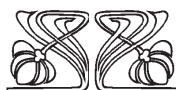
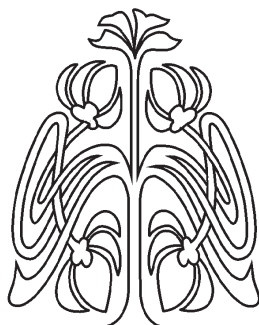
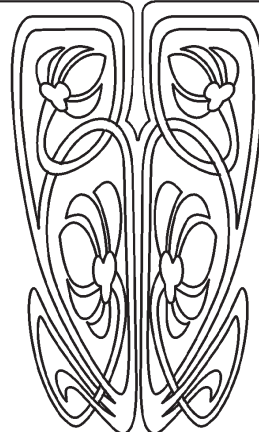




ХИМИЯ



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4–8
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 4–8
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-1-4-8>

Научная статья
УДК 547.745:547.571

Синтез и особенности строения 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2- меркаптопиримидин)-4-амино)) метилен)-3Н-фуран-2-она

А. С. Тихомолова¹✉, О. А. Майорова², А. Ю. Егорова¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, Россия, 410049, г. Саратов, проспект Энтузиастов, д. 13

Тихомолова Александра Сергеевна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, bondartsova.alexandra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8363-1910>

Майорова Оксана Александровна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории биохимии ИБФРМ РАН, beloousova011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6440-3947>

Егорова Алевтина Юрьевна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, yegorovaay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>

Аннотация. В данной работе показана возможность синтеза ранее неизвестного 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)метилен)-3Н-фуран-2-она, содержащий фармакофорный пиримидиновый фрагмент, посредством четырехкомпонентной *one-pot* реакции малонитрила, как второй метиленактивной компоненты, тиомочевины, ортоэфира и 5-(4-бромфенил)-3Н-фуран-2-она, которая протекает в мягких условиях при термической активации реакционной смеси в среде изопропилового спирта. Ортоэфир как электрофильная частица позволяет внести в структуру дополнительный атом углерода. В роли аминокомпоненты выступал меркаптодиаминопиримидин, образующийся *in situ* в ходе превращения, конденсацией малонитрила и тиомочевины. Состав и строение продукта установлено с помощью методов элементного анализа, ИК- и комплексных данных ЯМР спектроскопии. Выявлено, что 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)-метилен)-3Н-фуран-2-он в матрице KBr и в растворе существует в виде смеси Z- и E-енаминов, с преобладанием E-конформера. Об этом свидетельствует дублирование сигналов в ЯМР ¹H спектре протонов экзоциклического и фуран-2-онового фрагментов и дублетов NH-протонов. Опираясь на полученные экспериментальные данные предложена схема образования целевой системы. Установлено, что реакция может протекать по двум равновероятным путям через этоксиметиленовое производное (путь А) либо с формированием этоксиминового интермедиата (путь В).

Ключевые слова: фуран-2(3Н)-оны, гетариламинометиленовые производные, одно-реакторные взаимодействия, физико-химические методы, спектроскопия

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-33-60038.



Для цитирования: Тихомолова А. С., Майорова О. А., Егорова А. Ю. Синтез и особенности строения 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)метиленден)-3Н-фуран-2-она // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4–8. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-1-4-8>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Synthesis and structural features of 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)methylidene)-3H-furan-2-one

A. S. Tikhomolova¹ ✉, O. A. Mayorova², A. Yu. Egorova¹

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

²Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, 13 Entuziastov Ave., Saratov 410049, Russia

Alexandra S. Tikhomolova, bondartsova.alexandra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8363-1910>

Oksana A. Mayorova, beloousova011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6440-3947>

Alevtina Yu. Egorova, regorovaay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>

