

УДК 547.859 + 547787.

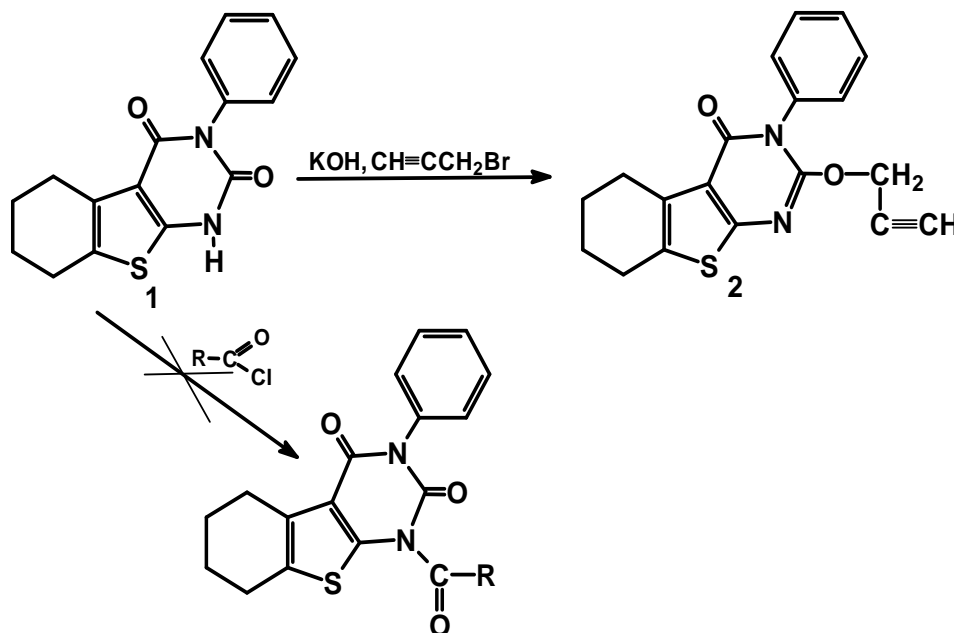
СИНТЕЗ ТА ГАЛОГЕНОГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ ПРОПАРГІЛОВОГО ЕТЕРУ 4-ОКСО-3-ФЕНІЛТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНУ**Хрипак С.М., Сливка М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г.***Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1*

Відомо [1-3], що похідні тієно[2,3-*d*]піримідинів проявляють широкий спектр біологічної активності, тому розробка методів синтезу їх нових функціональних та конденсованих похідних є актуальним завданням. Так, нами було продовжено вивчення реакційної здатності (попередні дослідження описані в працях [4, 5]) 2,4-діоксотієно[2,3-*d*]піримідинів **1**. Зокрема показано, що при взаємодії тієнопіримідину **1** з пропаргілбромідом в лужному середовищі, як і у випадку тієноаналогів [4] відбувається утворення з високим виходом продукту заміщення **2**. В результаті було розроблено препаративну методику синтезу пропар-

гілового етеру **2**, модельної сполуки для подальшого вивчення електрофільної гетероциклізації.

Нами також встановлено, що у випадку ацилювання 2,4-діоксотієно[2,3-*d*]піримідинів **1** електрон-акцепторна природа халькогену суттєво впливає на хід реакції – на відміну від тієноаналогів [6], ацилювання атому Нітрогену при дії галогенангідридів карбонових кислот не проходить (виділено вихідну сполуку **1**) ні в полярних апротонних розчинниках (ДМФА, ДМСО), ні в неполярних (бензен, толуен) в присутності піридину (схема 1).

Схема 1



Підтвердженням утворення етеру **2** є наявність в його спектрі ПМР сигналів ацетиленового протону (дублет при 4.77 м.ч., $j = 2.4$ Гц) та протонів метиленової групи

(триплет при 3.49 м.ч., $j = 2.4$ Гц), а також дані елементного аналізу, які відповідають складу структури **2**.

