

## Синтез 4-гидроксифенил-дигидропиримидинов

*Ковганко Н. Н.<sup>1</sup>, Ковганко В. Н.<sup>2</sup>, Слабко И. Н.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Конденсацией ацетоуксусного эфира с мочевиной и 4-гидрокси- или 3,4-дигидроксибензальдегидами получены соответствующие 4-гидроксифенилдигидропиримидиноны. Полученные соединения являются ценными полупродуктами для синтеза новых фторсодержащих дигидропиримидинов. Установлено, что 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он сопоставим с пиазинамидом по способности замедлять рост и развитие микобактерий.

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, гидроксibenзальдегиды, дигидропиримидиноны, антимикобактериальная активность.

**Введение.** Соединения ряда 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов впервые были получены итальянским ученом П. Биджинелли более ста лет назад. Синтез был осуществлен взаимодействием ацетоуксусного эфира, бензальдегида и мочевины в присутствии кислоты. Соответствующую трехкомпонентную реакцию позже назвали реакцией Биджинелли [1, 2].

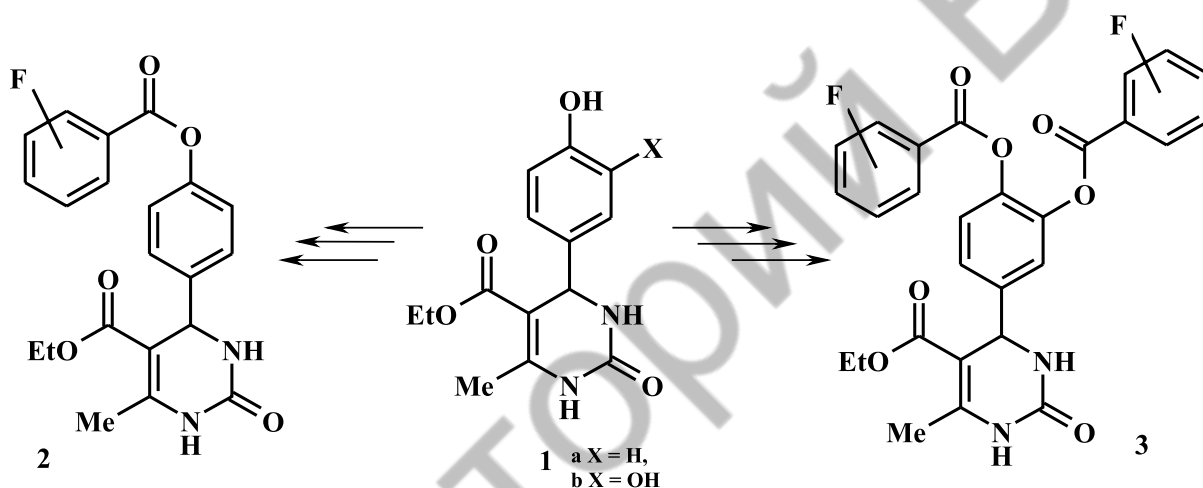
Для дигидропиримидинов обнаружили широкий спектр биологического действия. Согласно литературным данным среди веществ данного класса найдены соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противогрибковую, антигипертензивную и антиаритмическую активности [1, 2].

Наше внимание привлекли литературные данные по синтезу и исследованию биологической активности дигидропиримидинов, содержащих атомы фтора в различных положениях молекулы. Значительная часть соединений данного ряда относится к 4-фторарилдигидропиримидионам, которые могут быть получены в результате использования в реакции Биджинелли фторсодержащих бензальдегидов [1–4]. Ранее нами были получены и исследованы микобактерицидные свойства некоторых веществ ряда 4-фторарилдигидропиримидинов [7].

Известны также дигидропиримидиноны, содержащие атомы фтора в других фрагментах молекул [1, 2], которые могут проявлять различную биологическую активность.

Как следует из анализа литературных данных, различные фторсодержащие дигидропиримидиноны могут быть синтезированы и в результате химических трансформаций 4-арильного заместителя. Именно такой подход нами решено реализовать при получении новых фторсодержащих дигидропиримидинов в развитие проводимого нашей исследовательской группой целенаправленного поиска новых микобактерицидов среди фторсодержащих дигидропиримидинов.

В качестве начальных объектов исследования были выбраны фторсодержащие сложные эфиры **2** и **3**, которые, по нашему мнению, могут быть получены этерификацией 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-онов **1** фторбензойными кислотами или их производными.



