

УДК 547.854.1 + 547.793.4

РЕАКЦІЇ ПОХІДНИХ ТІО-1,6-ПРИМІДИНОНІВ З ЕЛЕКТРОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г.

Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

Раніше нами проведені дослідження [1-4], в яких доведено утворення стійких конденсованих гетероциклічних систем, які містять чотириохкоординований атом селену. Для розширення області використання таких реакцій селеноциклізації, а також для дослідження впливу замісника в піримідиновому фрагменті на будову, виходи та напрямок взаємодії з такими електрофільними реагентами, як бром та PhSeBr_3 , нами були синтезовані сполуки Ia, б та Va, б.

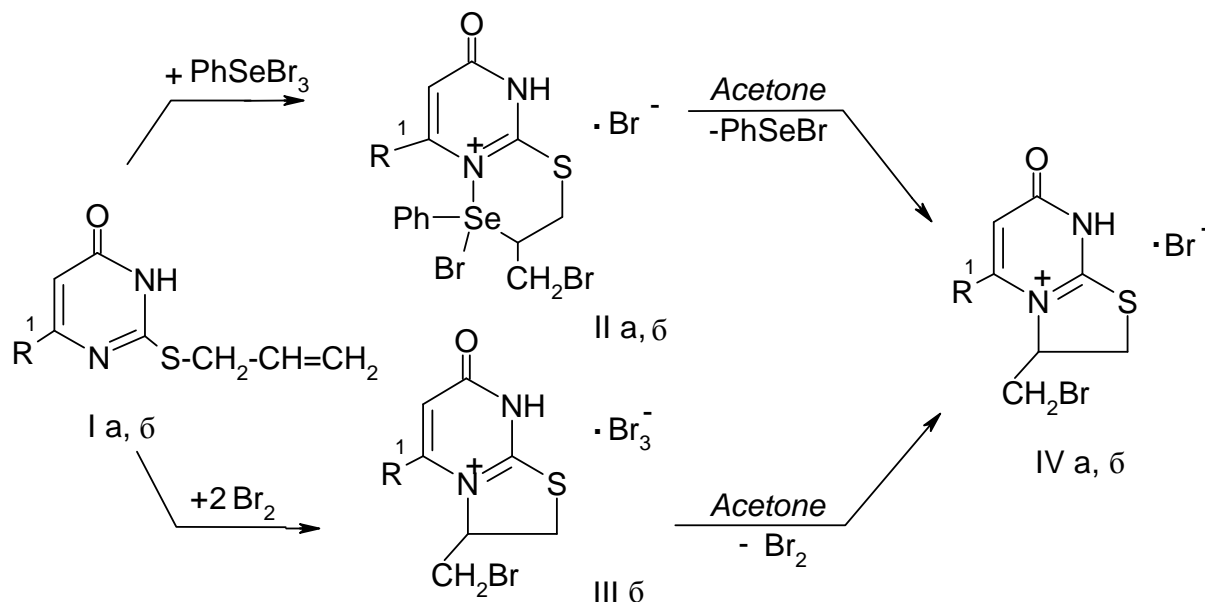
Дані речовини цікаві тим, що містять два атоми Нітрогену (N1 та N3), що можуть реагувати з електрофільними реагентами і

тим самим створюються передумови для двох конкуруючих напрямків реакції з утворенням різних кінцевих продуктів.

Взаємодією сполук Ia, б та Va, б з PhSeBr_3 або бромом отримано продукти циклізації різної будови, що містять тіаселеназиноне IIa,б та VIa або тіазолове кільце IIIб та VII a, б (схеми 1 та 2).

Реакції проводились в середовищі оцтової кислоти, хлороформу та діетилового етеру при температурі $+10^\circ\text{C}$. Виходи кінцевих продуктів реакції склали 78-80 %.

Схема 1



$\text{R}^1 = \text{NH}_2$ (a), CH_3 (б).

