

СИНТЕЗ НОВИХ N,N'-ДИЗАМІЩЕНИХ 5-СПІРОЦИКЛОПЕНТЕН-3-ІЛ 2,4,6-ТРИОКСОГЕКСАГІДРОПІРИМІДИНІВ

Н.І.Кобижча, В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

02094, м. Київ, Харківське шосе, 50, Україна. E-mail: Natalia_Ivanivna@mail.ua

Ключові слова: реакції метатезису з закриттям циклу (RCM); 5-спіро-2,4,6-тригідропіримидинтриони; похідні тіолан-1,1-діоксидів; рутенійкарбенові катализатори

В роботі представлений синтез нових N,N'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-тригідропіримидинтрионів реакціями метатезису з закриттям циклу (RCM). Вихідні речовини для одержання спіроциклів (5,5-діалілзаміщені 1,1-діоксотіоланіл 2,4,6-тригідроксипіримидини) було синтезовано двома шляхами – конденсацією карбамідів з маленовою кислотою в присутності водовіднімаючого засобу або конденсацією дициандіаміду з діалілзаміщеним ціанооцтовим естером у присутності алкоголяту натрію з подальшим алкілуванням утвореної сполуки по атому азоту та кислотним гідролізом. Встановлено, що найбільш придатним для проведення реакцій RCM є імідазолійемісний ізопропоксиденіленовий комплекс рутенію, який проявляє високу термічну стабільність, що дозволяє з високими виходами одержати цільові продукти завдяки проведенню реакцій при підвищеній до 70°C температурі. Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності нових 1,1-діоксотіоланових похідних спіропіримидинтрионів за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) показав, що деякі з цих речовин з високою вірогідністю можуть бути інгібіторами АТФази протеасоми. Крім того, нові спіроциклопентеніловмісні похідні 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів можуть бути перспективними в якості напівпродуктів для одержання біологічно активних речовин.

SYNTHESIS OF NEW N,N'-DISUBSTITUTED 5-SPIROCYCLOPENTEN-3-YL 2,4,6-TRIOXYHEXAHYDROPYRIMIDINES

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

Key words: ring-closing metathesis (RCM); 5-spiro-2,4,6-trioxyhexahydropyrimidines; derivatives of tiolan-1,1-dioxide; ruthenium carbene catalysts

The synthesis of new N, N'-disubstituted 5-spiro-2,4,6-trihydropyrimidinetriones by ring-closing metathesis reactions has been presented in this work. Starting compounds for obtaining of spirocycles (5,5-diallyl-1,1-dioxythiolanyl-2,4,6-trihydropyrimidinetriones) have been synthesized by two pathways, one of them is condensation of carbamides with malonic acid in the presence of dehydrating agents, whereas the other path consists in the condensation of dicyanodiamide with diallylcyanoacetic ester in the presence of sodium alkoxide, and the resulting products are subjected to alkylation with the following acid hydrolysis. It has been found that imidazolidine containing the isopropoxybenzylidene ruthenium complex is the most suitable for carrying out of ring-closing metathesis reactions since it has the high thermal stability; it allows to obtain the target products with a high yield due to carrying out these reactions at the higher temperatures. The preliminary computer prognosis of the biological activity of new 1,1-dioxythiolan derivatives with the help of PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) programme has shown that some of these compounds can be ATPase proteasome inhibitors. Moreover, new spirocyclopenten containing derivatives may be promising as precursors for obtaining of biologically active substances.

СИНТЕЗ НОВЫХ N,N'-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-СПИРОЦИКЛОПЕНТЕН-3-ИЛ 2,4,6-ТРИОКСОГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

Н.И.Кобыжча, В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.И.Кашковский

Ключевые слова: реакции метатезиса с закрытием цикла (RCM); 5-спиро-2,4,6-тригидропиримидинтрионы; производные тиолан-1,1-диоксидов; рутенійкарбеновые катализаторы