Abstract. This work shows the possibility of synthesizing previously unknown 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)methylidene)-3H-furan-2-one containing a pharmacophore pyrimidine fragment by four-component *one-pot* reaction of malononitrile as the second methylene active component, thiourea, orthoester and 5-(4-bromophenyl)-3H-furan-2-one, which proceeds under mild conditions during thermal activation of the reaction mixture in isopropyl alcohol. Orthoester, as an electrophilic particle, makes it possible to introduce an additional carbon atom into the structure. The amino component was mercaptodiaminopyrimidine, which is formed *in situ* during the transformation by the condensation of malononitrile and thiourea. The composition and structure of the product was established using the methods of elemental analysis, IR and complex NMR spectroscopy data. It has been revealed that 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)methylidene)-3H-furan-2-one in KBr matrix and in solution exists as a mixture Z- and E-enamines, with a predominance of the E-conformer. This is evidenced by the duplication of signals in the ¹H NMR spectrum of the protons of the exocyclic and furan-2-one fragments and doublets of NH-protons. Based on the experimental data obtained, a scheme for the formation of the target system is proposed. It has been found that the reaction can proceed along two equally probable pathways through the ethoxymethylene derivative (path A) or with the formation of an ethoxyimine intermediate (path B).

Keywords: furan-2(3H)-ones, hetarylaminomethylidene derivatives, one-pot interactions, physicochemical methods, spectroscopy

Acknowledgments: This work was carried out with the financial support of the RFBR, project No. 19-33-60038.

For citation: Tikhomolova A. S., Mayorova O. A., Egorova A. Yu. Synthesis and structural features of 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)methylidene)-3H-furan-2-one. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 4–8 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-1-4-8>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

К перспективным и легкодоступным платформенным соединениям в органическом синтезе сложнопостроенных гетероциклических систем, обладающих широким спектром практического применения, можно отнести 3Н-фуран-2-оны и их производные. Они применяются как соединения для получения широкого ряда противоопухолевых средств [1–3], близких по строению природным аналогам, противовирусных [4] и противовоспалительных агентов [5].

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящей перед органической химией, является разработка препаративных методик синтеза гибридных полигетероциклических структур, содержащих несколько фармакофорных составляющих. К такому классу соединений можно отнести енамины. Енаминовые системы обладают антипролиферативными свойствами в отношении линии раковых клеток вместе с ингибированием тирозинкиназ [6]. Также они являются подходящими ингибиторами MAO-B, что позволяет

снижать вероятность гипертонического криза и находят применение в профилактике болезни Паркинсона [7].

Таким образом, разработка методов и условий синтеза гетариламинометиленовых производных, включающих 3Н-фуран-2-оновый каркас и обладающих высокой реакционной способностью, является актуальной задачей на сегодняшний день.

Настоящая работа посвящена синтезу гетариламинометиленден-3Н-фуран-2-ону и изучению строения полученной системы.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). ИК-спектры снимали на ИК-фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian (Agilent), США) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Однородность соединений подтверждалась



ли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат–гексан–хлороформ (2:2:1); проявляли в УФ (длина волны 254 нм).

5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)-метилиден)-3Н-фуран-2-он (5)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником Либиха, помещают 6 мл абсолютизированного изопропанола, 0.07 г (0,87 ммоль) малонитрила **1**, 0.07 г (0,87 ммоль) тиомочевины **2**, 2 мл триэтилформиата **4** и порционно в течение часа прибавляют 0,21 г (0,87 ммоль) 5-(4-бромфенил)-3Н-фуран-2-она **3**, реакционную смесь кипятят в течение 4 часов. Выпавшие коричневые кристаллы 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)-метилиден)-3Н-фуран-2-она отфильтровывают, промывают сначала изопропиловым спиртом, затем хлороформом, сушат, получают 0.07 г (выход 33%). Тпл. 171–172°C. C₁₅H₁₁N₄O₂SBr. Вычислено: С 46.05%, Н 2.83%, N 14.32%, S 8.20%. Найдено: С 46.16%, Н 2.73%, N 14.11%, S 7.96%. ИК-спектр (KBr) ν, см⁻¹: 3230 (NH), 2665 (SH), 1758 (C=O), 1680 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.25 (с, 0.84H, NH₂), 2.79 (с, 0.92H, SH), 7.82–8.48 (м, 4H, Наром.), 7.16 (с, 0.20H, 4-H-Fu), 7.27 (с, 0.80H, 4-H-Fu), 8.62 (0.80H, H-6-Fu), 9.24

(0.20 H, 6-H-Fu), 10.30 (d, 0.20 H, NH), 11.23 (уш. с, 0.80 H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 79.59, 100.2 (3-Fu), 112 (4-Fu), 110.4 (4-Fu), 137.8 (6-Fu), 140.3 (6-Fu), 155.7 (C=N), 165.2 (C-NH₂), 171.2 (C=O), 179.3 (C-SH).