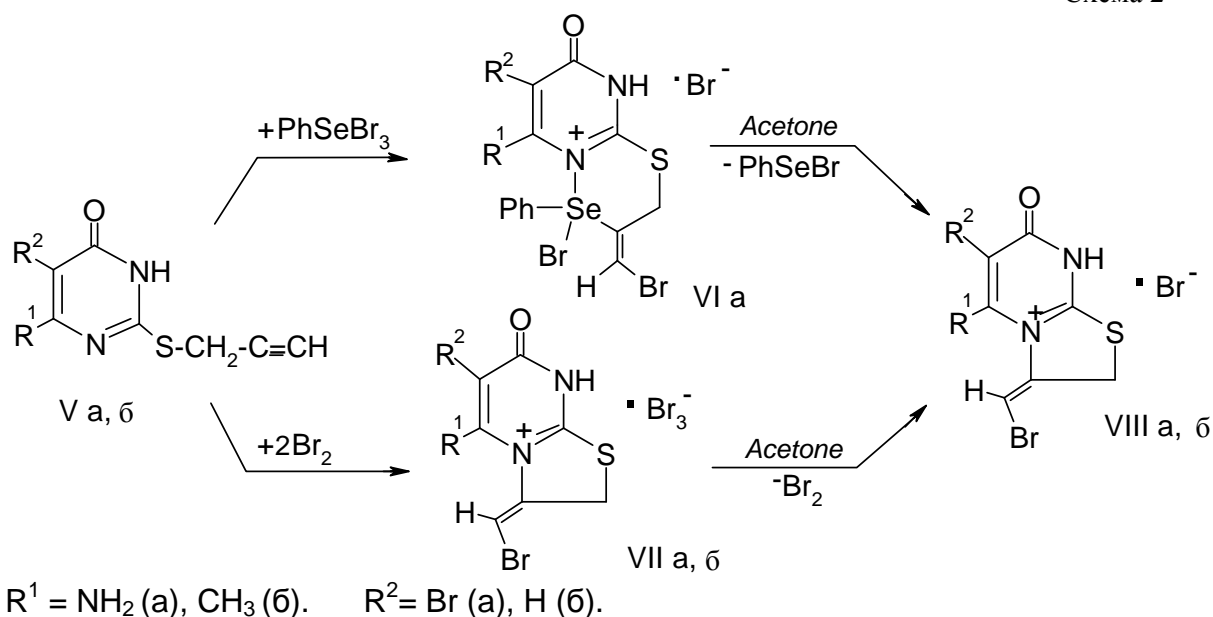
Потрібно відмітити, що більші виходи кінцевих продуктів IIa, б та VIa в цих реакціях пояснюються значно більшою основністю атому N ніж у 2-алкенілтіо- та 2-алкінілтіотієнопіримідинах [1-2].

Експериментально встановлено, що всі продукти циклізації зазнають змін при взаємодії з ацетоном. Так, селеновісні продукти IIa, б та VIa в ацетоні розкладаються до тіазолового циклу IVa, IVб та VIIa. Деструкція супроводжується відщепленням молекули фенілселененіл броміда, що підтверджено ЯМР ^1H спектрами, в яких були знайдені два мультиплети ароматичних протонів PhSeBr (δ 7.26 м.ч. та 7.62 м.ч.) [5].

У продуктах IIIб та VII a, б при взаємодії з ацетоном не відбуваються зміни у циклічній системі, а проходить відщеплення координованої молекули брому з виділенням бромацетону і утворенням продуктів IVб та VIIa, б.

Будову всіх отриманих кінцевих продуктів підтверджено даними ІЧ- та ЯМР ^1H спектроскопії. Схожість характеру розщеплення протонів у ЯМР ^1H спектрах сполук IVa та IVб, VIIa та VIIб, що одержані різними способами, підтверджує правильність запропонованої структури наших селеновісних гетероциклів IIa, б та VIa. Встановлено, що більш активним у внутрішньо молекулярних циклізаціях є атом N 3 вихідних сполук Ia, б та Va, б. Це підтверджують також результати розрахунків за допомогою програми ACDLabs/HNMR 2.0 та ІЧ- спектр. В ІЧ спектрах спостерігається чітка область поглинання (C=O) групи в межах 1730-1710 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H сигнали протонів тіаселеназинового кільця спостерігаються в області 4.18 м.ч. та 4.19 м.ч., а протон, що розташований біля подвійного зв'язку дає синглет при 6.94 м.ч. та 6.95 м.ч.