В работе представлен синтез новых N,N'-дизамещенных 5-спиро-циклопентен-3-ил 2,4,6-тригидропиримидинтрионов реакциями метатезиса с закрытием цикла (RCM). Исходные вещества для получения спироциклов (5,5-диаллилзамещенные 1,1-диоксотиоланил 2,4,6-тригидроксипиримидини) были синтезированы двумя путями – конденсацией карбамидов с маленовой кислотой в присутствии водоотнимающего средства или конденсацией дициандиамиды с диаллилзамещенным цианоуксусным эфиром в присутствии алкоголята натрия с последующим алкилированием полученного соединения по атому азота и кислотным гидролизом. Установлено, что наиболее пригодным для проведения реакций RCM является имидазолийсодержащий изопропоксиденіленовый комплекс рутенія, который имеет высокую термическую стабильность, что позволяет с высокими выходами получить целевые продукты благодаря проведению реакции при повышенной до 70°C температуре. Предыдущий компьютерный прогноз биологической активности новых 1,1-диоксотіолановых производных спіропіримидинтрионов с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) показал, что некоторые из этих веществ с высокой вероятностью могут быть ингибиторами АТФази протеасоми. Кроме того, новые спіроциклопентенілсодержащие производные 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів могут быть перспективны в качестве полупродуктов для получения биологически активных веществ.

Серед низки нітрогеновмісних гетероциклічних сполук піримідини завдяки широкому спектру біологічної дії своїх численних похідних мають дуже важливе значення [1]. Цікавими представниками цього класу органічних сполук є 2,4,6-тригідроксипіримідини, багато з яких мають широкий спектр біологічної активності та успішно використовуються в якості засобів для лікування неврологічних захворювань, депресії і погіршення пам'яті [2], а також в якості протипухлинних засобів [3, 4]. З літератури відомо, що спірозаміщення в 5-те положення триоксопіримідинового кільця значно підвищує терапевтичний індекс, а це є важливим чинником при використанні сполук у медичній практиці [5, 6]. Реакції метатезису з закриттям циклу відкривають нові можливості для синтезу таких спіроциклічних похідних [7, 8]. Крім того, в отриманих сполуках зберігається подвійний зв'язок, який при необхідності може бути функціоналізований, що сприятиме подальшому одержанню низки нових похідних.

Відомо, що різні замісники в піримідиновому кільці можуть суттєво впливати на активність сполуки [9], тому мета даної роботи полягала у вивченні можливостей одержання нових 5-спірозаміщених 1,1-діоксотіоланіловмісних похідних 2,4,6-тригідроксипіримідинів. Серед 2,4,6-триоксогексагідропіримідинових похідних тіолан-1,1-діоксиду в літературі описана сполука **1** (рис. 1), запатентована в якості активного протигельмінтного засобу [10], та спіроконденсована сполука **2**, яка проявляє анагетичну активність, характерну відомому препарату «Анальгін» [11]. Тому не виключено, що спіропохідні сполуки подібного типу можуть бути перспективними в якості потенційно біологічно активних речовин або напівпродуктів для їх синтезу.

Нами було проведено попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності низки нових

1,1-діоксотіоланових похідних спіропіримідинтріонів за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [12]. Дані прогнозу вказують, що деякі з цих речовин з високою вірогідністю можуть бути інгібіторами АТФази протеасоми. Зокрема вірогідність прояву даної активності (Pa) знаходиться в межах 74-76%. Тому, на основі розрахункових даних нами синтезовано низку сполук, найбільш перспективних з точки зору виявлення такої активності.

Для цього були використані два шляхи.

Перший шлях (схема 1) полягав у конденсації описаних раніше [13, 14] карбамідів **3 а, б** з малоновою кислотою **4** в присутності водовіднімаючого засобу. Так були отримані не описані раніше в літературі 2,4,6-тригідроксипіримідини **5 а, б** з виходами в межах 64-68%. Діалкілуванням сполук **5 а, б** синтезовано нові 5,5-діалілзаміщені 1,1-діоксотіоланілі 2,4,6-тригідроксипіримідини **6 а та б** – вихідні речовини для проведення реакції метатезису з закриттям циклу.

Для одержання похідних, в яких 1,1-діоксотіоланове кільце приєднане до атому нітрогену триоксопіримідинового циклу через ланцюжок з одного або двох вуглецевих атомів, був застосований інший метод (схема 2), який полягає в конденсації диціандіаміду **7** з діалілзаміщеними ціанооцтовими естерами **8** в присутності алкоголяту натрію. В результаті даної реакції утворюється Na-сіль діалілціанодіімінопіримідинону **9**, алкілуванням якої по атому нітрогену та подальшим кислотним гідролізом утвореної сполуки були отримані 5,5-діалілзаміщені 2,4,6-тригідроксипіримідини **10 а-с**. Реакціями алкілуванням даних сполук **10 а-с** галогеновмісними тіолан-1,1-діоксидами **11 а, 11 б** отримано низку нових 5,5-діалілзаміщених 1,1-діоксотіоланілі 2,4,6-тригідроксипіримідинів **12 а-с, 13 а-с** з виходами в межах 78-89%.

