

УДК 547.854.83

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ДІАЛКІЛАМІНОМЕТИЛТІАЗОЛО[3,2-*b*]ПІРИМІДИНІВ ТА ПІРИМІДО[3,2-*b*]ТІАЗИНІВ

Сливка Н.Ю.<sup>1</sup>, Геваза Ю.І.<sup>2</sup>, Станінець В.І.<sup>3</sup><sup>1</sup> Волинський національний університет ім. Лесі Українки, пр. Волі, 13, Луцьк, 43025<sup>2</sup> Київський національний торговельно-економічний університет, вул. Кіото, 19, Київ, 02156<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

Відомо, що 2-алкенілтіопіримідин-6-они вступають у реакцію електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, утворюючи при цьому похідні тіазоло[3,2-*b*]піримідинію та піримідотіазинію [1]. При взаємодії 6-метилтіоурацилу з піперидином в присутності формальдегіду одержано 4-метил-5-піперидинометил-2-тіопіримідин-6(1H)-он [2]. Ми встановили можливість проходження реакції Манніха в 2-алкенілтіопіримідин-6(1H)-онах.

Тому мета даної роботи – дослідження регіоселективності бромовання 2-алкенілтіо-5-діалкіламінометил-4-метилпіримідин-6(1H)-онів, одержаних конденсацією Манніха, а також вивчення впливу різних аміногруп в 5-му положенні піримідинового циклу на проходження реакції галогенування.

Для проведення конденсації Манніха використовували такі аміни як піперидин, морфолін, дибутиламін, а в якості компонента, що містить активний водень - 2-алкенілтіо-4-метилпіримідин-6(1H)-они.

При дії на 2-алілтіо-4-метилпіримідин-6(1H)-он **1** відповідних амінів було отримано 2-алілтіо-5-діалкіламінометил-4-метилпіримідин-6(1H)-они **2-4** з виходом 63-76 %. Реакцію проводили при кип'ятінні суміші вихідних речовин в етанолі в присутності формаліну. В результаті реакції одержано продукти заміщення активного водню в 5-му положенні піримідинового циклу на діалкіламінометильну групу (схема 1).

Доказом утворення сполук **2-4** є дані їх ЯМР <sup>1</sup>H спектрів. В спектрах цих сполук відсутній сигнал протону водню в 5-му положенні піримідинового циклу і є сигнали групи NCH<sub>2</sub> при 3.70-3.78 м.д. Для сполуки **2** сигнали протонів -5CH<sub>2</sub>- груп піперидину знаходяться при 1.46, 1.71, 2.88 м.д., сигнали 4CH<sub>2</sub> груп морфоліну сполуки **3** – при 2.37, 3.54 м.д., сигнали протонів 2-х груп CH<sub>3</sub> і 6-ти CH<sub>2</sub>- груп сполуки **4** наявні при 2.17 м.д. і 3.27...3.59 м.д. відповідно, що надійно підтверджує проходження реакції амінометилування і утворення основ Манніха.

Основи Манніха **2-4** вступають в реакцію галогеноциклізації аналогічно алкенілзаміщеним піримідин-6(1H)-онам. Встановлено, що взаємодія сполук **2-4**, які містять у молекулі алільний радикал, з бромом в оцтовій кислоті проходить хемо- і регіоселективно з утворенням тільки заміщених тіазолопіримідинонів **5-7** (схема 2).

Для вирішення поставленої мети було синтезовано інший алкенілзаміщений піримідин-6-он **8**, алкілуванням 6-метилтіоурацилу цинамілом хлористим в етанолі в присутності КОН. В результаті введення сполуки **8** в конденсацію Манніха з піперидином, одержано 2-цинамілтіо-4-метил-5-піперидинометилпіримідин-6(1H)-он (**9**).