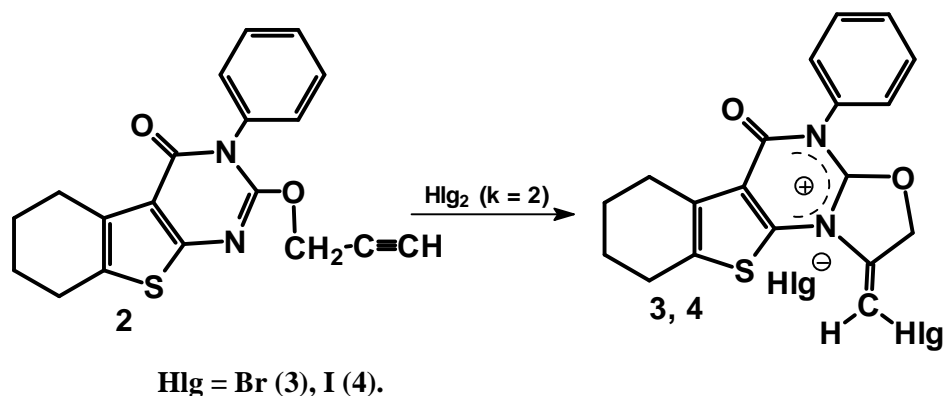
Раніше [6-9] було встановлено, що при бромованні алілових етерів

діоксотієнопіримідинів в оцтовій кислоті за умови надлишку галогену утворюються оксазолієнопіримідиній триброміди та моноброміди.

Нами було вивчено галогеногетероциклізацію пропаргільного етеру **2** в таких умовах, як і при циклізації його алілового аналогу (схема 2). Реакцію

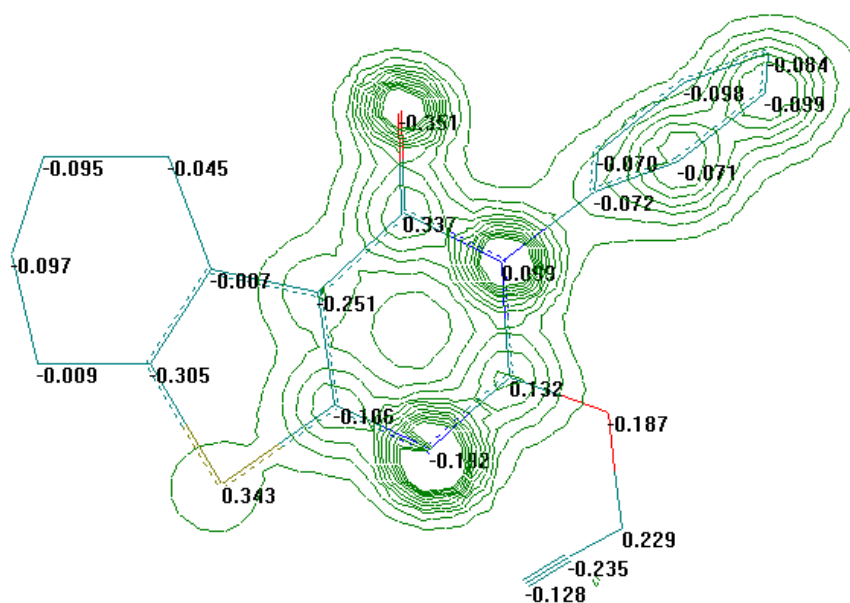
проводили в середовищі оцтової кислоти при різному надлишку галогенів – в усіх випадках спостерігалось утворення моногалогенідів **3**, **4** (оптимальні виходи відмічено при використанні двохкратного надлишку галогену).