**Цель работы** — исследование синтеза микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидинов.

**Материалы и методы.** ИК спектры в области 400–4000 см<sup>-1</sup> записаны в таблетках бромида калия на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet). Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500,13 МГц для <sup>1</sup>H и 125,75 МГц для <sup>13</sup>C) в растворах в соответствующих дейтерированных растворителях. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластин Kieselgel 60 F<sub>254</sub> фирмы Merck.

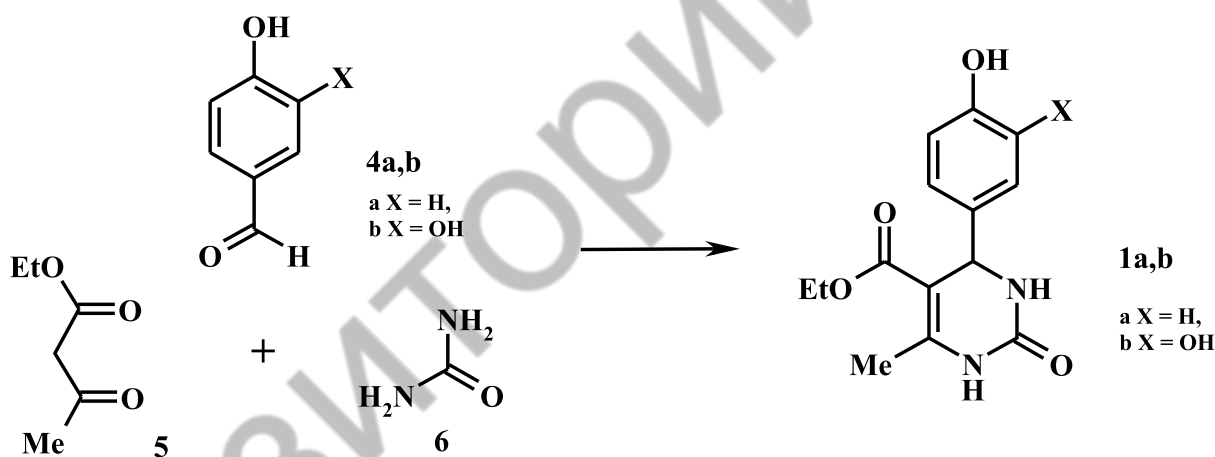
**4-(4-Гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он 1a.** К раствору 5,420 г (41,69 ммоль) ацетоуксусного эфира, 3,388 г (27,78 ммоль) 4-гидроксибензальдегида и 2,498 г (41,63 ммоль) мочевины в 20 мл этанола прибавили 0,25 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 11,5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали, промыли на фильтре последовательно этанолом, смесью этанол-вода, водой и петролейным эфиром. После осушки получено 6,475 г дигидропиримидинона **1a**. Выход 84 %. Аналитический образец получен после дополнительной перекристаллизации из диоксана. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3375, 3257, 3119 (NH, OH), 2971, 2924, 2867 (C-H), 1711 (плечо), 1696, 1681, 1655 (C=O), 1611, 1595, 1514 (C=C<sub>аром.</sub>, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. д., дейтеродиметилформамид): 1,17 (3H, т, J 7 Гц, CH<sub>3</sub>), 2,38 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4,05 (2H, кв, J 7 Гц, ОСН<sub>2</sub>), 5,25 (1H, с, 4-CH); 6,78 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,16 (2H, д, J 8,5 Гц) {аром. протоны}; 7,54 (1H, с, NH), 9,09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м. д., дейтеродиметилформамид): 14,44 (CH<sub>3</sub>), 18,15 (6-CH<sub>3</sub>), 54,90 (4-CH), 59,93, 67,40, 101,13, 115,69, 128,28, 136,60, 148,60, 153,10, 157,80, 166,43.

4-(3,4-Дигидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он **1b** синтезирован по аналогичной методике.

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид, в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

**Результаты и их обсуждение.** Ключевыми промежуточными веществами для синтеза фторсодержащих эфиров **2** и **3** являются дигидропиримидиноны **1a,b**. Следует отметить, что соединения ряда 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-онов в литературе описаны [4–6]. Разработка удобных методик синтеза с использованием доступных реагентов, а также получение с их помощью больших количеств веществ **1a,b** являлось целью данной работы.

Целевые 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-оны получены в результате конденсации 4-гидроксибензальдегида или 3,4-дигидроксибензальдегида с ацетоуксусным эфиром и мочевиной. Превращение осуществляли кипячением раствора реагентов в этаноле в присутствии соляной кислоты.



