

УДК 547.859 + 547.789 + 547.876

ВЗАЄМОДІЯ МЕТАЛІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНУ З ТЕТРАГАЛОГЕНІДАМИ СЕЛЕНУ

Русин І.Ф., Сливка М.В., Моркляник І.І., Нодь В.Й., Лендел В.Г.

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

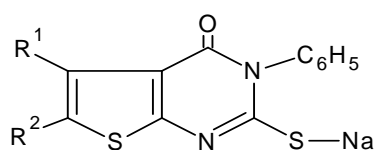
Пошук і розробка простих і доступних методів синтезу селеновмісних похідних тієно[2,3-*d*]піримідину є актуальним завданням, оскільки як сполуки з тієнопіримідиновим фрагментом, так і селенорганічні речовини володіють широким спектром фізіологічної активності [1-5].

Раніше [6] досліджувалися реакції електрофільної гетероциклізації *S*-алілзаміщених *N*-фенілтієнопіримідинів при дії тетрагалогенідів селену, в результаті яких

було отримано конденсовані гетероциклічні системи солеподібної будови.

Нами синтезовано нові модельні сполуки – металільні тіоетери тієно[2,3-*d*]піримідину та досліджено їх взаємодію з тетрагалогенідами селену.

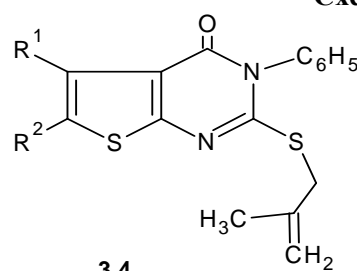
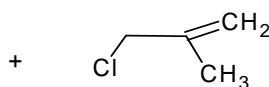
Вихідні сполуки — натрієві солі тієнопіримідинів (**1,2**) отримано за описаними методиками [6-9]. Тіоетери (**3,4**) отримували при взаємодії натрієвих солей тієнопіримідинів (**1,2**) з металіхлоридом в середовищі етанолу (схема 1).



1,2

$R^1=R^2=CH_3$ (**1,3**)

$R^1+R^2=(CH_2)_4$ (**2,4**)



3,4

Схема 1

Індивідуальність сполук (**1-4**) доведено методом ТШХ, склад підтверджено даними елементного аналізу на вміст Нітрогену, а структуру – спектрами ПМР.

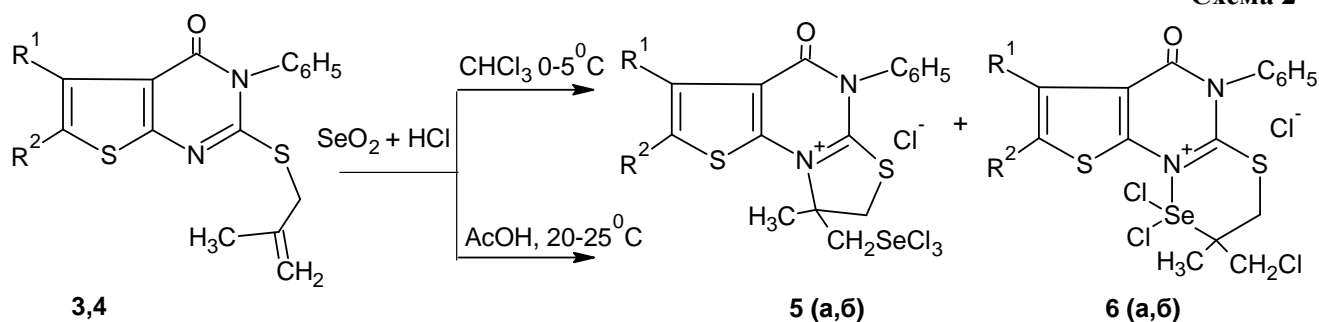
Так, в спектрі ПМР тіоетеру (**3**) наявні сигнали протонів метильних груп тієнофенового циклу (синглети при 2.33 та 2.36 м.ч.), метильної групи металільного фрагменту (синглет при 1.71 м.ч.). Протони метиленової *S*- CH_2 -групи проявляються у вигляді синглету при 3.77 м.ч., олефінової метиленової групи — у вигляді характерного дублету в області 4.8 – 5.1 м.ч. Також спостерігаються сигнали ароматичних протонів у вигляді мультиплету в області 7.4 – 7.6 м.ч.