Схема 1

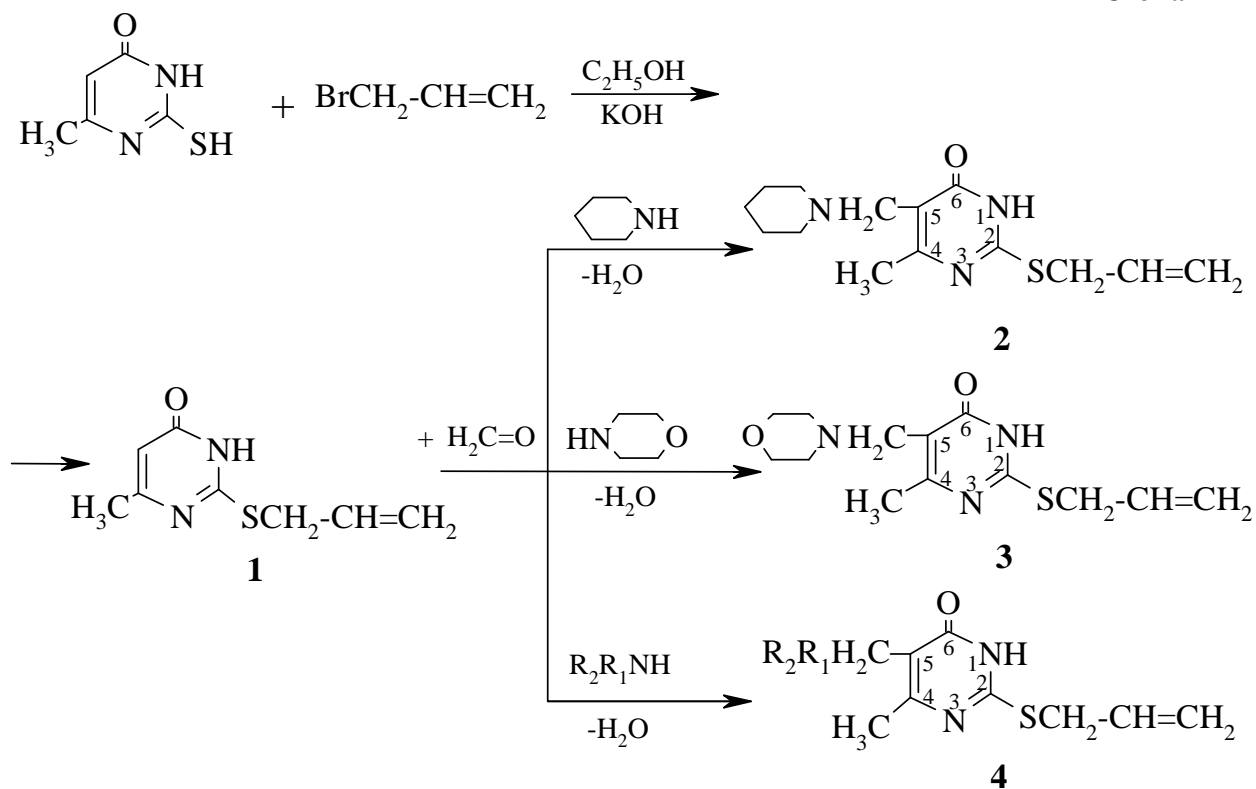


Схема 2

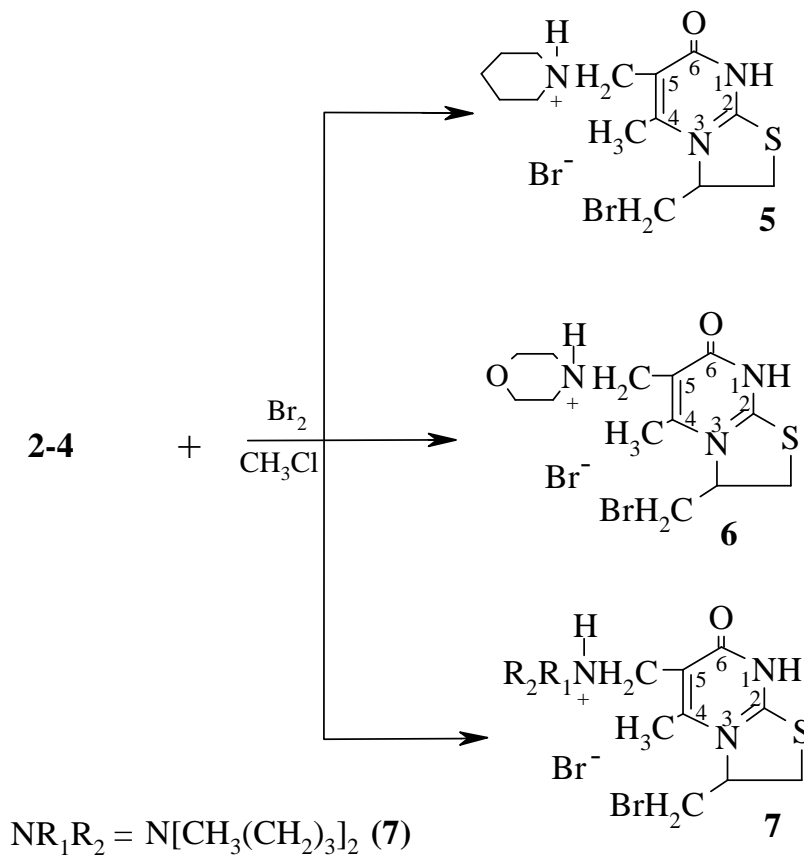
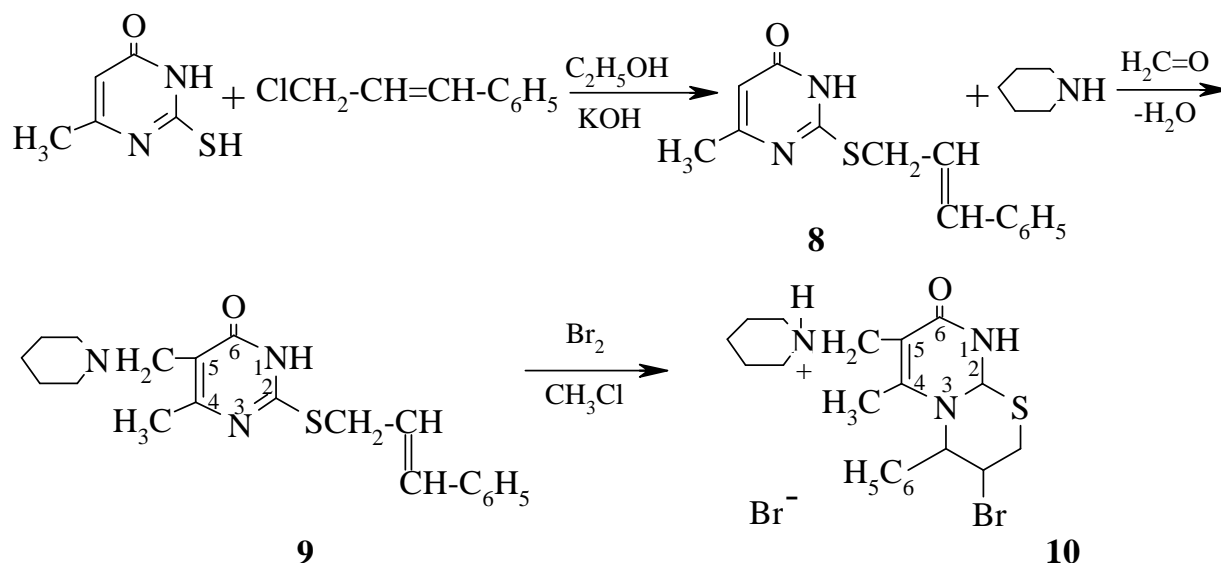


Схема 3



При бромованні сполуки **9**, що містить в молекулах вже цинамільну групу, регіоселективно утворюється заміщений піримідотіазинон **10** (схема 3).

Встановлено, що амінні замісники у 5-му положенні піримидин-6-онового циклу сполук **2-4, 9** не впливають на проходження реакції галогеноциклізації. Селективність циклізації, очевидно, визначається природою і положенням замісників в алкенільному фрагменті. Вплив будови алкенільних радикалів в сполуках **2-4, 9** на регіоселективність утворення п'яти- або шестичленних гетероциклів в реакціях бромовання задовільно можна пояснити в рамках теоретичних уявлень правила Марковнікова.

Склад і будова синтезованих продуктів **1-10** підтверджені елементним аналізом, даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії.

Дані спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  для сполуки **10** підтверджують утворення тіазинового циклу. Так в спектрі цієї сполуки метиленова група тіазинового ядра проявляється у вигляді характерних сигналів – двох мультиплетів при 3.80-3.87 м.д. і 4.20-4.23 м.д., а сигнал  $\text{CHBr}$  протона спостерігається при 5.37 м.д. Метиний протон, що зв'язаний з фенільним фрагментом дає дублет в області 5.76 м.д. Для сполук **5-7**, які мають тіазольний цикл,

характерні сигнали групи  $\text{SCH}_2$  при 3.55-3.88 м.д., мультиплет  $\text{CH}_2\text{Br}$ -групи при 4.13-4.31 м.д. і сигнал протона 3-Н тіазольного циклу при 5.26-5.38 м.д., а також сигнали протонів діалкіламінометильних груп.

При галогенуванні 2-алкенілтїо-5-діалкіламінометил-4-метилпіримидин-6(1H)-онів можна було б припустити участь у циклоутворенні як атома азоту  $\text{N}_{(1)}$  так і  $\text{N}_{(3)}$  піримідинового циклу. Експериментально встановлено, що галогеноциклізація цих сполук протікає по атому азоту  $\text{N}_{(3)}$ .

