

УДК 547.859 + 547.787

СИНТЕЗ ТА ГАЛОГЕНУВАННЯ АЛІЛОВОГО ЕТЕРУ 2,4-ДІОКСО-3-ФЕНІЛТІЄНО[2,3-*d*]ПРИМІДИНУ

Сливка Мар.В., Кепша М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г.

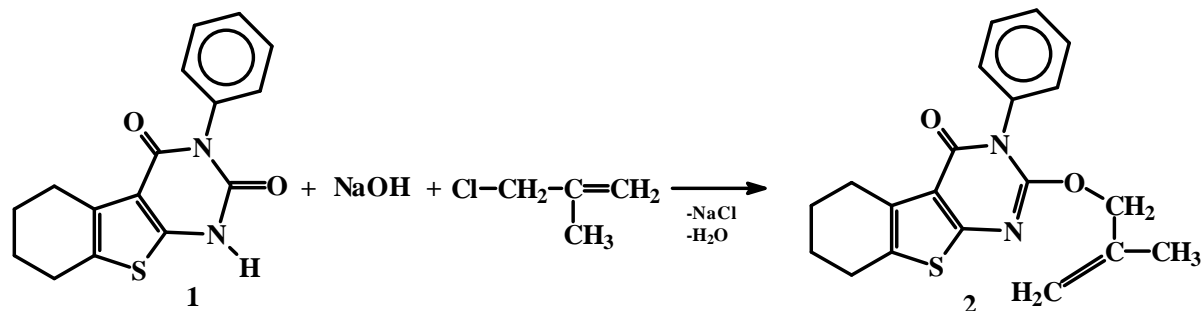
Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

Відомо [1-3], що похідні тієно[2,3-*d*]-примідинів проявляють широкий спектр біологічної активності, тому розробка методів синтезу їх нових функціональних та конденсованих похідних є актуальним завданням. Так, синтез та галогенування ненасичених тіоетерів тієно[2,3-*d*]пірамідинів ґрунтовно описані в роботах [4, 5]. Нами було продовжено вивчення реакційної здатності їх Оксигено-аналогів (попередні дослідження описані в працях [6-9]), а саме: 2,4-діоксотієно[2,3-*d*]піримідинів **1**.

Зокрема показано, що при взаємодії тієнопримідину **1** з металіхлоридом в лужному середовищі, як і у випадку тіоаналогів [4, 5] відбувається утворення продукту *O*-заміщення **2** (схема 1). Відмічено, що на від-

міну від тіоаналогів, реакція дає найвищий вихід в середовищі 90 %-ого етанолу. Вихід етеру **2** на рівні 64%, а також той факт, що із фільтрату було виділено вихідний тієнопримідин **1**, вказують на термодинамічні причини невеликого виходу цільового етеру **2**, а також на заперечення факту утворення *N*-металільного ізомеру, який описаний при аналогічних реакціях етерифікації інших π -електронодефіцитних гетероциклічних систем [10]. В результаті досліджень умов перебігу етерифікації сполуки **1** було розроблено оптимальну методику синтезу металільного етеру **2**, модельної сполуки для подальшого вивчення електрофільної гетероциклізації.

Схема 1



Підтвердженням утворення етеру **2** є наявність в його спектрі ПМР сигналів металільного фрагменту (синглет металільної групи при 1.75 м.ч., синглет метиленової групи при 4.49 м.ч. та синглети *цис*-, *транс*-протонів метиліденової групи відповідно при 4.98 м.ч. та 4.90 м.ч.), а також дані елементного аналізу, які відповідають складу структури **2**.