Схема 2

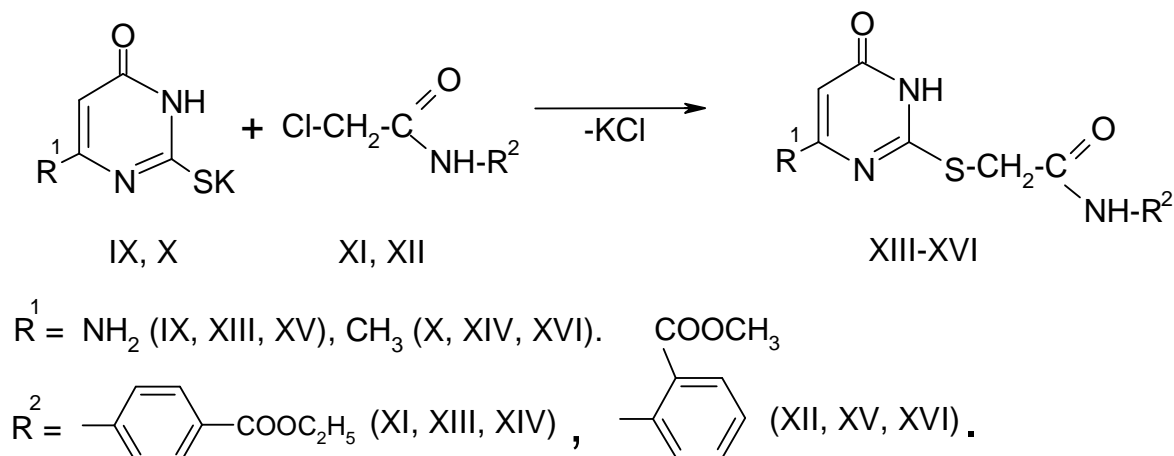


Поряд з цим, нами було розширено межі використання методу одержання нових сполук на основі піримідинонів IX, X та залишків функціональних груп лікарських препаратів (анестезин)[7]. Для цього були одержані проміжкові сполуки XI та XII шляхом взаємодії амінів з етиловим етером хлороцтової кислоти в етиловому спирті.

Кінцеві продукти XIII-XVI були одержані в етиловому спирті за схемою 3 та були

ідентифіковані даними ІЧ- та ЯМР ^1H спектроскопії. Оскільки, в складі одержаних продуктів XIII-XVI міститься частина молекули уже відомої за своєю дією лікарської форми, а також амідний фрагмент, то теоретично можливо сподіватися, що дані сполуки будуть проявляти певну вибірку активності до мікроорганізмів, що становить інтерес для подальшого їх дослідження.

Схема 3



Таким чином, взаємодія вихідних сполук Ia та Va з фенілселенійтри бромідом проходить регіоспецифічно (проти правила Марковнікова) та стереоспецифічно (утворюється *E*-ізомер) з утворенням селеновмісних гетероциклів IIa, VIa.

Кінцеві продукти IIa або VIa одержані з високими виходами (65 % та 71 %), причому реакційна здатність субстратів з подвійними або потрійними карбон-карбоновими зв'язками мало змінюється. Для субстратів з подвійними зв'язками виходи продуктів циклоутворення становлять 64-65 %, для потрійних - 67-71 %. Про кінетичну стабільність одержаних селеновмісних сполук можна судити по виходах продуктів їх розкладу, які знаходяться в межах 65-81 %.

Також синтезовано та ідентифіковано нові сполуки XIII-XVI. Виходи кінцевих продуктів є високими (72-88 %), що дозволяє використовувати дану методику в препаративних цілях.