Було досліджено взаємодію синтезованих тіоетерів (**3,4**) з тетрахлоридом селену в різних середовищах і при різних температурних режимах, а саме в середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі та в середовищі хлороформу при охолодженні на льодяній бані. В обох випадках тетрахлорид селену отримували взаємодією діоксиду селену з хлоридною кислотою (схема 2).

При дії тетрахлориду селену на сполуки (**3,4**) відмічено утворення селеновмісних продуктів білого кольору з точкою топлення вищою, ніж у вихідних тіоетерів. Згідно з даними елементного аналізу, отримані продукти є аддуктами складу 1:1.

В спектрі ПМР продуктів (**5(a,б)**, **6(a,б)**) відсутні сигнали металічного фрагменту вихідного тіоетеру. Спектральні дослідження вказують на утворення двох ізомерів, які,

очевидно, являються продуктами анелювання до тінопіримідинієвого циклу відповідно тiazольного кільця (**5**) та селенотіазинового фрагменту (**6**).



$R^1=R^2=CH_3$ (**3**, **5(a)**, **6(a)**)

$R^1+R^2=(CH_2)_4$ (**4**, **5(б)**, **6(б)**)

Порівнявши дані теоретичних спектрів ПМР з експериментальним, ми зробили наступне віднесення сигналів (Рис.1): сигнали протонів метильних груп проявляються у вигляді відповідних синглетів в області 2.27 – 2.51 м.ч.; протони групи CH_2SeCl_3 структури (**5**) дають два дублети при 3.81 та 4.53 м.ч., а протони ендациклічного фрагменту CH_2S структури (**5**) – дублети при 4.04 і 4.21 м.ч.; екзоциклічна трихлорометильна група

структури (**6**) проявляється у вигляді мультиплету при 4.36 м.ч., протони ендациклічної метиленової групи CH_2S структури (**6**) дають два дублети при 3.85 та 3.99 м.ч., сигнали ароматичних протонів фенільних замісників спостерігаються у вигляді мультиплетів в області 7.59 – 7.69 м.ч.

Порівняння висоти інтегральних кривих дозволяє визначити співвідношення ізомерів в суміші: (**5**): (**6**) = 2:1 (Рис.1).