Раніше [5, 9, 11-13] було встановлено, що при галогенуванні алілових (тіо-)етерів діоксотієнопримідинів в оцтовій кислоті за умови надлишку галогену утворюються окса-

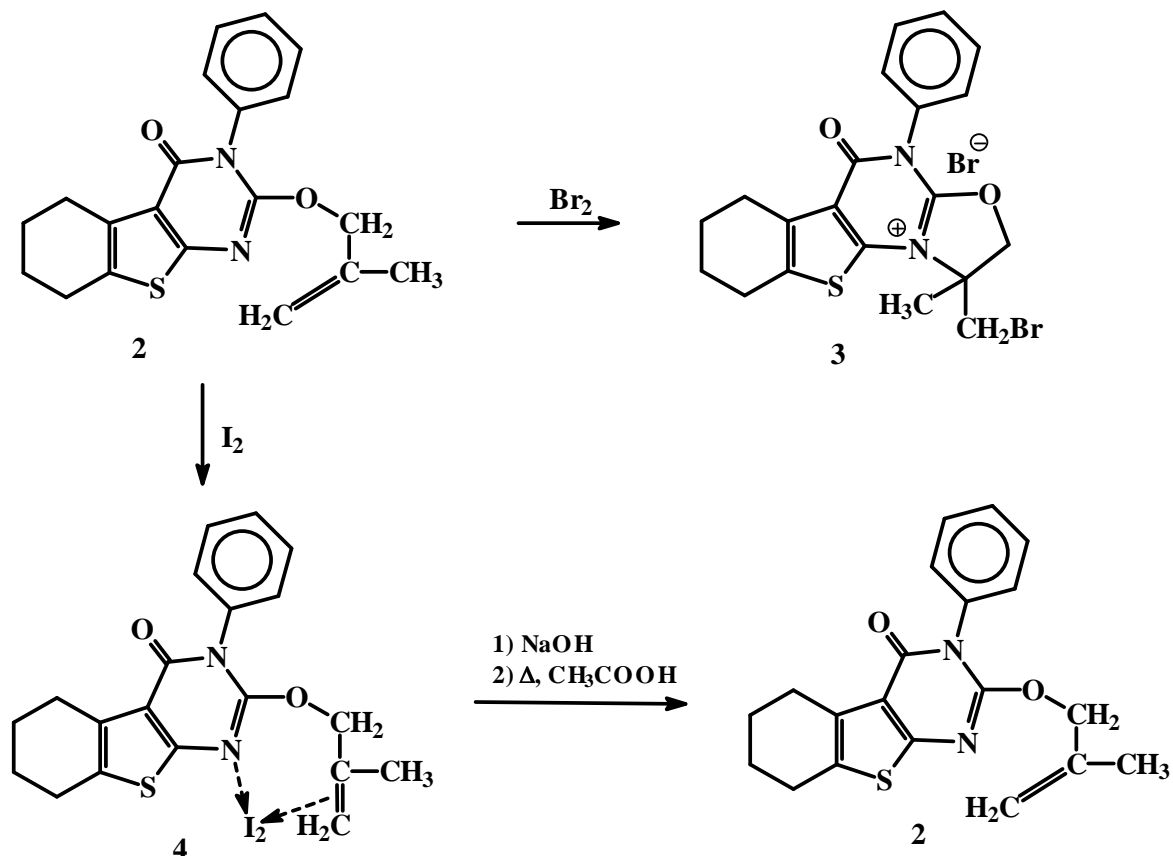
золіотієнопримідиній полігалогеніди, а при еквімолярній кількості реагуючих компонентів – моногалогеніди.

Нами було вивчено галогеногетероциклізацію металільного етеру **2** в таких умовах, як і при циклізації його алілового аналогу (схема 2). Реакцію проводили в середовищі оцтової кислоти при різному надлишку галогенів при звичайній температурі – в усіх випадках спостерігалось утворення моноброміду **3** та комплексу **4** (оптимальні виходи відмічено при використанні двохкрат-

ного надлишку галогену). Було відмічено, що в умовах надлишку бромиду виділяється сіль, яка містить певну частину адсорбованого бромиду (підтверджують дані елементного аналізу, що вказують на нестехіометричний склад продукту, виділеного безпосередньо із реакційної суміші), яка на стадії виділення та

очистки цільового продукту **3** легко видалялась обробкою ацетоном. Утворення ж комплексу **4** може бути пояснено причинами, аналогічними при йодуванні алілового етеру тієнопіримідину [9].