Результаты и их обсуждение

Ранее нами были разработаны и описаны методы и условия синтеза (ариламино)метилиден-3Н-фуран-2-онов на основе трехкомпонентной *one-pot* реакции 5-(4-R-фенил)-3Н-фуран-2-онов, ортоэфира и аминов ароматического ряда. На основе совокупности данных ЯМР спектроскопии было установлено, что полученные соединения образуются в виде Z- и E-изомеров [8,9].

В продолжение исследований с целью расширения методов конструирования сложных гетероциклических систем с набором различных фармакофорных фрагментов нами в четырехкомпонентную *one-pot* реакцию введена вторая метиленактивная компонента – малонитрил.

Так, нами предложен оптимальный способ синтеза енаминовой системы **5** на основе четырехкомпонентной реакции малонитрила **1**, тиомочевины **2**, 5-(4-бромфенил)-3Н-фуран-2-она **1**, ортоэфира **4** в условиях термической активации реакционной смеси в среде изопропилового спирта (рис. 1).

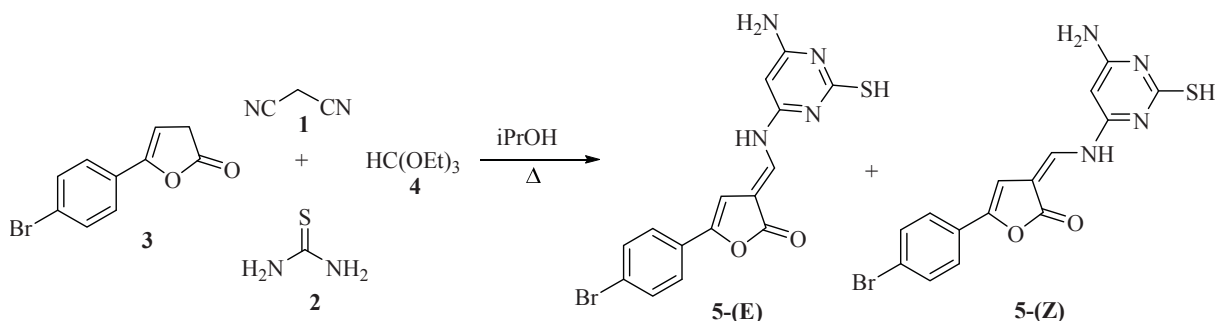


Рис. 1. Синтез 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)-метилиден)-3Н-фуран-2-он 5
Fig. 1. Synthesis of 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)-methylene-3H-furan-2-one 5

Строение (меркаптопиримидин)амино-метилиден-3Н-фуран-2-она **5** установлено с помощью комплексных данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре основным полосам поглощения отвечают полосы поглощения NH-группы в области (3230–3210 см⁻¹), меркаптогруппы при (2665 см⁻¹), лактонного карбонила (1758 см⁻¹) и сложноэфирной функции (1680 см⁻¹). На основании ЯМР-спектроскопии показано, что полученное соединение существует в виде смеси E- и Z-изомеров. Доказательством этого служит дублирование сигналов в ЯМР ¹H спектре, заре-

гистрированного в DMSO-d₆, экзоциклических протонов при 8.62 м.д. и 9.24 м.д., синглетов винильных протонов фуран-2-онового фрагмента при 7.16 и 7.26 м.д. и дублетов NH-протонов при 10.30 и 11.23 м.д. для E- и Z-изомеров соответственно. Ключевыми сигналами также являются протоны меркаптогруппы, проявляющиеся при 2.79 м.д., и протоны NH₂ функции при 2.25 м.д. Опираясь на данные ЯМР ¹H спектра, установлено соотношение изомеров (меркаптопиримидин)аминометилиден-3Н-фуран-2-она E-(5) и Z-(5), составляющее E-(0.8) : Z-(0.2).