Експериментальна частина

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО- d_6 та $\text{CDCl}_3 - d_6$ з внутрішнім стандартом ТМС. ІЧ- спектр зареєстрований на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr.

PhSeBr_3 одержано по методиці [6].

Загальна методика одержання селеновмісних гетероциклів (IIa, б, VIa) при дії PhSeBr_3 на сполуки (Ia, б) та (Va).

До розчину 0.015 моль сполуки Ia або Va в 15 мл безводного хлороформу або оцтової кислоти, при перемішуванні, на протязі 1 години, додають розчин 0.015 моль фенілселенійтриброміду в 20 мл хлороформу або оцтової кислоти. Додавання проводять при температурі +10 °С. Перемішують реакційну суміш 3 години, а потім залишають на 20 годин. До розчину додають 35 мл діетилового етеру і утворений темно-жовтий осад відфільтровують, промивають діетиловим етером і сушать в ексікаторі над фосфорним ангідридом протягом 2 діб.

6-Аміно-3-бромометил-4-бромо-8-оксо-4-феніл-2Н,3Н,8Н-піримідо[2,1-*b*] [1,4,3]тіаселеназин-4 (IIa).

Вихід 83%. $T_{\text{топл.}}$ 137-139 °С.

Спектр ЯМР ^1H в $\text{CDCl}_3 - d_6$ (δ , м.ч.)
 3.40, 3.51 2д (2Н, CH_2); 3.94, 4.03 2д (2Н, CH_2); 5.67 м (1Н, CH); 7.20 м (2Н, 2CH); 7.40 м (3Н, 3CH); 7.89 м (1Н, CH); 8.39 м (2Н, NH_2).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1720 с ($\text{C}=\text{O}$), 720 с ($\text{C}-\text{Se}$).

Розраховано, %: N 8.43. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OSSe}$
 Знайдено, % N 8.40.

6-Аміно-3-[(*E*)-1-бромомети-ліден]-4-бромо-8-оксо-4-феніл-2Н,3Н,8Н-піримідо [2,1-*b*][1,4,3]тіаселеназин-4 (VIa).

Вихід 72%. $T_{\text{топл.}}$ 161-162 °С.

Спектр ЯМР ^1H в $\text{CDCl}_3 - d_6$ (δ , м.ч.)
 4.19 с (2Н, CH_2); 4.42 с (1Н, CH); 6.70 роз. с (2Н, NH_2); 6.94 с (1Н, $=\text{CHBr}$); 7.37 м (3Н, 3CH); 7.51 м (2Н, 2CH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1720 с ($\text{C}=\text{O}$), 728 с ($\text{C}-\text{Se}$).

Розраховано, %:N 8.47. $C_{13}H_{11}Br_2N_3OSSe$
Знайдено, % N 8.44.

Загальна методика одержання сполук (Шб) та (VII а, б) при дії бромю на сполуки (Iб) та (Va, б). До розчину 0.015 моль сполуки Iб або Va, б в 20 мл оцтової кислоти, при перемішуванні, протягом 30 хвилин додають розчин 0.015 моль бромю в 25 мл оцтової кислоти. Перемішування реакційної суміші продовжують 7 годин, при температурі 15–20 °С. Утворений світло-жовтий осад відфільтровують, промивають діетиловим етером і сушать у вакуум-ексикаторі протягом 2 діб.

3-Бромометил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум трибромід (Шб).

Вихід 80%. $T_{\text{топл.}}$ 185-187 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
2.46 с (3H, CH_3); 3.63 д (2H, SCH_2); 3.88 м (2H, CH_2Br); 5.48 м (1H, CH); 6.21с (1H, CH); 6.21 с (1H, CH); 7.66 м (1H, NH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1715 (C=O).

Розраховано, %:N 5.58. $C_8H_{10}Br_4N_2OS$
Знайдено, % N 5.52.

5-Аміно-3-[(E)-1-бромомети-іден] -2, 3-дигідро-7H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум трибромід (VIIIa).