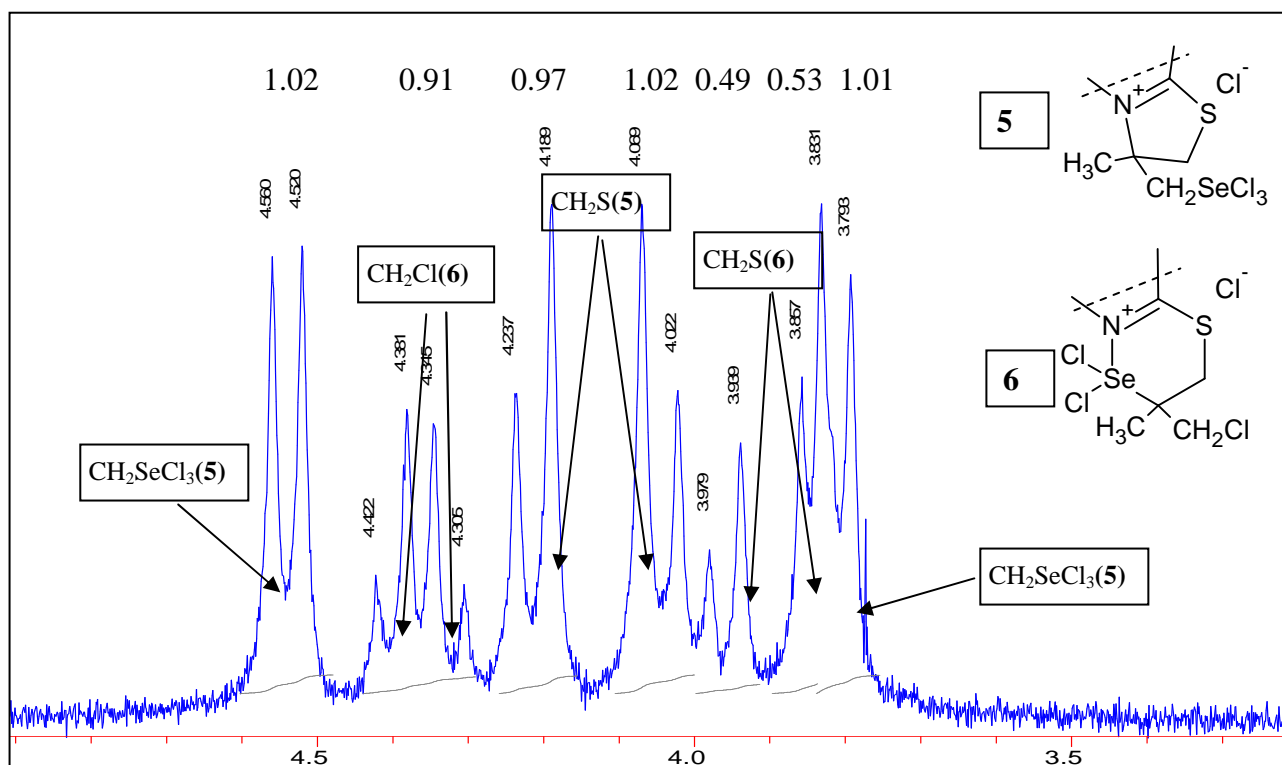
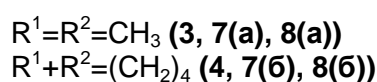
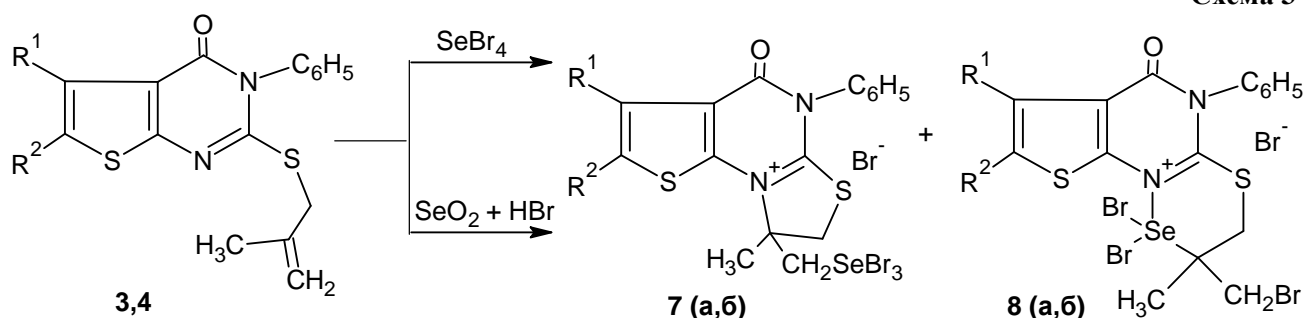


Рис.1. Сигнали протонів метиленових груп сполук **5(a)**, **6(a)**.

