

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական էանդես 52, №4, 1999 Химический журнал Армении

УДК 547.859.735.818.07

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕННЫХ
ТИЕНО(2,3-d)ПИРИМИДИНОВ

В. Э. ХАЧАТРЯН, С. Г. ИСРАЕЛЯН,
А. С. ГАПОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А.А.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

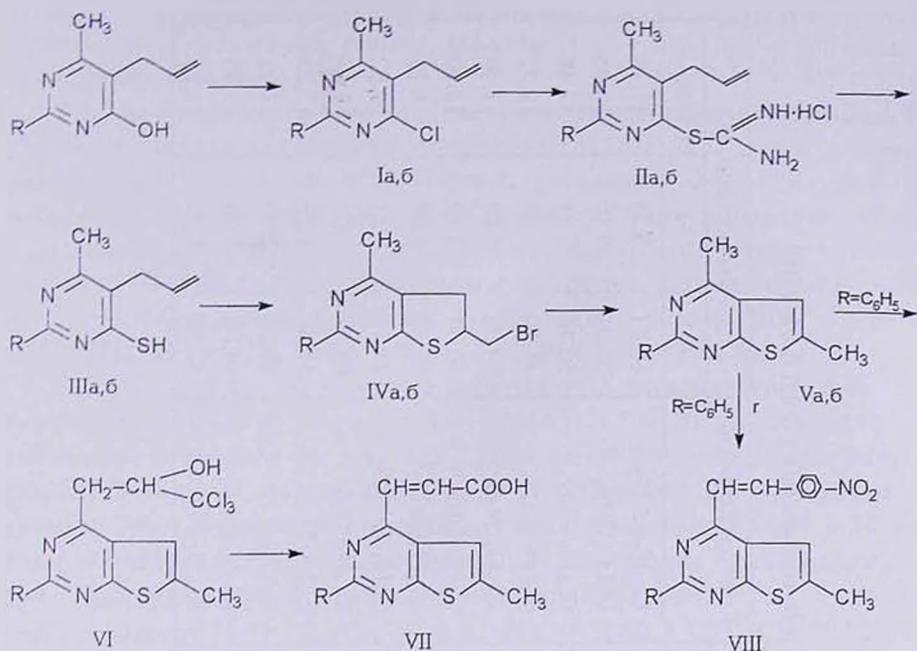
Поступило 30 X 1997

Бромированием 5-аллил-6-меркапто-4-метил-2-замещенных пиримидинов получены соответствующие 6-бромметил-5,6-дигидротиено(2,3-d)пиримидины, которые превращены в 6-метилтиено(2,3-d)пиримидины. Изучена реакция 4,6-диметил-2-фенилтиено(2,3-d)пиримидина с хлоральгидратом и 4-нитробензальдегидом; в результате синтезированы соответствующие 4-(2'-карбоксивинил)- и 4-(4-нитрофенилвинил)тиено(2,3-d)пиримидины.

Табл. 1, библиографических ссылок 3.

В продолжение изучения возможностей нового метода синтеза тиено(2,3-d)пиримидинов [1] исследована реакция бромирования 2-замещенных 5-аллил-6-меркапто-4-метилпиримидинов IIIa,b. Исходные IIIa,b синтезированы из соответствующих замещенных 5-аллил-6-гидроксипиримидинов [2] превращением их в 5-аллил-6-хлорпиримидины Ia,b и, далее, через тиоурониевые соли IIa,b — в целевые продукты IIIa,b. Бромированием соединений IIIa,b в хлороформе с последующим кипячением в ацетоне получены ожидаемые 6-бромметил-5,6-дигидротиено(2,3-d)пиримидины IVa,b, что подтверждено ПМР спектроскопией, а также дегидробромированием их в 2-замещенные 4,6-диметилтиено(2,3-d)пиримидины Va,b под действием метилата натрия. Взаимодействие тиенопиримидина Va как с хлоральгидратом, так и с 4-нитробензальдегидом протекает за счет метильной группы C⁴ пиримидинового ядра, что подтверждается данными ПМР спектроскопии и согласуется с результатами, полученными ранее в работе [3]. В результате синтезированы соответствующие 4-замещенные тиено(2,3-d)пиримидины VI и VIII. Под

действием основания соединение VI превращено в пиримидил-4-акриловую кислоту VII.



Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе "Varian T-60" с рабочей частотой 60 МГц в виде 7% растворов в СДCl₃ или Д₆-ДМСО, внутренний эталон ТМС. ИК спектры сняты на приборе "VR-20" в виде таблеток с КВг или в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на приборе "MX-1303" с прямым вводом образца в ионный источник и энергии ионизации с 30 эВ. ТСХ проведена на пластинках "Силуфол УФ-254" в системах эфир-петролейный эфир, 1:10 (Ia,б); 1:1 (IIIa,б); хлороформ-эфир, 1:10 (IVa,б); эфир-гексан, 1:1 (Va,б; VI; VIII); бензол-ацетон, 4:1 (VII).

5-Аллил-4-метил-2-метилтио(фенил)-6-хлорпиримидины Ia,б. Смесь 0,03 моля соответствующего гидроксипиримидина [2], 6 мл диметиланилина и 30 мл хлорокси фосфора кипятят 0,5 ч, отгоняют избыток хлорокси фосфора, остаток выливают на 100 мл льда, экстрагируют хлороформом, сушат хлористым кальцием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл.). Спектры ПМР, СДCl₃, δ, м.д.: Ia — 2,40 с (3H, CH₃), 3,40 м (2H, CH₂), 4,94 м (2H, =CH₂), 5,85 (1H, CH), 7,85 м (5H, C₆H₅). Ib — 2,48 с (3H, CH₃), 2,52 с (3H, CH₃), 3,35 м (2H, CH₂), 5,05 м (2H, =CH₂), 5,88 м (1H, CH).

Выходы, данные элементного анализа и R_f соединений I-Va,б и VI-VIII

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			R_f
			С	Н	N		С	Н	N	
Ia	98	173-5*	68,59	5,08	11,64	$C_{14}H_{13}ClN_2$	68,71	5,35	11,45	0,56
Iб	79	143-5*	50,09	5,25	13,40	$C_9H_{11}ClN_2$	50,34	5,16	13,05	0,44
IIa	97	93-5	55,98	5,61	17,33	$C_{15}H_{17}ClN_4S$	56,15	5,34	17,46	—
IIб	92	140-2	41,00	5,51	18,99	$C_{10}H_{15}ClN_4S$	41,30	5,20	19,27	—
IIIa	88	122-4	69,70	5,62	11,88	$C_{14}H_{14}N_2S$	69,39	5,82	11,56	0,63
IIIб	95	170-2	50,68	6,00	13,43	$C_9H_{12}N_2S_2$	50,91	5,70	13,20	0,52
IVa	50	82-4	52,61	3,97	8,58	$C_{14}H_{13}BrN_2S$	52,35	4,08	8,72	0,48
IVб	45	73-5	37,33	3,58	9,71	$C_9H_{11}BrN_2S_2$	37,12	3,81	9,62	0,42
Va	75	120-2	70,12	5,28	11,35	$C_{14}H_{12}N_2S$	69,97	5,03	11,66	0,51
Vб	82	51-3	51,26	4,58	13,09	$C_9H_{10}N_2S_2$	51,40	4,79	13,32	0,55
VI	68	190-2	49,81	3,48	6,95	$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$	49,56	3,38	7,23	0,49
VII	75	218-20	64,64	4,23	9,49	$C_{16}H_{12}N_2O_2S$	64,85	4,08	9,45	0,43
VIII	23	191-3	69,28	3,83	11,48	$C_{21}H_{15}N_3O_2S$	67,54	4,05	11,25	0,46

* — Т.кип., °С при 3 мм рт.ст.

Гидрохлориды S-(5-аллил-4-метил-2-метилтио(фенил)пиримидил-6-тиомочевия) Па,б. К 1,7 г (0,022 моля) тиомочевия, растворенной в 40 мл ацетона, прибавляют 0,02 моля Ia,б и нагревают при перемешивании на водяной бане 2-3 ч. Отгоняют ацетон, к остатку добавляют эфир и фильтруют (табл.). Мол. вес Па — 320, Пб — 290 (масс-спектрометрически).

5-Аллил-6-меркапто-4-метил-2-метилтио(фенил)пиримидины IIIa,б. К раствору этилата натрия, полученного из 0,46 г (0,02 моля) натрия, растворенного в 30 мл абс. этанола, добавляют 0,01 моля IIIa,б и нагревают на водяной бане 3-4 ч. Отгоняют спирт, добавляют 50 мл воды, фильтруют, водный раствор подкисляют конц. соляной кислотой до pH 4-5. Выпавшие кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из этанола (табл.). Спектр ПМР, СДCl₃, δ, м.д.: IIIa — 2,40 с (3H, CH₃), 3,61 м (2H, CH₂), 5,95 м (1H, CH), 7,65 м (5H, C₆H₅).