Отже, одержані нами 2-алкенілтїо-5-діалкіламінометил-4-метилпіримидин-6(1H)-они при дії бром перетворюються в продукти реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації і в такий спосіб розширюються можливості синтезу функціонально заміщених гетероциклічних сполук в ряді піримідину. Відповідна будова алкенільного радикалу, що знаходиться біля атома сірки цих сполук, забезпечує високу регіоселективність в реакції галогеноциклізації отриманих основ Манніха.

ІЧ спектри виміряні на приладі "Specord" в таблетках KBr. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі "Varian VXR - 300" в  $\text{DMSO-d}_6$ ; ПМР - 299,95 МГц (внутрішній стандарт - TMS).

Контроль за ходом реакції здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент: хлороформ – етанол - діетиламін 20:4:2).

Методику одержання **2-алілтїо-4-метилпіримідин-6(1H)-ону (1)** і **2-цинамїлтїо-4-метилпіримідин-6(1H)-ону (8)** описано в роботі [1].

**2-Аілтїо-4-метил-5-піперидинометил-піримідин-6(1H)-он (2).** Суміш 0.5 г (0.0027 моль) 2-алілтїо-4-метилпіримідин-6(1H)-ону (**1**), 0.28 мл (0.0027 моль) піперидину, 0.37 мл (0.0054 моль) 40 % формальдегіду і 1-2 краплі оцтової кислоти кип'ятили в продовж 3-х годин. Через 0.5 год все розчинилося і суміш стала гомогенною. По закінченню реакції (контроль за допомогою ТШХ), розчинник відганяли у вакуумі (20 мм рт. стовпч.), залишок заливали 10 мл гексану. Білий осад, що випав відфільтровували, кристалізували, сушили при 90 °С.

Вихід 71 %,  $T_{\text{плав.}}$  135-136 °С (ацетон). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.46 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.71 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.88 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.49 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.82 (2H, д,  $J=7.2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 5.11 (1H, д,  $J=10.2$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.19 (1H, д,  $J=17.1$ ,  $=\text{CH}$ ); 5.82 (1H, м,  $=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 60.38; Н 7.58; N 15.09; S 11.57.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 60.21; Н 7.52; N 15.05; S 11.46.

Сполуки **3**, **4** отримані аналогічно сполуці **2**.

**2-Алілтїо-4-метил-5-морфоліноно-метилпіримідин-6(1H)-он (3).** Вихід 68 %,  $T_{\text{плав.}}$  128-129 °С (ацетон). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1665 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.37 (4H, с,  $2\text{CH}_2$ ); 3.31 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.54 (4H, с,  $2\text{CH}_2$ ); 3.80 (2H, д,  $J=6.6$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 5.12 (1H, д,  $J=10.2$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.29 (1H, д,  $J=17.4$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.92 (1H, м,  $=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 55.68; Н 6.58; N 15.11; S 11.47.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 55.51; Н 6.76; N 14.95; S 11.39.

**2-Алілтїо-4-метил-5-дibuтилaміно-метилпіримідин-6(1H)-он (4).** Вихід 63 %,  $T_{\text{плав.}}$  145-146 °С (ацетон). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.17 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.26 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.27...3.59 (14H, м,  $6\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.81 (2H, д,  $J=6.6$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 5.15 (1H, д,  $J=9.9$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.33

(1H, д,  $J=15.6$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.94 (1H, м,  $=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 63.28; Н 9.08; N 13.16; S 10.06.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 63.16; Н 8.98; N 13.00; S 9.91.

**Бромід 3-бромметил-5-метил-7-оксо-6-піперидинометил-2,3-дигідро-8H-тіазоло-[3,2-b]піримідинію (5).** Розчин 0.015 мл (0.0003 моль) броду в 30 мл оцтової кислоти додавали при перемішуванні до розчину 0.1 г (0.0003 моль) 2-алілтїо-4-метил-5-піперидинометилпіримідин-6(1H)-ону (**2**) в 40 мл оцтової кислоти. Через 2 год осад, що випав відфільтровували, промивали оцтовою кислотою, кристалізували, сушили.