Ми дослідили можливості застосування каталізатора Граббса **А** та синтезованих нами раніше [15] рутенійвмісних карбенових каталізаторів метатезису олефінів **Б, В**, аналогів каталізаторів Граббса (рис. 2), для перетворення сполук **6 а-б, 12 а-с, 13 а-с** в нові спірозаміщені похідні.

Встановлено, що каталізатори **А та Б** не призводять до утворення цільових продуктів. В разі

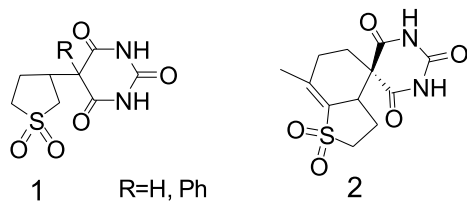


Рис. 1.

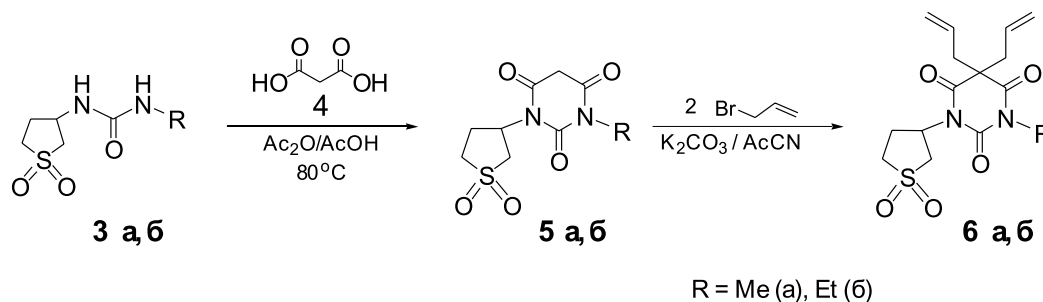


Схема 1

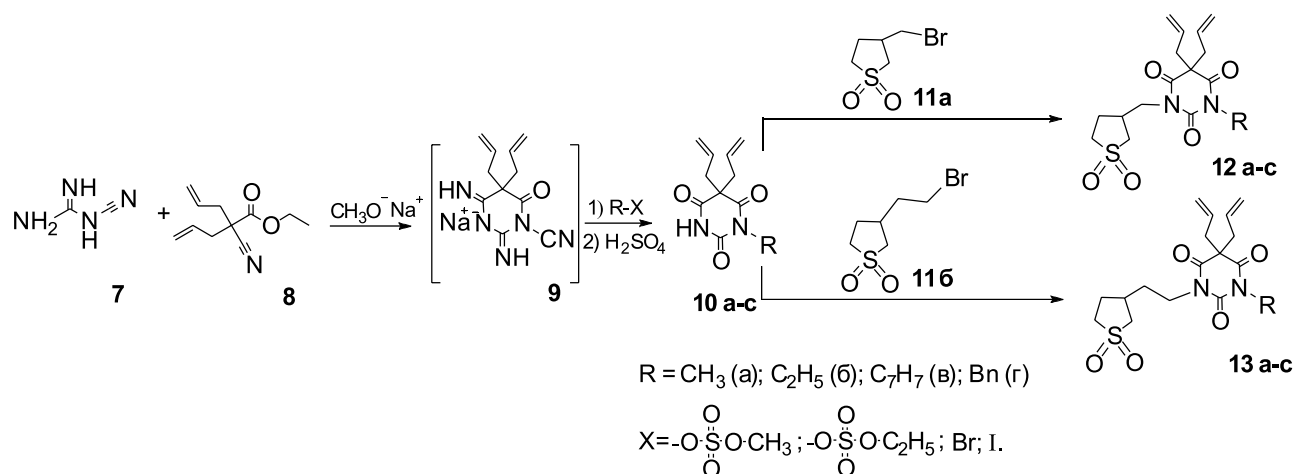


Схема 2

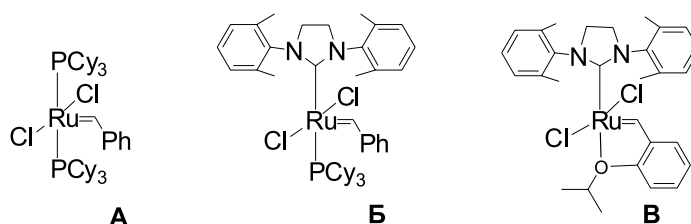


Рис. 2.