Також було проведено реакцію металільних тіоетерів (3,4) з тетрабромідом селену, який отримували двома способами. В першому випадку тетрабромід синтезували з

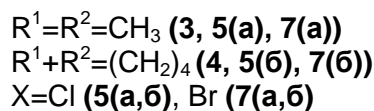
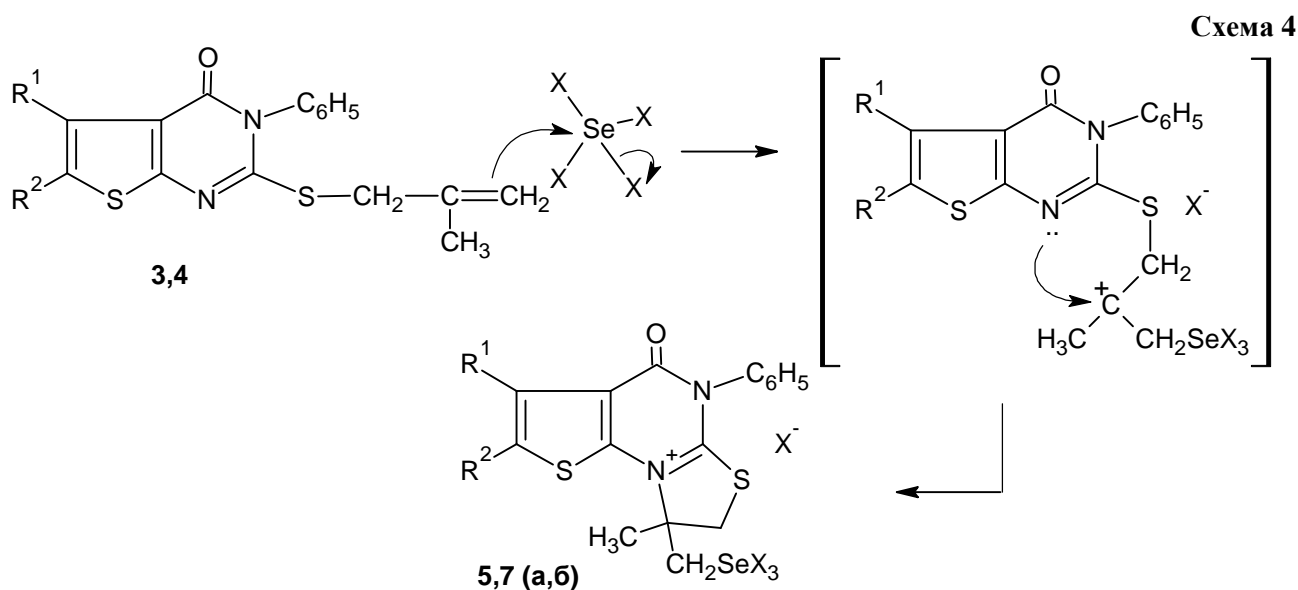
діоксиду селену і бромідної кислоти, в другому випадку використовували індивідуальний тетрабромід селену, синтезований з елементних селену і броду [10] (схема 3)