Вихід 78%. $T_{\text{топл.}}$ 218-220 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
4.43 с (2H, $S-CH_2$); 6.79 м (2H, NH_2); 7.14 с (1H, CH); 12.05 м (1H, NH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1720 с (C=O).

Розраховано, %:N 7.24. $C_8H_9Br_4N_2OS$
Знайдено, % N 7.20.

5-Метил-3-[(E)-1-бромомети-іден]-2, 3-дигідро-7H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум трибромід (VIIIб).

Вихід 83%. $T_{\text{топл.}}$ 231-234 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
2.38 с (3H, CH_3); 4.40 д (2H, $S-CH_2$); 7.13 с (1H, $=CHBr$); 7.47 с (1H, CH); 13.05 м (1H, NH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1725 с (C=O).

Розраховано, %:N 5.59. $C_8H_9Br_4N_2OS$
Знайдено, % N 5.54.

Загальна методика одержання сполук (IVa, б) та (VIIIa, б) в результаті дії ацетону на сполуки (IIIa, б, VIa) або (Шб) та (VII а, б).

В 40 мл ацетону розчиняють 0.010 моль сполуки IIIa, б, VIa або Шб, VII а, б. Розчин перемішують 30 хвилин, при температурі 18-20 °С. При цьому відбувається знебарвлення

ацетонового розчину, випадає білий осад. Осад відфільтровують, промивають ацетоном та діетиловим етером. Продукт сушать на повітрі протягом 2 днів.

Ідентичність сполук IVa, б та VIIIa, б, отриманих різними методами, підтверджена відсутністю депресії температури топлення проб змішування, а також ідентичністю ЯМР 1H та ІЧ- спектрів, дані яких наведено нижче.

3-Бромометил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум бромід (IVб).

Вихід 68%. $T_{\text{топл.}}$ 163-167 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
2.45 с (3H, CH_3); 3.62 д (2H, SCH_2); 3.90 м (2H, CH_2Br); 5.42 м (1H, CH); 6.17 с (1H, CH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1720 (C=O).

Розраховано, %:N 8.19. $C_8H_{10}Br_2N_2OS$
Знайдено, % N 8.14.

5-Аміно-6-бромо-3-[(E)-1-бромомети-іден]-7-оксо-2,3,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум бромід (VIIIa).

Вихід 76%. $T_{\text{топл.}}$ 192-195 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
4.42 с (2H, SCH_2); 6.78 м (2H, NH_2); 7.13 с (1H, CH); 12.35 м (1H, NH).

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1720 (C=O).

Розраховано, %:N 10.00. $C_8H_{10}Br_4N_2OS$
Знайдено, % N 9.58.

3-[(E)-1-бромометилін]-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-4-іум бромід (VIIIб).

Вихід 62 %. $T_{\text{топл.}}$ 191-193 °С.

Спектр ЯМР 1H в $DMCO-D_6$ (δ , м.ч.)
2.44 с (3H, CH_3); 4.27 д (2H, $S-CH_2$); 5.99 с (1H, CH); 5.90 м (1H, NH); 7.04 с (1H, CH);

ІЧ спектр (cm^{-1}): 1725 (C=O).

Розраховано, %:N 8.21. $C_8H_{10}Br_4N_2OS$
Знайдено, % N 8.09.

Загальна методика одержання сполук (XIII-XVI) взаємодією калієвих солей (IX, XI) з реагентами (XI, XII).

До 0.030 моль відповідної калієвої солі IX, X розчиненої в 45 мл етилового спирту додають (0.045 моль) відповідного реагенту XI, XII у 30 мл етилового спирту і реакційну суміш нагрівають (60+80 °С) протягом 30 хвилин. При цьому спостерігається утворення осаду KBr . Гарячий розчин фільтрують і залишають для кристалізації. Білий осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом.

Сушать в сушильній шафі протягом 6 годин при 60 °С.

4-Етил-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфанілметилкарбоксамідо) бензоат (XIII).