Схема 2



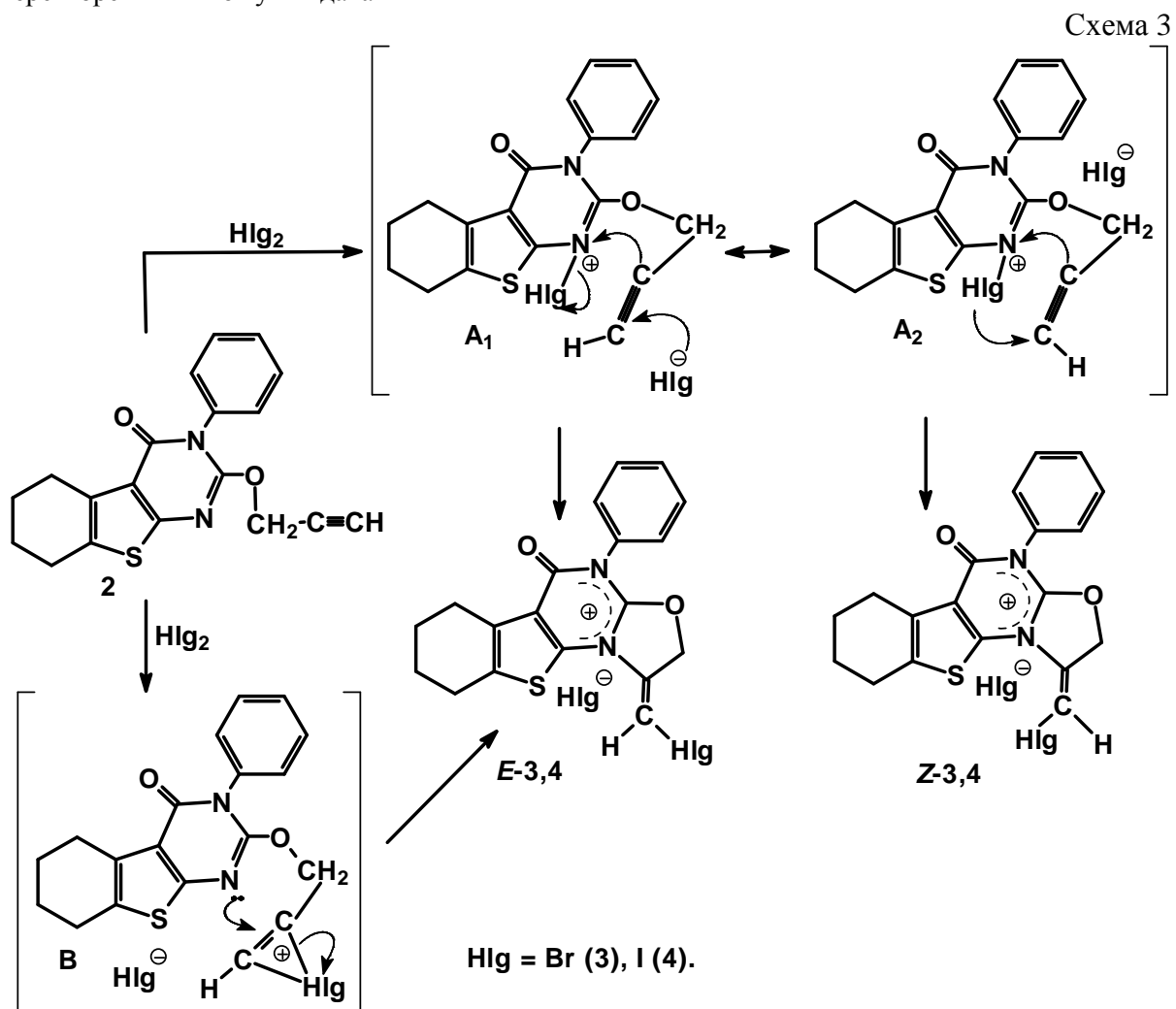
На основі квантово-хімічних розрахунків (програма *HyperChem 7.0*, напівемпіричні методи PM^3 , AM1 та MNDO; необмежена функція Хартрі-Фока з використанням мінімізації енергії за методом Поляка) нами було здійснено спробу проаналізувати механізм галогенування етеру **2**. Так, розрахунок електронної густини атомів в молекулі етеру **2** показує, що

найбільший точковий негативний заряд зосереджений на Нітрогені в першому положенні тієнопіримідинової системи ($\delta = -0.192$) та на Карбонах потрійного зв'язку ($\delta_1 = -0.128$, $\delta_2 = -0.235$, $\delta_{\text{загальне}} = -0.363$) (див. рисунок 1).

Рисунок 1. Перерозподіл електронної густини в молекулі етеру **2**.

Тобто, первинна атака електрофілу (катиону галогену) можлива двома шляхами з утворенням перехідних карбокатионів **A** і **B** (див. схему 3), які при подальших перетвореннях можуть давати *E*- чи *Z*-

ізомерні кінцеві продукти **3**, **4** (у випадку карбокатиону **A**) чи виключно *E*-ізомер (у випадку карбокатиону **B**).



Слід відзначити, що розрахунки дають практично однакове значення мінімальних енергій оптимізації ізомерних

молекул сполук **3**, **4**, тому термодинамічний контроль даної реакції є неефективним.