Схема 2



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

Так, при дії на комплекс **4** водного розчину натрій гідроксиду чи при нагріванні сполуки **4** в середовищі кислоти оцтової протягом однієї години спостерігалось утворення вихідного мета лілового етеру **2**, який мав ідентичні фізико-хімічні характеристики до етеру, отриманому при алкілуванні тієнопіримідину **1** (схема 1).

В спектрах ПМР продукту бромовання **3** відсутні сигнали металічного замісника, які характерні для вихідного етеру **2**; поряд з цим появляються сигнали, що характерні для протонів екзоциклічної бромометиленової

групи (складний мультиплет в області 3.81-4.16 м.ч.) та протонів циклічної метиленової групи оксазолінієвого циклу й екзоциклічної металічної групи, помітно зміщеними в більш сильне поле в порівнянні із вихідним етером **2** (синглети відповідно при 3.58 м.ч. та 1.29 м.ч.) – що підтверджує утворення поліконденсованої солі **3**. В спектрі ж ПМР комплексу **4** характер сигналів протонів повністю ідентичні сигналам вихідного етеру **2**, що підтверджує факт утворення молекулярного комплексу **4**.

Таким чином, в результаті проведених нами досліджень, було розроблено препаративну методику синтезу металілового етеру тієно[2,3-*d*]піримідину, а також вивчено особливості його галогенування.

Експериментальна частина

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО- d_6 з внутрішнім стандартом ТМС.

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

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

0.050 Моль (14.90 г) тієнопіримідину **1** розчиняють в спиртовому розчині (90 % етанол) гідроксиду калію (0.055 моль; 3.08 г) при нагріванні. До охолодженого розчину додають металіл хлористий (0.07 моль; 6.3 мл) і кип'яють протягом 40 хвилин. Розчин охолоджують і цільовий продукт, який випадає в осад, перекристалізують з кислоти оцтової.

Вихід 64 %, Ттопл 163-164 °С (оцтова кислота).

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.75 с (3H, CH₃); 1.78 м (4H, 2CH₂); 2.67, 2.77 2 м (4H, 2 CH₂); 4.49 с (2H, CH₂); 4.90 с (H, =CH_{транс}); 4.98 с (H, =CH_{цис}); 7.30, 7.49 2 м (5H, C₆H₅).

Розраховано, %: N 7.95. C₂₀H₂₀N₂O₂S.

Знайдено, %: N 7.98.

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

Етер **2** (1.05 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) бром у 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 та двома порціями по 10 мл ацетону.

Вихід 72 %, Ттопл 225-226 °С.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.29 с (3H, CH₃); 1.77 м (4H, 2CH₂); 2.68, 2.76 2 м (4H, 2 CH₂); 3.58 с (2H, CH₂); 3.81-4.16 м (2H, CH₂Br); 7.27, 7.46 2 м (5H, C₆H₅).

Розраховано, %: N 5.47; Br 31.20. C₂₀H₂₀Br₂N₂O₂S. Знайдено, %: N 5.41; Br 31.45.

Комплекс йоду та 2-металілоксо-3-феніл-4-оксо-5,6,7,8-тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]піримідину (4).

Етер **2** (1.05г; 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 0.006 моль (1.53 г) йоду в 150 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують протягом трьох діб. Утворений коричневий осад відфільтровують і на фільтрі промивають оцтовою кислотою та діетиловим етером.

Вихід 92 %, Ттопл 169-172 °С.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.71 с (3H, CH₃); 1.79 м (4H, 2CH₂); 2.67, 2.77 2 м (4H, 2 CH₂); 4.47 с (2H, CH₂); 4.92 с (H, =CH_{транс}); 4.99 с (H, =CH_{цис}); 7.32, 7.49 2 м (5H, C₆H₅).

Розраховано, %: N 4.62, I 41.86. C₂₀H₂₀I₂N₂O₂S. Знайдено, %: N 4.58, I 41.99.

Розклад комплексу (4) – синтез 2-металілоксо-3-феніл-4-оксо-5,6,7,8-тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]піримідину (2).