Строение синтезированных пиридинонов **1a,b** доказано на основании данных УФ, ИК и ЯМР спектров.

Так, в ИК спектре синтезированного дигидропиримидинона **1a** присутствуют полосы колебаний связей N-H и O-H в области 3375–3110 см<sup>-1</sup>, а также C = O в области 1711–1655 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **1a** присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов, характерных для трех исходных веществ. Это подтверждает образование пиридинонового цикла при реакции.

Например, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **1a** присутствуют трехпротонный синглет 6-метильной группы при δ 2,38 м. д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H этого соединения в области, характерной для сигналов ароматических протонов, присутствуют два двухпротонных дублета ароматического заместителя при δ 6,78 и 7,16 м. д. В спектре также присутствует синглет протона группы 4-СН в слабом поле при δ 5,25 м. д. и два уширенных синглета протонов NH-групп при δ 7,54 и 9,09 м. д.

Строение синтезированных соединений подтверждается также данными спектров ЯМР <sup>13</sup>C. Так, в спектре соединения **1a** присутствует сигнал углерода 6-метильной группы при δ 18,15 м. д. Для спектра ЯМР <sup>13</sup>C этого соединения характерно присутствие сигналов углерода группы 4-СН при δ 54,90 м. д., а также двух сигналов углеродов этоксигруппы при δ 14,44 м. д. (СН<sub>3</sub>) и δ 59,93 м. д. (ОСН<sub>2</sub>).

Для дигидропиримидинона **1a** также нами была изучена антимикобактериальная активность. Исследования проводили на штамме *Mycobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и

рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Антимикобактериальные свойства оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которая для соединения **1a** составила 200 мкг/мл. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пиразинамид (МИК 200 мкг/мл), который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [7]. Таким образом, антимикобактериальная активность исследованного дигидропиримидинона **1a** сопоставима с активностью пиразинамида.

**Заключение.** В результате проведенных экспериментов отработана удобная методика синтеза 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-она и 4-(3,4-дигидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-она, которая позволяет получать указанные вещества в больших количествах. Установлено, что 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он обладает антимикобактериальной активностью, которая оказалась сопоставимой с активностью пиразинамида. Полученные результаты, несомненно, будут полезны при проведении дальнейшего направленного исследования по синтезу микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидинов.

### Литература

1. Sandhu, S. Past, present and future of Biginelli reaction: a critical perspective / S. Sandhu, J. Sandhu // *Arkivoc.* – 2012. – № 1. – P. 66–133.
2. Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C. O. Kappe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1043–1052.
3. Dandia, A. Synthesis of fluorinated ethyl 4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5-carboxylates under microwave irradiation / A. Dandia, M. Saha, H. Taneja // *J. Fluor. Chem.* – 1998. – Vol. 90. – P. 17–21.
4. Hu, E.H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: an efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / E. H. Hu, D. R. Sidler, U.-H. Dolling // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, №10. – P. 3454–3457.
5. Ranu, B. C. Indium (III) Chloridecatalyzed one Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction / B.C. Ranu, A. Hajra, U. Jana // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 19. – P. 6270–6272.
6. Folkers, K. Researches on pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines / K. Folkers, H. J. Harwood, T.B. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1932. – Vol. 54, № 9. – P. 3751–3758.
7. Ковганко, Н. Н. Антимикобактериальные свойства фторсодержащих дигидропиримидинов / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. Сб. науч. тр. / Бел. гос. Мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. – Минск: ИВЦ Минфина, 2019. – Вып. 9. – С. 353–357.

## Synthesis of 4-hydroxyphenyl-dihydropyrimidinones

*Kauhanka M. M.<sup>1</sup>, Kauhanka U. M.<sup>2</sup>, Slabko I. N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus;*

The corresponding 4-hydroxyphenyl-dihydropyrimidinones were obtained by condensation of ethyl acetoacetate with urea and 4-hydroxy- or 3,4-dihydroxybenzaldehydes. The obtained compounds are valuable intermediates for the synthesis of new fluorine containing dihydropyrimidinones. It was found that 4-(4-hydroxyphenyl)-5-carbethoxy-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one is comparable to pyrazinamide in its ability to slow down the growth and development of mycobacteria.

**Keywords:** Biginelli reaction, hydroxyl containing benzaldehydes, dihydropyrimidinones, antimycobacterial activity.

*Поступила 19.11.2020*