Таблиця 1

Розрахунки мінімальної потенційної енергії (eV) сполук **2**, **3**, **4** та перехідних станів **A**, **B**

Об'єкт розрахунку	2	A ₃	B ₃	Катіон Z-3	Катіон E-3	3	A ₄	B ₄	Катіон Z-4	Катіон E-4	4
Метод*											
PM ³	-4451	-4315	-4343	-4375	-4376	-4509	-4295	-4328	-4346	-4348	-4471
AM1	—	-4265	-4323	-4346	-4349	—	-4266	-4310	-4332	-4333	—
MNDO	—	-4303	-4360	-4367	-4373	—	-4250	-4349	-4351	-4355	—

*Примітка. Для уточнення розрахунку енергій перехідних станів також використано непараметризовані методи AM1 та MNDO.

Згідно спектральним даним солей **3**, **4**, а також по аналогії до проведених раніше спектральних досліджень їх тіоаналогів [10-12] можна стверджувати, що відбувається утворення саме *E*-ізомеру галогенідів **3**, **4**.

Дані квантово-хімічних розрахунків (таблиця 1) мінімальної потенційної енергії

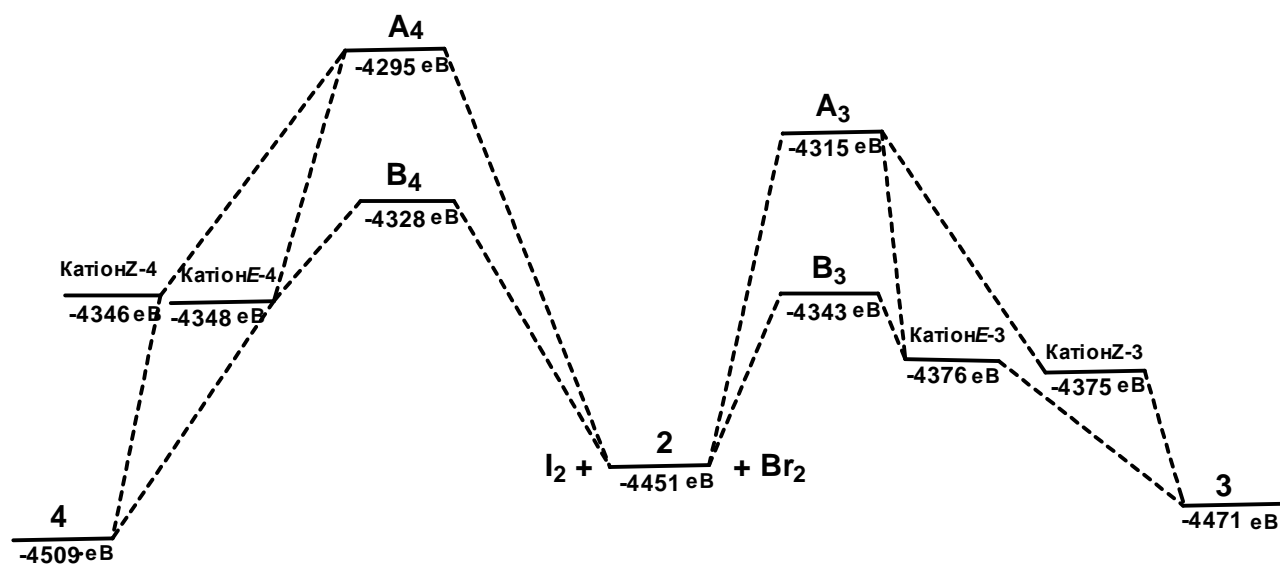


Рис. 2. Енергетична діаграма галогенування етеру **2**.

Так, згідно енергетичній діаграмі термодинамічно більш вигідною є електрофільна атака потрійного зв'язку (для підвищення точності розрахунки перехідних станів проводились параметризованим та непараметризованими методами; дані розрахунків (табл. 1) повністю узгоджуються) з утворенням катіону **B**, який може перетворюватись лише у *E*-ізомер, що узгоджується із спектральними даними сполук **3**, **4** та літературними даними по тіоаналогам [10-12].

Склад та будову оксазолієнопіримідинів **3**, **4** було підтверджено елементним аналізом на Нітроген та Галоген та спектрами ПМР; індивідуальність доведено методом ТШХ.