На основе полученных результатов можно предположить схему образования 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино)метилен)-3Н-фуран-2-она **5**. На первом этапе происходит конденсация малононитрила **1** и тиомочевины **2** с образованием 2-меркапто-4,6-диаминопиримидина **6**, играющего роль амина в дальнейших превращениях. Второй этап превращения может протекать по двум равновероятным путям. По пути А первоначально происходит

конденсация бромфенил-3Н-фуран-2-она **3** и ортоэфира **4** с образованием этоксиметиленового производного **7**, которое далее вступает во взаимодействие с амином. Альтернативным механизмом может служить путь В, предполагающий первоначальное взаимодействие ортоэфира **4** и амина **6** с формированием промежуточного этоксиимина **8**, при дальнейшем взаимодействии с фураноном происходит отщепление этанола, что приводит к целевой структуре **5** (рис. 2).

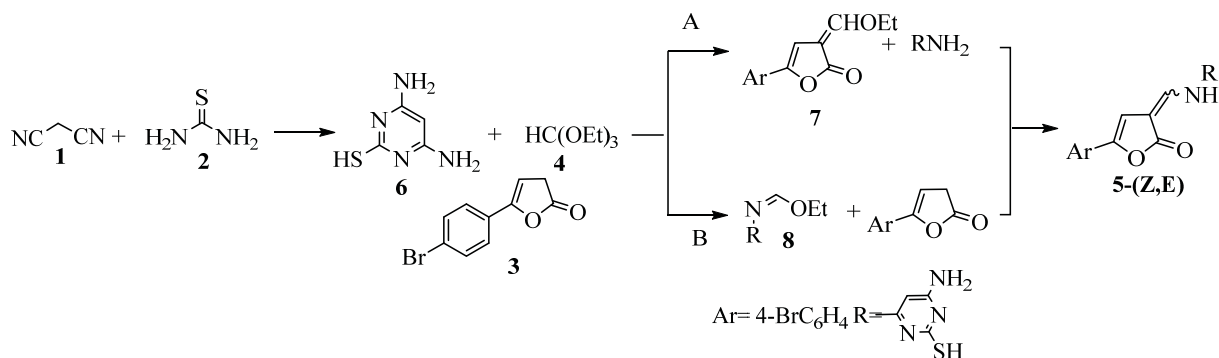


Рис. 2. Механизм образования целевой енаминовой системы 5
Fig. 2. The mechanism of formation of the target enamine system 5

Анализ экспериментальных данных показал, что в случае четырехкомпонентной реакции, в условиях которой происходит формирования *in situ* гетероциклического амина, сохраняется тенденция к образованию смеси E- и Z-изомеров с преобладанием E-конформера.

Таким образом, нами показана возможность 5-(4-бромфенил)-3Н-фуран-2-она генерировать многофункциональный субстрат – гетариламинометилен-3Н-фуран-2-он, содержащий фармакофорный пиримидиновый фрагмент, посредством четырехкомпонентной *one-pot* реакции с малононитрилом, тиомочевинной и ортоэфиром.

Список литературы

- Dong Y., Shi Q., Liu Y.-N., Wang X., Bastow K. F., Lee K.-H. Antitumor Agents. 266. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol derivatives as potent and selective antibreast cancer agents // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52, № 11. P. 3586–3590. <https://doi.org/10.1021/jm9001567>
- Wellington K. W., Qwebani-Ogunleye T., Kolesnikova N. I., Brady, D., Koning C. B. de. One-Pot laccase-catalysed synthesis of 5,6-dihydroxylated benzo[b]furans and catechol derivatives, and their anticancer activity // Archiv Der Pharmazie. 2013. Vol. 346, № 4. P. 266–277. <https://doi.org/10.1002/ardp.201200413>
- Hashem A. I., Youssef A. S. A., Kandeel K. A., Abou-Elmagd W. S. I. Conversion of some 2(3H)-furanones

bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42, № 7. P. 934–939. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.032>