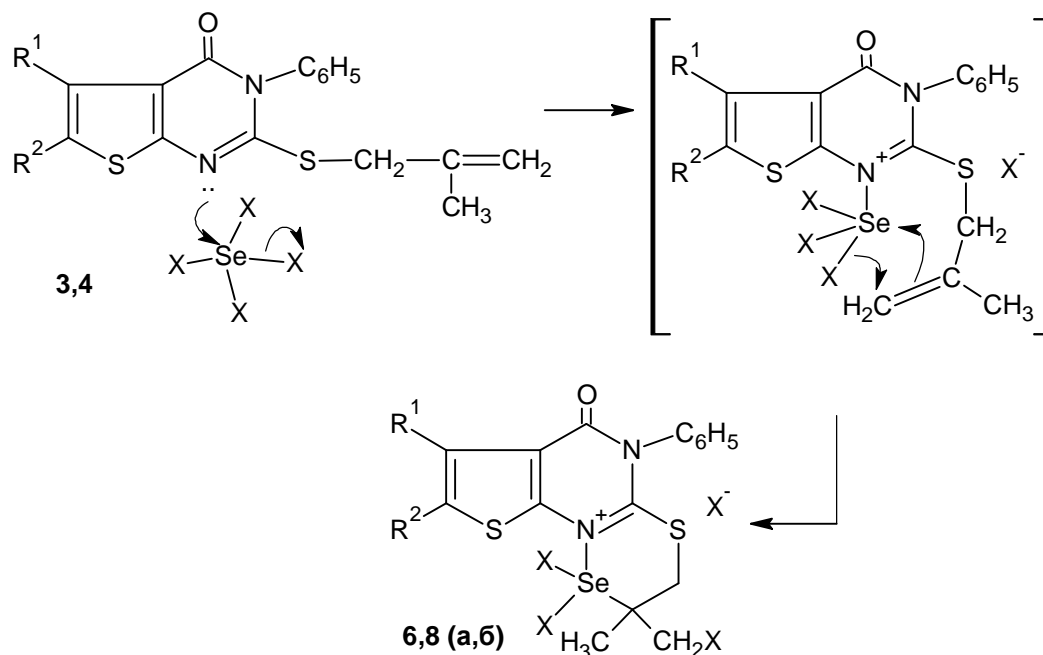
Фізико-хімічні характеристики продуктів (14(a,b), 15(a,b)) синтезованих за різними методиками співпадають. В спектрах ПМР продуктів (7(a,b), 8(a,b)), аналогічно до продуктів (5(a,b), 6(a,b)) наявні сигнали структурних ізомерів у співвідношенні (7):(8) = 2:1. Враховуючи той факт, що в структурі металільних тіоетерів (3,4) наявні два активні центри, по яких можлива атака електрофільного реагента – піримідиновий атом Нітрогену та термінальний атом Карбону металільного фрагменту, на яких зосереджений

найбільший негативний заряд, можна запропонувати наступний механізм гетероциклізації металільних тіоетерів під дією тетрагалогенідів селену:

— *структура* (5,7). На першій стадії відбувається атака електрофілом термінальної метиленової групи металільного фрагменту, після чого відбувається замикання тіазольного циклу за участі неподіленої електронної пари піримідинового атома Нітрогену (схема 4).



—*структура (6,8)*. На першій стадії електрофіл атакує піримідиновий атом Нітрогену, після чого відбувається замикання селенотіазинового циклу за участі 2-го атома Карбону металічного фрагменту (схема 5).



$R^1=R^2=CH_3$ (**3**, **6(a)**, **8(a)**)

$R^1+R^2=(CH_2)_4$ (**4**, **6(b)**, **8(b)**)

$X=Cl$ (**6(a,b)**), Br (**8(a,b)**)

Точкові заряди на атомах Нітрогену і Карбону сполуки (4), розраховані у програмою Nupercem 7, практично однакові за величиною (Рис.2), що вказує на можливість протікання реакції по обох запропонованих механізмах. Розрахунок повної енергії молекули при

геометричній оптимізації (E_{GO}) за допомогою програми Nupercem 7 для ізомерних продуктів (**5(a)**, **6(a)**) (табл.1) вказує на дещо більшу вигідність (нижча енергія) структури (**5(a)**), чим можна пояснити її домінування в суміші.

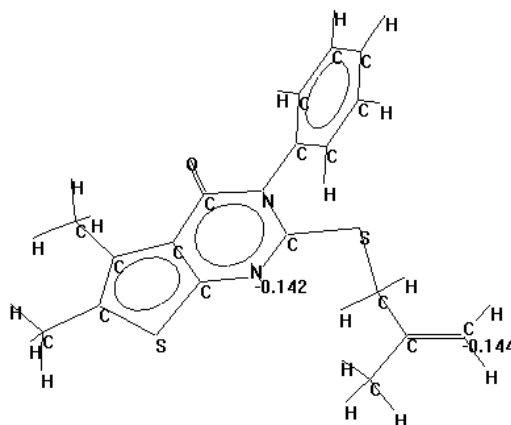


Рис.2. Значення точкових зарядів на активних нуклеофільних центрах сполуки (6).