Так, в спектрах ПМР продуктів галогенування **3**, **4** відсутні сигнали пропаргільного замісника, які характерні для вихідного етеру **2**; поряд з цим появляються сигнали, що характерні для екзоциклічного метиліденового протону (синглети відповідно при 7.45 м.ч. та 7.67 м.ч.) та протонів метиленової групи оксазолієнового

сполук **2**, **3**, **4** та перехідних станів **A**, **B** дають змогу змодельовати (модель побудована на основі розрахунків методом РМ³) енергетичну діаграму перебігу галогенування етеру **2** (рис. 2).

циклу (синглети відповідно при 5.01 м.ч. та 4.72 м.ч.) – що підтверджує утворення поліконденсованих сполук **3**, **4**.

Таким чином, в результаті проведених нами досліджень, було розроблено препаративну методику синтезу пропаргільового етеру тієно[2,3-*d*]-піримідину, а також вивчено можливість його електрофільної гетероциклізації при дії галогенів.

Експериментальна частина

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО-*d*₆ з внутрішнім стандартом ТМС. Тонкошарова хроматографія проводилась на пластинках "Sorbfil" (Т = 24 °С, елюент: етанол – діетиловий етер = 1:1).

Вихідний 2,4-діоксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]піримідин **1** був синтезований аналогічно описаний в літературі методиці [6].

2-Пропін-2-ілоксо-3-феніл-4-оксо-5,6,7,8-тетрагідробензо[*b*]тісно[2,3-*d*]піримідин (2).

0.050 Моль (14.90 г) тієнопіримідину 1 розчиняють в спиртовому розчині гідроксиду калію (0.055 моль; 3.08 г) при нагріванні. До охолодженого розчину додають пропаргил бромистий (0.07 моль; 7.75 мл) і кип'ятять протягом 40 хвилин. Розчин охолоджують і цільовий продукт, який випадає в осад, перекристалізують з оцтової кислоти.

Вихід 87 %, Ттопл 188-189 °С (оцтова кислота).

Rf = 0.66.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.79 м (4H, 2CH₂); 2.75 м (4H, 2 CH₂); 3.49 т (1H, CH, 2.4); 4.77 д (2H, CH₂, 2.4); 7.27-7.55 2 м (5H, C₆H₅).

Розраховано, %: N 8.33. C₁₉H₁₆N₂O₂S.

Знайдено, %: N 8.12.

1-[(E)-1-Бромометиліден]-5-оксо-4-феніл-1,2,6,7,8,9-гексагідробензо[*b*]тісно[3,2-*e*]оксазоло[3,2-*a*]піримідиній бромід (3)

Етер 2 (1.00 г; 0.003 моль) розчиняють при нагріванні в 40 мл льодяної оцтової кислоти. Розчин охолоджують і при перемішуванні докапують розчин 0.006 моль (0.32 мл) бромиду в 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 3 години і залишають на 1 добу. Осад, що випав, відфільтровують і на фільтрі промивають оцтовою кислотою, діетиловим етером та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 68 %, Ттопл 284-285 °С (ДМФА).

Rf = 0.83.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.84 м (4H, 2CH₂); 2.82 м (4H, 2 CH₂); 5.01 с (2H, CH₂); 7.30 м, 7.50 м (5H, C₆H₅); 7.45 с (1H, =CHBr).

Розраховано, %: N 5.65; Br 32.21. C₁₉H₁₆Br₂N₂O₂S. Знайдено, %: N 5.59; Br 33.45.

1-[(E)-1-Йодометиліден]-5-оксо-4-феніл-1,2,6,7,8,9-гексагідробензо[*b*]тісно[3,2-*e*]оксазоло[3,2-*a*]піримідиній йодид (4).

Етер 2 (1.00 г; 0.003 моль) розчиняють при нагріванні в 40 мл льодяної оцтової кислоти. Розчин охолоджують до кімнатної температури і до нього малими порціями при

постійному перемішуванні приливають розчин 0.009 моль (2.30 г) йоду в 150 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують протягом трьох діб. Утворений коричневий осад відфільтровують і на фільтрі промивають оцтовою кислотою, діетиловим етером та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 72 %, Ттопл 274-275 °С (ДМФА).

Rf = 0.78.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.77 м (4H, 2CH₂); 2.74 м (4H, 2 CH₂); 4.72 с (2H, CH₂); 7.22 м, 7.48 м (5H, C₆H₅); 7.67 с (1H, =CHI).

Розраховано, %: N 4.75; I 43.00. C₁₉H₁₆I₂N₂O₂S. Знайдено, %: N 4.68; I 44.59.