проведення взаємодії при температурі 40°C активності сполук **A**, **Б** не вистачає для перебігу реакції, а підвищення температури до 70°C викликає розкладення (деградацію) цих каталізаторів через їх невисоку термічну стабільність. Успіху вдалось досягти, застосовуючи більш термостабільний каталізатор **В** при підвищеній температурі (70°C) в системі розчинників толуол/дихлоретан в атмосфері аргону (схема 3). Рутеній-карбеновий комплекс **В** застосовували в кількостях 5 мольн. %. В цих умовах з діалілпохідних **6 а-б**, **12 а-с**, **13 а-с** було отримано нові спіросполуки **14 а-б**, **15 а-г**, **16 а-г** з виходами в межах 83-92%.

Завершення реакцій визначали за припиненням виділення етилену із реакційних сумішей. Після охолодження до температури 18-22°C продукти **14 а-б**, **15 а-г**, **16 а-г** виділяли за допомогою хроматографії на колонці (Al_2O_3 , елюент – дихло-

роетан), упарювали елюат у вакуумі та перекристалізували продукти з гексану. Структури всіх нових синтезованих сполук встановлені за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H .

Експериментальна частина

Спектри ЯМР на ядрах ^1H знімали на приладі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах DMSO-d_6 або CDCl_3 , внутрішній стандарт – ТМС.

1-(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3-метилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 5 а. До розчину 8 г (0,04 Моль) карбаміду (3 а) в 4 мл оцтової кислоти додають 4,5 г (0,04 Моль) маленової кислоти (4) та 8 мл оцтового ангідриду. Реакційну масу нагрівають впродовж 4 год при температурі 70°C. Після закінчення реакції додають 20 мл діетилового етеру, перемішують суміш та декан-

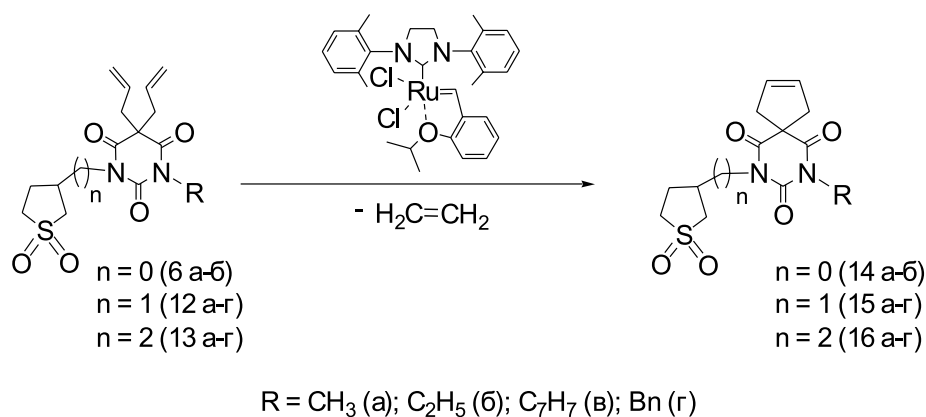


Схема 3

тують діетиловий етер від продукту реакції. Утворене масло перекристалізують з води. Речовина **5 а** являє собою кристалічний порошок світло-жовтого кольору з Т. пл. – 187°C (метанол/діетиловий естер 1:1). Вихід – 6,75 г (64%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,54 м (1H), 1,73 м (1H), 2,31 с (3H), 2,39 м (1H), 2,48 м (1H), 2,67 м (2H), 2,93 с (2H), 4,66 м (1H). Знайдено, %: С 41,50; Н 4,61; N 10,74; O 30,74; S 12,33. C₉H₁₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 41,53; Н 4,65; N 10,76; O 30,74; S 12,32.

1-(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3-етилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 5 б отримують аналогічно сполучі **5а** із 8, 24 г (0,04 Моль) карбаміду (3 б), 4 мл оцтової кислоти, 4,16 г (0,04 Моль) малонової кислоти та 8 мл оцтового ангідриду. Речовина являє собою кристалічний порошок світло-оранжевого кольору. Т. пл. – 155°C (діетиловий етер). Вихід – 7,44 г (68%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,19 т (3H), 2,49 м (2H), 3,07 с (2H), 3,11 м (1H), 3,18 м (2H), 3,60 м (2H), 3,94 к (2H), 5,65 м (1H). Знайдено, %: С 43,78; Н 5,10; N 10,20; O 29,15; S 11,67. C₁₀H₁₄N₂O₅S. Обчислено, %: С 43,79; Н 5,14; N 10,21; O 29,16; S 11,69.