Вихід 81 %,  $T_{\text{плав.}}$  167-168 °С (ізопропіловий спирт). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1700 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.39 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.77 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.02 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.37 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.55, 3.78 (2H, 2м,  $\text{SCH}_2$ ); 4.13 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5.38 (1H, м, 3-H). Знайдено, %: С 38.36; Н 4.83; Br 36.61; N 9.71; S 7.35.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 38.28; Н 4.76; Br 36.41; N 9.57; S 7.29.

Сполуки **6**, **7** отримано таким же методом як і сполуку **5**.

**Бромід 3-бромметил-5-метил-7-оксо-6-морфолінометил-2,3-дигідро-8H-тіазоло-[3,2-b]піримідинію (6).** Вихід 75 %,  $T_{\text{плав.}}$  184-185 °С (ізопропіловий спирт). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1685 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.21 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.36 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.54 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.70...3.88 (6H, м,  $2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.20 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5.38 (1H, м, 3-H). Знайдено, %: С 35.47; Н 4.47; Br 36.53; N 9.69; S 7.38.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 35.39; Н 4.31; Br 36.25; N 9.52; S 7.26.

**Бромід 3-бромметил-5-метил-7-оксо-6-дibuтилaмінометил-2,3-дигідро-8H-тіазоло-[3,2-b]піримідинію (7).** Вихід 79 %,  $T_{\text{плав.}}$  192-193 °С (ізопропіловий спирт). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1690 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.32 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.34...3.86 (16H, м,  $6\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.31 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5.26 (1H, м, 3-H). Знайдено, %: С 42.38; Н 6.13; Br 33.39; N 8.81; S 6.75.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 42.25; Н 6.01; Br 33.10; N 8.70; S 6.63.

Сполуку **9** отримано аналогічно сполуці **2**.

**2-Цинамілтіо-4-метил-5-піперидино-метилпіримідин-6(1H)-он (9)**. Вихід 76 %,  $T_{\text{плав.}}$  142-143 °C (ацетон). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.54 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.67 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.67 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.72 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.96 (2H, д,  $J=7.2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 6.41 (1H, м,  $\text{CH}=\text{C}$ ); 6.69 (1H, д,  $J=10.8$ ,  $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.23...7.50 (5H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Знайдено, %: C 67.72; H 7.11; N 11.95; S 9.08.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$ . Вираховано, %: C 67.60; H 7.04; N 11.83; S 9.01.

Сполуку **10** отримано таким же методом як і сполуку **5**.

**Бромід 3-бром-6-метил-8-оксо-7-піперидинометил-4-феніл-2,3,4-тригідро-9H-піримідо[3,2-b]тіазинію (10)**. Вихід 76%,

$T_{\text{плав.}}$  172-173 °C (ізопропанол-2). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.49 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.65 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.64 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.58 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 3.87, 4.23 (2H, 2м,  $\text{SCH}_2$ ); 5.37 (2H, м,  $\text{CHBr}$ ); 5.76 (1H, д,  $J=15.0$ ,  $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.54...7.66 (5H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Знайдено, %: C 46.72; H 4.87; Br 31.29; N 8.20; S 6.29.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$ . Вираховано, %: C 46.61; H 4.83; Br 31.04; N 8.15; S 6.21.

#### Література

1. Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И. Галогенциклизация замещенных 2-(алкенилтио)пириимидин-6-онов // Химия гетероцикл. соединений. – 2004, № 5. – С. 776-783.
2. Snyder H.R., Foster H.M., Nussberger G.A. Mannsch reactions of pyrimidines II. 2-Methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine and 2-thio-6-methyluracil // J. Amer. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 2441-2444.

## SYNTHESIS DERIVATIVES 5-DIALKYLAMINOMETHYL-THIAZOLO[3,2-b]PYRIMIDINES AND PYRIMIDO[3,2-b]THIAZINES

Slyvka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I.

2-Alkenilthio-5-dialkylaminomethyl-4-methylpyrimidin-6(1H)-ones were obtained via the condensation of 2-alkenilthiopyrimidin-6(1H)-ones by action of dialkylamines. The rote of bromination of 2-alkenilthio-5-dialkylaminomethyl-4-methylpyrimidin-6(1H)-ones depends on the nature of alkenyl groups and 3-brommethyl-6-dialkylaminomethyl-2,3-dihydro-8H-thiazolo[3,2-b]pyrimidinium and 3-brom-7-dialkylaminomethyl-2,3,4-trihydro-9H-pyrimidino[3,2-b]thiazinium bromides are formed. It is show that the regioselectivity of the reaction is governed by the nature of unsaturated group at sulphuric atom and that the reaction chemoselectivity depends a basicity of nitrogen atoms of pyrimidine heterocycle.