Література

1. Cannito A., Perrissin M., Luu-Duc C., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. Synthese et propriétés Pharmacologiques de quelques thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one-2-thiones. // Eur. J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 25. – № 8. – P. 635-639.
2. Пат. № 9220687 США. (CI C 07D495/04). Preparation of substituted pyrimidinones bearing acidic functional groups as angiotensin II antagonists. / Chkravarty P.K., Greenlee W.I., Kim D., Mantlo N.B., Patchett A.A. US Appl. 698440. Заявлено 10.05.91; Опубл. 26.10.92; 156 pp.
3. Пат. № 01213284 Японія. (CI C 07D495/04). Preparation of thienopyrimidin-2,4-diones as allergy inhibitors. / Fukumi H., Sakamoto T., Sugiyama M., Yamaguchi T. Appl. 88/38871. Заявлено 22.02.88; Опубл. 28.08.89; 26 pp.
4. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. Особливості синтезу та реакційної здатності 3,5-діоксо-4-фенілтієно[2,3-*d*]піримідинів. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: хімія. – В.5. – 2000. – С.20-23
5. Добош А.А., Різак Г.В., Хрипак С.М., Сливка М.В. Синтез похідних 2,4-діоксотієно[2,3-*d*]піримідину // Міжнародна конференція «Хімія азотовмісних гетероциклів» (м. Харків, 2-5 жовтня, 2000р.) Тези доп. – Харків, ХДУ, 2000. – С.126.
6. Хрипак С.М. Синтезы и реакции в ряду тиено[2,3-*d*]пиримидина: Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук: 02.00.03. – Киев, 1991. – 336с.
7. Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефилов Н.С. Тиазоло (оксазоло) тиено[*b*]пиримидины; получение из 2-аллилтио-(окси)тиено[2,3-*d*]пиримидинов и гидролиз. // ХГС. – 1989. – № 3. – С. 413-418.

8. Хрипак С.М., Плеша М.В., Сливка М.В., Якубец В.И., Кривовяз А.А. Синтез и реакционная способность 1-бромметил-5-оксо-4-фенил-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидро-бензо[4,5]тиено-[3,2-*e*][1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиримидин-11-ий бромидов. // ЖОРХ - 2004. - т. 40, В.11. - С.1749-1750.

9. Kchripak S.M., Slivka M.V., Plesha M.V., Yakubets V.I., Krivovjaz A.O. Synthesis and reactionary ability of 1-bromomethyl- 5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydrobenzo[4,5]thieno-[3,2-*e*][1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrimidin-11-ium bromides. // International conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" – CNCH-2003. (Kharkiv, Ukraine, September 30 – October 3, 2003): Abstracts – Kharkiv, KhNU-NUPh, 2003. – P. 209.

10. Лендел В.Г., Кривовяз А.А., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И., Туров А.В. Взаимодействие 2-

аллил-(2-пропаргил)-тио-5-*R*-1,3,4-оксодиазолов с фенилселентригалогенидами. // Укр. хим. ж. – 2002. – т. 68. - № 11. – С. 47-52.

11. Лендел В.Г., Кривов'яз А.О. Реакції фенілтригалогенідів селену з похідними 2-аліл (пропаргил-)тіо-4-оксотієно[2,3-*d*]піримідину. // Міжнародна конференція "Хімія азотовмісних гетероциклів". – Харків, 2000. – С. 77.

12. Lendel V.G., Kryvovjaz A.A., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I. Reactions of phenyl-seleniumtrihalogenides with heterocyclic compounds that bear *S*-allyl- and *S*-propargyl fragments. // The international symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V. Kirsanov. – Kyiv, 2002. – S. 87.

SYNTHESIS AND HALOGENOHETEROCYCLIZATION OF PROPARGYL ETHER OF 4-OXO-3-PHENYLTHIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE

Kchripak S.M., Slivka M.V., Slivka M.V., Lendel V.G.

The technology of receiving of propargyl ether of thieno[2,3-*d*]pyrimidine had been elaborated. The reaction of halogenoheterocyclization of propargyl ether had been studied. As result, the technology of synthesizing of new condensed derivatives of thienooxazolopyrimidinium halogenides had been elaborated. The structure of received thienooxazolopyrimidinium halogenides had been investigated.