5,5-Діаліл-1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3-метилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 6 а. До розчину 2,60 г (0,01 Моль) **5а** в ацетонітрилі додають 2,76 г (0,02 Моль) свіжопрокаленого K₂CO₃. Розчин перемішують впродовж 10 хв, після чого додають 1,72 мл (0,02 Моль) алілброміду та кип'ячать протягом 5 год. Реакційну суміш відфільтровують від неорганічних солей, розчинник випаровують при пониженому тиску. Отримане масло кристалізують з 50%-го водного етилового спирту. Речовина являє собою кристалічний порошок білого кольору з Т. пл. 149°C (метанол/діетиловий етер 1:1). Вихід чистого продукту – 3,23 г (95%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.ч.: 2,35 м (1H), 2,51 м (1H), 2,65 м (4H), 3,17 с (3H), 3,23 м (1H), 3,32 м (1H), 3,42 м (2H), 5,08 м (4H), 5,48 м (1H), 5,60 м (2H). Знайдено, %: С 52,90; Н 5,90; N 8,19; O 23,48; S 9,39. C₁₅H₂₀N₂O₅S. Обчислено, %: С 52,93; Н 5,92; N 8,23; O 23,50; S 9,42.

5,5-Діаліл-1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3-етилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 6 б отримують аналогічно **6 а**. Отримане масло затирають з діетилового етеру. Кристалічний білий порошок білого кольору з Т. пл. 141°C (етанол). Вихід – 3, 54 г (97%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,19 т (3H), 2,49 м (2H), 2,74 м (4H), 3,11 м (1H), 3,19 м (1H), 3,59 м (2H), 3,93 к (2H), 5,11 м (4H), 5,49 м (2H), 5,65 м (1H). Знайдено, %: С 54,19; Н 6,24; N 7,88; O 22,54; S 9,00. C₁₆H₂₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 54,22; Н 6,26; N 7,90; O 22,57; S 9,05.

Загальна методика синтезу сполук 12 а-с та 13 а-с

У розчин метилату натрію (2,48 г Na (0,108 Моль) металічного натрію і 32 г метанолу) додають 8,4 г

(0,1 Моль) диціандіаміду (7) та 17,94 г (0,093 Моль) діалілціанооцтового естеру (8). Суміш кип'ячать впродовж 3 год, охолоджують до температури 25°C, додають по краплях (0,18 Моль) відповідного алкілятора та кип'ячать протягом 5 год з одночасною відгонкою метанолу. Залишок продукту в колбі змішують з 6,45 мл води та 2,8 г H₂SO₄ і кип'ячать 3 год. Розчин охолоджують, екстрагують ди-хлорометаном, органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, розчинник упарюють у вакуумі. Утворене масло (1 екв.) розчиняють в 10-20 мл сухого ацетонітрилу та додають відповідний галогенопохідний тіолан-1,1-діоксид (1 екв.). Реакційну суміш кип'ячать при перемішуванні протягом 3 год. Отримані сполуки (12 а-г, 13 а-г) використовували в наступних стадіях синтезу без додаткової очистки.

5,5-Діаліл-1-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-3-метилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 12 а. Вихід – 68%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1,92 м (1H), 2,28 м (1H), 2,56 м (1H), 2,73 д (4H), 2,86 м (1H), 3,03 м (1H), 3,09 м (1H), 3,26 м (1H), 3,28 с (3H), 3,99 м (2H), 5,12 м (4H), 5,49 м (2H). Знайдено, %: С 54,19; Н 6,24; N 7,88; O 22,55; S 9,04. C₁₆H₂₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 54,22; Н 6,26; N 7,90; O 22,57; S 9,05.

5,5-Діаліл-1-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-3-етилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 12 б. Вихід – 71%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1,19 т (3H), 1,95 м (1H), 2,29 м (1H), 2,59 м (1H), 2,74 д (4H), 2,89 м (1H), 3,06 м (1H), 3,11 м (1H), 3,28 м (1H), 3,93 к (2H), 4,01 м (2H), 5,11 м (4H), 5,50 м (2H). Знайдено, %: С 55,40; Н 6,55; N 7,58; O 21,69; S 8,69. C₁₇H₂₄N₂O₅S. Обчислено, %: С 55,42; Н 6,57; N 7,60; O 21,71; S 8,70.