Вихід 88%. $T_{\text{топл.}}$ 197-200 °С.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.31 т (3H, CH_3); 4.00 с (2H, OCH_2); 4.28 м (2H, SCH_2); 5.05 с (1H, CH); 6.51 м (2H, NH_2); 7.71-7.94 м (4H, PhH); 10.47 м (1H, NH); 11.50 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.57. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Знайдено, % N 12.37.

4-Етил-(4-метил-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфанілметилкарбоксамідо) бензоат (XIV).

Вихід 79%. $T_{\text{топл.}}$ 181-183 °С.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.31 т (3H, CH_3); 2.11 с (3H, CH_3); 4.11 с (2H, OCH_2); 4.30 м (2H, SCH_2); 6.01 с (1H, CH); 7.70-7.94 м (4H, PhH); 10.61 м (1H, NH); 12.56 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Знайдено, % N 12.53.

4-метил-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфанілметилкарбоксамідо) бензоат (XV).

Вихід 72%. $T_{\text{топл.}}$ 201-203 °С.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
3.84 с (3H, OCH_3); 4.02 с (2H, SCH_2); 5.05 с (1H, CH); 6.45 м (2H, NH_2); 7.21-8.37 м (4H, PhH); 11.03 м (1H, NH); 11.48 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 13.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Знайдено, % N 13.03.

4-метил-(4-метил-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфанілметилкарбоксамідо) бензоат (XVI).

Вихід 79%. $T_{\text{топл.}}$ 205-207 °С.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
2.11 с (3H, CH_3); 3.83 с (3H, OCH_3); 4.07 с (2H, CH_2); 6.02 с (1H, CH); 7.20-8.34 м (4H, PhH); 11.05 м (1H, NH); 12.59 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Знайдено, % N 12.53.

Література

1. Лендел В.Г., Кривов'яз А.О., Зборовський Ю.Л., Станинець В.І. Реакції похідних 2-аліл оксотієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів з фенолселентри бромідом. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. -В.6 -2001.-С. 171-173.
2. Лендел В.Г., Кривов'яз А.А., Зборовський Ю.Л., Станинець В. И. Гетероциклизация 2-аллилтиотиєно[2,3-*d*]піримідин-4-онов под действием фенолселентригалогенидов // Укр. хим. ж. – 2002. - т. 68. - № 3-4. - С. 111-114.
3. Лендел В.Г., Кривов'яз А.А., Зборовський Ю.Л., Станинець В.И. Взаимодействие производных 2-пропаргилтиотиєно[2,3-*d*]піримідин-4-онов с фенолселентригалогенидами // Укр. хим. ж. – 2002. - т. 68. - № 9. – С. 43-46.

4. Кривов'яз А.О. Реакції фенолселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо)тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00.03. – Київ, – 2005. – С.10.
5. The Aldrich Library of NMR spectra. Edition 2.- Vol 1. – S.974.
6. Houben-Weyl. Methoden zur Herstellung und Umwandlung organischer Selen-und Tellur – Verbindungen. Stuttgart. Georg Thieme Verlag. – 1955. – Bd 9.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Новая Волна. – М. – 2000. – 291 с.

PECULIARITIES OF IODINATION OF ALLYL ETHER OF 4-OXO-3-PHENYLTHIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE

Kryvov'yaz A.A., Kryvov'yaz A.A., Farinyuk Yu.I., Lendel V.G.

It was stated that interaction between 2-allyl, 2-propargylthio-[1,6]pyrimidine-4-ones and phenylseleniumthreebromide and bromide leads to formation of thio[3,2:5,6]pyrimido[2,1-*b*][1,4,3]thiaselenazinium bromide and thio[3,2:5,6]pyrimido[2,1-*b*][1,4,3]thiasoleum trybromide.

Дослідження проводились за підтримки Українсько-Турецького гранту № М/48-2008 «Синтез та дослідження електрохімічних властивостей неорганічних та гетероциклічних органічних сполук – матеріалів для створення іон-селективних сенсорів».