Метод А. 0.001 Моль комплексу **4** суспендують в 20 мл 5 % розчину натрій гідроксиду і перемішують протягом однієї години. Цільовий продукт фільтрують та перекристалізують з кислоти оцтової.

Метод Б. 0.001 Моль комплексу **4** розчиняють в 10 мл кислоти оцтової та кип'яють протягом однієї години. Цільовий продукт, який випадає в осад при охолодженні, фільтрують та пере кристалізують з кислоти оцтової.

Вихід 64 %, Ттопл 162-164 °С (оцтова кислота).

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.75 с (3H, CH₃); 1.78 м (4H, 2CH₂); 2.67, 2.77 2 м (4H, 2 CH₂); 4.49 с (2H, CH₂); 4.90 с (H, =CH_{транс}); 4.98 с (H, =CH_{цис}); 7.30, 7.49 2 м (5H, C₆H₅).

Розраховано, %: N 7.95. C₂₀H₂₀N₂O₂S.

Знайдено, %: N 8.05.

Література

1. Cannito A., Perrissin M., Luu-Duc C., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. Synthèse 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. (СІ С 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. Petra Wippich, Michael Gütschow, Siegfried Leistner. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5H-thiazolo[3,2-a]quinazolin-5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones. // Synthesis. – 2000. – No. 5. – P.714–720.

5. Хрипак С.М. Синтези и реакции в ряду тиено[2,3-*d*]пиримидина: Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук: 02.00.03. – Киев, 1991. – 336с.

6. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. Особенности синтеза та реакційної здатності 3,5-діоксо-4-фенілтієно[2,3-*d*]піри-мидинів. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: хімія. – В.5. – 2000. – С.20-23

7. Добош А.А., Різак Г.В., Хрипак С.М., Сливка М.В. Синтез похідних 2,4-діоксотієно[2,3-*d*]піри-мидину // Міжнародна конференція «Хімія азотвмісних гетероциклів» (м. Харків, 2-5 жовтня, 2000р.) Тези доп. – Харків, ХДУ, 2000. –С.126.

8. Хрипак С.М., Сливка М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та галогенотетрациклізація пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтієно[2,3-*d*]піри-мидину. // Науковий вісник Ужгородського

університету. Серія: хімія. – В.13. – 2005. – С. 20-23.

9. Сливка М.В., Сливка М.В., Мадяр В.Й., Лендел В.Г. Особенности йодування алілового етеру 4-оксо-3-фенілтієно[2,3-*d*]піри-мидину. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: хімія. – В.17. – 2007. – С. 20-23.

10. Avasthi K., Chandra T., Rawat D.S., Bhakuni D.S. Synthesis and high resolution proton NMR studies on isomeric N-1-/N-2-, 5,7-trisubstituted-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. // Indian J. Chem, Sect. B. – 1998. – 37. – N 2. – P. 1228-1233.

11. Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефилов Н.С. Тиазоло (оксазоло) тиєно[*b*]пиримидини; получение из 2-аллилтио(окси)тиєно[2,3-*d*]пиримидинов и гидролиз. // ХГС. – 1989. – № 3. – С. 413-418.

12. 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]тиєно-[3,2-*e*][1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиримидин-11-ий бромидов. // ЖОРХ - 2004. - т. 40, В.11. - С.1749-1750.

13. Kchripak S.M., Slivka M.V., Plesha M.V., Yakubets V.I., Krivovjaz A.O. Synthesis and reactionary ability of 1-bromomethyl- 5-охо-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.

SYNTHESIS AND HALOGENATION OF METHALYL ETHER OF 2,4-DIOXO-3-PHENYLTHIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE

Slivka Mar.V., Kepsha M.V., Slivka M.V., Lendel V.G.

The technology of receiving of methalyl ether of thieno[2,3-*d*]pyrimidine had been elaborated. The reaction of halogenation of methalyl ether had been studied. As result, the technology of synthesizing of new condensed derivative of thienooxazolopyrimidinium system had been elaborated. The structure of received compounds had been investigated.

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».