5,5-Діаліл-1-бутил-3-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 12 в. Вихід – 73%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 0,95 т (3H), 1,36 м (2H), 1,54 м (2H), 1,77 м (2H), 1,90 м (1H), 2,40 м (2H), 2,73 м (4H), 3,03 м (1H), 3,22 м (1H), 3,31 м (1H), 3,87 м (3H), 5,09 м (4H), 5,49 м (2H). Знайдено, %: С 57,53; Н 7,10; N 7,00; O 20,15; S 8,00. C₁₉H₂₈N₂O₅S. Обчислено, %: С 57,55; Н 7,12; N 7,07; O 20,18; S 8,09.

5,5-Діаліл-1-бензил-3-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 12 г. Вихід – 67%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1,92 м (1H), 2,28 м (1H), 2,56 м (1H), 2,73 д (4H), 2,86 м (1H), 3,03 м (1H), 3,09 м (1H), 3,26 м (1H), 3,99 м (2H), 4,96 с (2H), 5,12 м (4H), 5,49 м (2H), 7,24-7,33 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 61,37; Н 6,08; N 6,48; O 18,52; S 7,42. C₂₂H₂₆N₂O₅S. Обчислено, %: С 61,38; Н 6,09; N 6,51; O 18,58; S 7,45.

5,5-Діаліл-1-[2-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]-3-метилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 13 а. Вихід – 73%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1,67 м (2H), 1,77 м (1H), 2,28 м (2H), 2,61

д (4H), 2,91 м (2H), 3,15 м (1H), 3,17 с (3H), 3,33 м (1H), 3,80 т (2H), 4,98 м (4H), 5,41 м (2H). Знайдено, %: С 55,40; Н 6,54; N 7,59; O 21,70; S 8,68. $C_{17}H_{24}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 55,42; Н 6,57; N 7,60; O 21,71; S 8,70.

5,5-Діаліл-1-[2-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]-3-етилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 13 б. Вихід – 76%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,19 т (3H), 1,77 м (2H), 1,83 м (1H), 4,41 м (2H), 2,72 (д, 4H), 3,05 м (1H), 3,22 м (1H), 3,32 м (1H), 3,44 м (1H), 3,93 к (2H), 3,95 т (2H), 5,11 м (4H), 5,50 м (2H). Знайдено, %: С 56,50; Н 6,80; N 7,32; O 20,90; S 8,36. $C_{18}H_{26}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 56,52; Н 6,85; N 7,32; O 20,92; S 8,38.

5,5-Діаліл-1-бутил-3-[2-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 13 в. Вихід – 81%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 0,96 т (3H), 1,34 м (2H), 1,53 м (2H), 1,92 м (1H), 2,26 м (2H), 2,41 м (2H), 2,75 м (4H), 3,09 м (1H), 3,12 м (1H), 3,26 м (2H), 3,86 т (2H), 4,00 т (2H), 5,10 м (4H), 5,50 м (2H). Знайдено, %: С 58,50; Н 7,36; N 6,80; O 19,45; S 7,80. $C_{20}H_{30}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 58,51; Н 7,37; N 6,82; O 19,49; S 7,81.

5,5-Діаліл-1-бензил-3-[2-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон 13 г. Вихід – 79%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,23 м (2H), 1,45 м (1H), 2,33 м (2H), 2,65 м (4H), 3,04 м (1H), 3,15 м (1H), 3,27 м (1H), 3,37 м (1H), 3,85 т (2H), 5,00 с (2H), 5,12 м (4H), 5,40 м (2H), 7,24-7,33 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 62,12; Н 6,33; N 6,28; O 18,00; S 7,20. $C_{23}H_{28}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 62,14; Н 6,35; N 6,30; O 18,00; S 7,21.

Загальна методика синтезу сполук 14 а-б, 15 а-г та 16 а-г (описана на прикладі сполуки 14 а)

До розчину 0,41 г (0,0012 моль) сполуки (6 а) в системі толуол/дихлороетан (1:1) додають 0,05 г (5 мольн. %) каталізатора В та нагрівають при температурі 70°C до повного припинення виділення етилену. Після закінчення реакції реакційну масу пропускають через хроматографічну колонку (Al_2O_3 , елюент – хлороформ). Отриманий розчин упарюють при низькому тиску (20-25 мм рт. ст.). Утворене масло кристалізують з гексану.