Структура		
E_{GO} , ккал/моль	-4605,19	-4346,25

Табл.1. Повна енергія молекули для сполук 5 (а), 6 (а).

Таким чином, нами досліджено взаємодію металільних тіоетерів тієнопіримідинів з тетрагалогенідами селену, показано що реакція електрофільної гетероциклізації проходить неселективно з утворенням структурних ізомерів у співвідношенні 2:1.

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО D_6 з внутрішнім стандартом ТМС. ТШХ знято в системі етанол:оцтова кислота:гексан =2:1:2 при 20°C на пластинках «Sorbfil».

Натрієві солі 2-меркапто-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідинів (1,2)

Сполуки (1,2) синтезовані відповідно до описаних методик [5], фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів ідентичні описаним.

2-Металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідин (3,4)

0,004 моль натрієвої солі 2-меркапто-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину розчиняють в 50 мл етанолу. До розчину додають 0,0048 моль (0,58 г) металіт хлориду. Реакційну суміш кип'яють в колбі зі зворотнім холодильником на протязі однієї години. Отриманий осад відфільтровують, промивають теплою водою, сушать на повітрі.

5,6-Диметил-2-металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідин (3)

$T_{\text{топл}}$ 140 °C
Вихід: 0,9 г (76 %)

Rf= 0,73

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.71, с (3H, CH_3); 2.33, с (3H, CH_3); 2.36, с (3H, CH_3); 3.77, с (2H, SCH_2); 4.85, 4.98, д (2H, CH_2); 7.4 – 7.6 м (5H, C_6H_5)

Знайдено, % N 8.21. $C_{18}H_{18}N_2OS_2$. Вираховано, % N 8.18

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

$T_{\text{топл}}$ 155 °C

Вихід: 1,1 г (79 %)

Rf = 0,69

Знайдено, % N 7.71. $C_{18}H_{18}N_2OS_2$. Вираховано, % N 7.60

Аддукти 2-металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідинів і селен тетрагалогенідів (5-8 (а,б))

Метод 1. 0,002 моль 2-металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину розчиняють при нагріванні в 40 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до кімнатної температури до отриманого розчину по краплям при постійному перемішуванні додають розчин 0.002 моль діоксиду селену в 0.012 моль хлоридної (бромідної) кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин. Продукт, що випадає в осад, відфільтровують, промивають льодяною оцтовою кислотою та діетиловим етером. Сушать на повітрі.

Метод 2. 0,002 моль 2-металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину розчиняють в 60 мл хлороформу. При постійному перемішуванні і охолодженні на льодяній бані додають по краплям розчин 0.002 моль діоксиду селену в 0.012 моль хлоридної (бромідної) кислоти, доведений до 10 мл хлороформом. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин, після чого залишають на 12 год для кристалізації. Цільові продукти відфільтровують, промивають діетиловим етером.

Метод 3. 0,002 моль 2-металіттіо-3-феніл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину розчиняють при нагріванні в 40 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до кімнатної температури до отриманого розчину по краплям при постійному перемішуванні додають розчин 0.002 моль тетраброміду селену в 20 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин. Продукт, що випадає в осад, відфільтровують, промивають льодяною оцтовою кислотою та діетиловим етером. Сушать на повітрі.

Аддукти (5(а,б), 6(а,б))

Вихід: 79 % (5а, 6а); 72,4% (5б, 6б)
 $T_{\text{топл}}$: 207°C (5а, 6а); 209°C (5б, 6б)
 R_f (гексан:етанол:оцтова к-та=1:2:2): 0.70 (5а, 6а); 0.85 (5б, 6б)

Знайдено, %N 4,88. $C_{18}H_{18}N_2OS_2SeCl_4$.
 Вирахувано, % N 4,97 (5а, 6а)

Знайдено, %N 4,62. $C_{20}H_{20}N_2OS_2SeCl_4$.
 Вирахувано, % N 4,75 (5б, 6б)

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц):
 2.27 с (3H, CH₃); 2.36 с (3H, CH₃); 2.47 с (3H, CH₃); 2.51 с (3H, CH₃); 3.81, 4.53 2д (2H, CH₂SeCl₃); 4.04, 4.21 2д (2H, CH₂S); 4.36 м (2H, CH₂Cl₃); 3.85, 3.99 2д (2H, CH₂S); 7.56 м (5H C₆H₅).

