidintrione via ring-closing metathesis reactions and with the aid of ruthenium carbene complex. It was determined that N-heterocyclic phosphine-free ruthenium carbene benzylidene Hoveyda-Grubbs catalyst and monophosphine imidazolidine-containing phenyl-indenylidene ruthenium complex are the most effective for ring-closing metathesis reaction. The structure and chemical purity of all new synthesized compounds were proved by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and elemental analysis. It was experimentally established that some spiro-annulated pyrimidintrione derivatives showed a significant analgesic activity and can compete with well-known pyraolone-containing drug «analgin». It was shown that all synthesized products have a low acute toxicity and hence they are a low-toxic or non-toxic compounds.

**Keywords:** pyrimidin-2,4,6-trione; spiro-annulation; metathesis; Grubbs catalyst; analgesic activity.

**REFERENCES**

1. Brown D.J., Jones R.L., Angyal A.M., Grigg G.W. Purine studies. Part VII. The synthesis of purines as amplifiers of phleomycin against E. coli. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1972, pp. 1819-1825.
2. Behera R.K., Behera A.K., Pradhan R., Pati A., Patra M. Studies on spiroheterocycles, part II: heterocyclization of the spiro compounds containing cyclohexanone and thiobarbituric acid with different bidentate nucleophilic reagents. *Synthetic Communications* 2006, Vol. 36, pp. 3729-3742.
3. Osman A.N., Kandeel M.M., Saidand M.M., Ahmed E.M. Synthesis and anticonvulsant activity of certain spiro compounds derived from barbituric and thiobarbituric acids. *Indian Journal of Chemistry*, 1996, vol. 35B, pp. 1073-1078.
4. Bhaskarachar R.K., Revanasiddappa V.G., Hegde S., Balakrishna J.P., Reddy S.Y. Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiro-quinolines with barbituric and thiobarbituric acids. *Medicinal Chemistry Research*, 2015, vol. 24, pp. 3516-3528.
5. Figueiredo J., Serrano J.L., Cavalheiro E., Keurulainen L., Yli-Kauhaluoma J., Moreira V.M., Ferreira S., Domingues F.C., Silvestre S., Almeida P. Trisubstituted barbiturates and thiobarbiturates: synthesis and biological evaluation as xanthine oxidase inhibitors, antioxidants, antibacterial and anti-proliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 143, pp. 829-842.
6. McLean W. New guidelines for barbiturate-containing analgesics: don't start, and help stop! *Canadian Medical Association Journal*, 2000, vol. 163, pp. 414-415.
7. Goel B., Sharma S., Bajaj K., Bansal D., Singh T., Malik N., Lata S., Tyagi C., Panwar H., Agarwal A., Kumar A. Synthesis and CNS depressant of newer spirobarbiturates. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, vol. 67, pp. 194-199.
8. Kobyzhcha N.I., Holovatiuk V.M., Bezugly Yu.V., Kashkovsky V.I. Synthesis of new N,N'-disubstituted 5-spirocyclopenten-3-yl 2,4,6-trioxyhexahydropyrimidines. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 42-47.
9. Monsaert S., Ledoux N., Drozdak R., Van Der Voort P., Verpoort F. New N-heterocyclic carbene ligands in Grubbs and Hoveyda-Grubbs catalysts. In: Dragutan V., Demonceau A., Dragutan I., Finkelshtein E.S. (eds.) *Green Metathesis Chemistry*, 2010, pp. 17-29.
10. Bieniek M., Michrowska A., Gulajski L., Grela K. Practical larger scale preparation of second-generation Hoveyda-type catalysts. *Organometallics*, 2007, vol. 26, pp. 1096-1099.
11. Bantreil X., Nolan S.P. Synthesis of N-heterocyclic carbene ligands and derived ruthenium olefin metathesis catalysts. *Nature Protocols*, 2011, vol. 6, pp. 69-77.
12. Gordetsov A.S., Loginova L.B., Zimina S.V., Cherepenikova N.F., Kurskii Yu.A. Silicon-, germanium-, and tin-containing derivatives of barbituric and methyluracil. *Russian Journal of General Chemistry*, 2005, vol. 75, pp. 870-872.
13. Ogba O.M., Warner N.C., O'Leary D.J., Grubbs R.H. Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chemical Society Reviews*, 2018, vol. 47, pp. 4510-4544.
14. Song K., Kim K., Hong D., Kim J., Heo C.E., Kim H.I., Hong S.H. Highly active ruthenium metathesis catalysts enabling ring-opening metathesis polymerization of cyclopentadiene at low temperatures. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, article no. 3860.
15. Kobyzhcha N.I., Holovatiuk V.M., Rozhkov V.V., Kashkovsky V.I. The synthesis of novel spirocyclic N-aryl-substituted 2-thiopyrimidine-4,6-diones. *Journal of Organic Pharmaceutical Chemistry*, 2019, vol. 17, no. 1(65), pp. 20-27.