7-(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)-9-метил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 14 а. Т. пл. – 159-160°C (гексан). Вихід – 83%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2,38 м (1H), 2,48 м (1H), 2,90 д (4H), 3,15 м (3H), 3,21 м (1H), 3,42 м (1H), 3,46 м (2H), 5,45 м (1H), 5,62 т (2H). Знайдено, %: С 49,94; Н 5,11; N 8,90; O 25,60; S 10,20. $C_{13}H_{16}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 49,99; Н 5,16; N 8,97; O 25,61; S 10,27.

7-(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)-9-етил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 14 б. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. – 123-124°C (гексан). Вихід – 86%. Спектр ЯМР 1H , δ ($CDCl_3$), м.ч.: 1,22 т (3H), 2,54 м (2H), 3,02 м (4H), 3,13 м

(1H), 3,25 м (1H), 3,62 м (2H), 3,96 к (2H), 5,68 м (3H). Знайдено, %: С 51,50; Н 5,54; N 8,52; O 24,48; S 9,80. $C_{14}H_{18}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 51,52; Н 5,56; N 8,58; O 24,51; S 9,82.

7-[(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-9-метил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 15 а. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. – 149-150°C (гексан). Вихід – 91%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,94 м (1H), 2,31 м (1H), 2,88 м (1H), 2,92 м (1H), 3,02 д (4H), 3,04 м (1H), 3,16 м (1H), 3,23 м (1H), 3,30 с (3H), 4,02 м (2H), 5,66 м (2H). Знайдено, %: С 51,50; Н 5,54; N 8,57; O 24,50; S 9,80. $C_{14}H_{18}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 51,52; Н 5,56; N 8,58; O 24,51; S 9,82.

7-[(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-9-етил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 15 б. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. – 123-124°C (гексан). Вихід – 84%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,19 т (3H), 1,95 м (1H), 2,31 м (1H), 2,82 м (1H), 2,95 м (2H), 2,99 д (4H), 3,16 м (1H), 3,24 м (1H), 3,92 к (2H), 4,02 д (2H), 5,66 м (2H). Знайдено, %: С 52,92; Н 5,91; N 8,22; O 23,49; S 9,40. $C_{15}H_{20}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 52,93; Н 5,92; N 8,23; O 23,50; S 9,42.

7-Бутил-9-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 15 в. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,01 т (3H), 1,24 м (2H), 1,56 м (2H), 1,95 м (1H), 2,31 м (1H), 2,66 м (1H), 2,80 м (1H), 2,83 м (1H), 2,99 м (2H), 3,19 м (2H), 3,82 т (2H), 4,00 м (2H), 5,66 м (2H). Вихід – 85%. Знайдено, %: С 55,40; Н 6,55; N 7,59; O 21,70; S 8,70. $C_{17}H_{24}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 55,42; Н 6,57; N 7,60; O 21,71; S 8,70.

7-Бензил-9-[(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)метил]-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 15 г. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. – 145-146°C (гексан). Вихід – 84%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,96 м (1H), 2,31 м (1H), 2,82 м (1H), 2,89 м (1H), 2,99 м (5H), 3,12 м (1H), 3,25 м (1H), 4,02 м (2H), 5,05 с (2H), 5,67 м (2H), 7,34-7,42 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 59,68; Н 5,50; N 6,95; O 19,87; S 7,97. $C_{20}H_{22}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 59,69; Н 5,51; N 6,96; O 19,88; S 7,97.

7-[2-1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]-9-метил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 16 а. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. – 129-130°C (гексан). Вихід – 94%. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,82 м (2H), 1,90 м (1H), 2,43 м (2H), 2,72 м (1H), 3,01 м (5H), 3,21 м (1H), 3,32 с (3H), 3,34 м (1H), 3,92 м (2H), 5,69 м (2H). Знайдено, %: С 52,90; Н 5,89; N 8,22; O 23,50; S 9,40. $C_{15}H_{20}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 52,93; Н 5,92; N 8,23; O 23,50; S 9,42.