Аддукти (7(а,б), 8(а,б)),

Вихід: 72 % (7а, 8а); 74% (7б, 8б)
 $T_{\text{топл}}$: 200°C (7а, 8а); 211°C (7б, 8б)
 R_f (гексан:етанол:оцтова к-та=1:2:2): 0.72 (7а, 8а); 0.80 (7б, 8б)

Знайдено, %N 3,71. $C_{18}H_{18}N_2OS_2SeBr_4$.
 Вирахувано, % N 3,78 (7а, 8а)

Знайдено, %N 3,62. $C_{20}H_{20}N_2OS_2SeBr_4$.
 Вирахувано, % N 3,65 (7б, 8б)

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц):
 2.27 с (3H, CH₃); 2.36 с (3H, CH₃); 2.47 с (3H, CH₃); 2.51 с (3H, CH₃); 3.81, 4.53 2д (2H, CH₂SeCl₃); 4.04, 4.21 2д (2H, CH₂S); 4.36 м (2H, CH₂Cl₃); 3.85, 3.99 2д (2H, CH₂S); 7.56 м (5H C₆H₅).

Література

1. Девіняк О.Т., Сливка Мар.В., Сливка Мих.В., Вайс В.М., Лендел В.Г. Сучасні підходи до пошуку лікарських речовин на основі тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону.// Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2009» (14,15 травня 2009 р. м. Запоріжжя): Тези доп. – Запоріжжя, 2009. – С. 44-47.

2. A.A.Ivashchenko, A.V.Ivashchenko, S.Y.Tkachenko. Annelated azaheterocyclic amides containing a pyrimidine fragment and method for the production and use thereof. WO/2009/010925

3. Г.П. Кузнецов, Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекции препаратом «Селена» / Г.П. Кузнецов, П.Л. Лебедев // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2005. - Т.58, №5. – С. 26-28.

4. В.А.Тутельян, В.А.Княжев, Н.А.Голубкина, Н.Е.Кушлинский, С.А.Хотимченко, Я.А.Соколов. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе.-М.: Издательство РАМН.- 2002.-224 ст.

5. Danel, K.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. J. Med. Chem. 1998,41, 191.

6. Хрипак С.М., Якубец В.И., Лендел В.Г., Васильевич Р.И., Станинец В.И. Циклизация 2-аллилтиотиено[2,3-*d*]пиримидинов тетрагалогенидами селена и теллура//УХЖ.-1998.-т.64.-№1.-С.128-132.

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

8. Gronowitz S. New route of synthesis of 2-aminothiophene. // Adv. Heterocycl. Chem.– 1963. –V.1. – p. 2

9. Petra Wippich, Michael Gutschow, Siegfried Leistner. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]quinazolin-5-ones and Analogous 5*H*-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.

10. Губер Ф., Шмайсер М., Шенк П.В., Фехер Ф., Штойдель Р., Клемент Р. Руководство по неорганическому синтезу: В 6-ти томах. Т.2. Пер. с нем./Под. ред. Г. Брауэра.-М.:Мир, 1985.- 338 с.

INTERACTION OF THIENOPYRIMIDINE METHALYLIC THIOETHERS WITH SELLENIUM TETRAHALOGENIDES

Rusyn I.F., Slivka M.V., Morkljanyk I.I., Nagy V.J., Lendel V.G.

The interaction between and selenium tetrahalogenides had been studied. It was shown, that aforementioned interaction is not regioselective and gives condensed structure isomers in ratio 2:1.