- Abou-Elmagd W. S. I., Hashem A. I. Synthesis and anti-tumor activity evaluation of some novel-fused and spiro heterocycles derived from a 2(3H)-furanone derivative // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 53, № 1. P. 202–208. <https://doi.org/10.1002/jhet.2401>
- Alam M. M., Husain A., Hasan S. M., Suruchi T. Synthesis and pharmacological evaluation of 2(3H)-furanones and 2(3H)-pyrrolones, combining analgesic and anti-inflammatory properties with reduced gastrointestinal toxicity and lipid peroxidation // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44, № 6. P. 2636–2642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.030>
- Mohareb R. M., Manhi F. M., Mahmoud M. A. A., Abdelwahab A. Uses of dimedone to synthesis pyrazole, isoxazole and thiophene derivatives with antiproliferative, tyrosine kinase and Pim-1 kinase inhibitions // Med. Chem. Res. 2020. Vol. 29. P. 1536–1551. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02579-4>
- Mpitimpiti A. N., Petzer J. P., Petzer A., Jordaan J. H. L., Lourens A. C. U. Synthesis and evaluation of chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // Molecular Diversity. 2019. Vol. 23, № 4. P. 897–913. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09917-8>
- Osipov A. K., Anis'kov A. A., Grinev V. S., Yegorova A. Y. Study of E/Z isomerization of (arylamino)methylidene-furan-2(3H)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents // Magnetic Resonance in Chemistry. 2017. Vol. 55, № 8. P. 730–737. <https://doi.org/10.1002/mrc.4583>



9. Осипов А. К., Аниськов А. А., Егорова А. Ю. Синтез и конфигурация (ариламино)метилен-3H-фуран-2-онов // Журн. орг. химии. 2017. Т. 53, вып. 2. Р. 219–222.

References

1. Dong Y., Shi Q., Liu Y.-N., Wang X., Bastow K. F., Lee K.-H. Antitumor Agents. 266. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol derivatives as potent and selective antibreast cancer agents. *J. Med. Chem.*, 2009, vol. 52, no. 11, pp. 3586–3590. <https://doi.org/10.1021/jm9001567>
2. Wellington K. W., Qwebani-Ogunleye T., Kolesnikova N. I., Brady D., Koning C. B. de. One-Pot laccase-catalysed synthesis of 5,6-dihydroxylated benzo[b]furans and catechol derivatives, and their anticancer activity. *Archiv Der Pharmazie*, 2013, vol. 346, no. 4, pp. 266–277. <https://doi.org/10.1002/ardp.201200413>
3. Hashem A. I., Youssef A. S. A., Kandeel K. A., Abou-Elmagd W. S. I. Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, vol. 42, no. 7, pp. 934–939. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.032>
4. Abou-Elmagd W. S. I., Hashem A. I. Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Some Novel-Fused and Spiro Heterocycles Derived from a 2(3H)-Furanone Derivative. *J. Heterocycl. Chem.*, 2015, vol. 53, no. 1, pp. 202–208. <https://doi.org/10.1002/jhet.2401>
5. Alam M. M., Husain A., Hasan S. M., Suruchi T. Synthesis and pharmacological evaluation of 2(3H)-furanones and 2(3H)-pyrrolones, combining analgesic and anti-inflammatory properties with reduced gastrointestinal toxicity and lipid peroxidation. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, no. 6, pp. 2636–2642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.030>
6. Mohareb R. M., Manhi F. M., Mahmoud M. A. A., Abdelwahab A. Uses of dimedone to synthesis pyrazole, isoxazole and thiophene derivatives with antiproliferative, tyrosine kinase and Pim-1 kinase inhibitions. *Med. Chem. Res.*, 2020, vol. 29, pp. 1536–1551. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02579-4>
7. Mpitimpiti A. N., Petzer J. P., Petzer A., Jordaan J. H. L., Lourens A. C. U. Synthesis and evaluation of chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Molecular Diversity*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 897–913. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09917-8>
8. Osipov A. K., Anis'kov A. A., Grinev V. S., Yegorova A. Y. Study of E/Z isomerization of (aryl amino)methylidene-furan-2(3H)-ones by ^1H , ^{13}C , ^{15}N spectroscopy and DFT calculations in different solvents. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2017, vol. 55, no. 8, pp. 730–737. <https://doi.org/10.1002/mrc.4583>
9. Osipov A. K., Anis'kov A. A., Yegorova A. Y. Synthesis and configuration of (aryl amino)methylidene-3H-furan-2-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 53, iss. 2, pp. 210–214 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/s1070428017020117>

Поступила в редакцию 16.11.21; одобрена после рецензирования 30.11.21; принята к публикации 02.12.21
The article was submitted 16.11.21; approved after reviewing 30.11.21 1; accepted for publication 02.12.21