7-[2-1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл)етил]-9-етил-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-ен-6,8,10-тріон 16 б. Отримують аналогічно сполуці 14 а. Т. пл. –

128-130°C (гексан). Вихід – 86%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1,19 т (3H), 1,81 м (2H), 1,84 м (1H), 2,40 м (1H), 2,70 м (1H), 2,99 д (4H), 3,05 м (1H), 3,19 м (1H), 3,30 м (1H), 3,41 м (1H), 3,85 к (2H), 3,91 м (2H), 5,66 м (2H). Знайдено, %: С 54,20; Н 6,24; N 7,88; O 22,55; S 9,04. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 54,22; Н 6,26; N 7,90; O 22,57; S 9,05.

7-Бутил-9-[2-1,1-діоксотетрагідро-3-тієніл]етил]-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-єн-6,8,10-тріон 16 в. Отримують аналогічно сполуці **14 а**. Вихід – 92%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 0,95 т (3H), 1,35 м (2H), 1,59 к (2H), 1,82 м (2H), 1,89 м (1H), 2,41 м (2H), 2,74 м (1H), 3,01 д (4H), 3,03 м (1H), 3,21 м (1H), 3,33 м (1H), 3,88 т (2H), 3,91 т (2H), 5,67 м (2H). Знайдено, %: С 56,50; Н 6,84; N 7,32; O 20,91; S 8,37. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 56,52; Н 6,85; N 7,32; O 20,92; S 8,38.

7-Бензил-9-[2-1,1-діоксотетрагідро-3-тієніл]етил]-7,9-діазаспіро[4.5]дек-2-єн-6,8,10-тріон 16 г. Отримують аналогічно сполуці **14 а**. Т. пл. – 117-118°C (гексан). Вихід – 87%. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м.ч.: 1,81 м (2H), 1,89 м (1H), 2,37 м (2H), 2,74 м (1H), 3,00 д (4H), 3,02 м (1H), 3,19 м (1H), 3,33 м (1H), 3,91 м (2H), 5,06 с (2H), 5,67 м (2H), 7,20 т (1H), 7,35 т (2H), 7,42 д (2H). Знайдено, %: С 60,55; Н 5,80; N 6,73; O 19,20; S 7,70. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 60,56; Н 5,81; N 6,73; O 19,21; S 7,70.

Висновки

1. Синтезовано низку нових 5,5-діалілзаміщених 1,1-діоксотіоланіл 2,4,6-тригідроксипіримідинів.

2. Вивчені можливості застосування рутеній-вмісних каталізаторів метатезису для одержання нових спіроциклічних сполук.

3. За допомогою аналога каталізатора Граббса-Ховейди **В** реакціями метатезису з закриттям циклу синтезовано низку нових спіроциклопентеніловмісних похідних 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів, які можуть бути перспективними в якості потенційних біологічно активних речовин.

Література

1. Brown D.J., Jones R.L., Angyal A.M., Gtigg G.W. // *J. Chem. Soc., Perkin 1.* – 1972. – P. 1819-1825.
2. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva (Drugs)*. 15th ed. – Moscow: Novaya Volna, 2006. – P. 389.
3. Maquoi E., Sounni N.E., Devy L. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 4038.
4. Coast S.J., Dyatkin A.B., He W. et al. // *Chem. Abstr.* – 2006. – Vol. 145. – №397 552 k.
5. Cope C., Kovacic P., Burg M. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – Vol. 71 (11). – P. 3658-3662.
6. Дайсон Г., Мей П. *Химия синтетических лекарственных веществ.* – М.: Мир, 1964. – С. 629.
7. Kotha S., Deb A.C., Kumar R.V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1039-1043.
8. Kotha S., Deb A.C. // *Ind. J. Chem.* – 2008. – Vol. 47 B. – P. 1120-1134.
9. Miyazaki M., Handa Y., Suzuki Y., Sato J. // *Res. Exp. Med.* – 1987. – Vol. 187 (2). – P. 105-117.
10. Pat. US 3134779 (1964) // <https://www.google.ru/patents>.
11. Shults E.E., Andreev G.N., Shakirov M.M. // *Rus. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, №1. – P. 87-101.
12. Поройков В.В., Филимонов Д.А. // *Рос. хим. журн.* – 2006. – №2. – С. 66-75.
13. Пархоменко П.И., Дульнев П.Г., Безменова Т.Э. // *Укр. хим. журн.* – 1975. – Т. 41, вып. 1. – С. 67-68.
14. Пархоменко П.И., Безменова Т.Е. // *Доп. АН. УРСР. Сер. Б.* – 1970. – №5. – С. 429-431.
15. Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. // *Науково-теорет. журн.* – 2011. – №12. – С. 118-124.

Надійшла до редакції 25.10.2013 р.