6-Бромметил-4-метил-2-метилтио(фенил)-5,6-дигидротieno(2,3-d)пиримидины IVa,б. К раствору 0,01 моля IIIa,б в 20 мл хлороформа добавляют в течение 15 мин 1,6 г (0,01 моля) брома в 10 мл хлороформа. Отгоняют хлороформ, к остатку добавляют 25 мл ацетона и кипятят 3-4 ч. Выпавшие кристаллы фильтруют, растворяют в 50 мл воды и нейтрализуют водным аммиаком. Выпавшие после охлаждения кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из гексана (табл.). Спектр ПМР, СДCl₃, δ, м.д.: IVa — 2,60 с (3H, CH₃), 3,22 м (2H, CH₂), 3,88 м (2H, CH₂Br), 4,71 м (1H, CH), 7,81 м (5H, C₆H₅). IVб — 2,38 с (3H, CH₃), 2,46 с (3H, CH₃), 3,20 м (2H, CH₂), 3,58 м (2H, CH₂Br), 4,05 м (1H, CH). Мол. вес IVa — 320/322, IVб — 290/292 (масс-спектр).

4,6-Диметил-2-метилтио(фенил)тиено(2,3-d)пиримидины Va,б. К раствору 0,25 г (0,011 моля) натрия в 30 мл этанола добавляют 0,01 моля IVa,б и кипятят 3-4 ч. Отгоняют растворитель, добавляют 30 мл воды и экстрагируют хлороформом (2×20 мл). После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из гексана (табл.). Спектр ПМР, СДCl₃, δ, м.д.: Va — 2,55 с (3H, C⁴-CH₃), 2,68 с (3H, C⁶-CH₃), 6,48 с (1H, CH), 7,85 м (5H, C₆H₅), Vб — 2,42 с (3H, C⁴-CH₃), 2,48 с (3H, CH₃), 2,55 с (3H, C⁶-CH₃), 6,27 с (1H, CH). Мол. вес Va — 240, Vб — 210 (масс-спектр).

6-Метил-4-(2'-гидрокси-3',3'-трихлорпропил(-2-фенилтиено(2,3-d)пиримидин (VI). Смесь 1,2 г (0,05 моля) Va и 2 г хлоральдегида нагревают при 95-100°C 2 ч, растворяют в 15 мл этанола при кипячении. После охлаждения фильтруют выпавшие кристаллы (табл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3250 (OH), 1500 (C=C аром.), 1460 (CH₃), 1400 (C=C аром.), 1340 (тиофен).

4-(2'-Карбокси)винил-6-метил-2-метилтиено(2,3-d)пиримидин (VII). К суспензии 1,3 г (0,0035 моля) VI в 5 мл этанола добавляют раствор 0,6 г (0,015 моля) гидроокиси натрия в 3 мл воды и нагревают 5 мин при 70-80°C (бурная реакция). Отгоняют спирт, к остатку добавляют 15 мл горячей воды, фильтруют, раствор подкисляют конц. HCl до

pH 3. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат, перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (ОН), 1680 (C=O), 1600, 1500, 1400 (C=C аром.), 1350 (тиофен).

4-(2'-п-Нитрофенил)винил-6-метил-2-фенилтиено(2,3-d)пиримидин (VIII). Смесь 0,01 моля Va, 1,4 г (0,01 моля) п-нитробензальдегида и 1,02 г (0,01 моля) уксусного ангидрида нагревают при 135-140°C 2 ч. Охлаждают до 50-60°C, добавляют 30 мл этанола и фильтруют выпавшие кристаллы (табл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1540, 1300 (NO₂), 1590 (C=C): 1500, 1400 (C=C аром.), 1350 (тиофена). Спектр ПМР, D₆-DMCO, δ , м.д.: 3,15 с (3H, CH₃), 6,78 д(2H, CH=CH), 7,40 с (1H, CH), 8,05 м (9H, C₆H₅, C₆H₄).

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԹԻԵՆՈ(2,3-d)ՊԻՐԻՄԻՆԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ԱԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ս. Գ. ԻՍՐԱԵԼՅԱՆ,
Հ. Ս. ԳԱՊՈՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻԻՔ-ՕՀԱՆՉԱՆՅԱՆ

5-Ալիլ-6-մերկապտո-4-մեթիլ-2-տեղակալված պիրիմիդինների բրոմացումով ստացված են համապատասխան 5,6-դիհիդրո-6-բրոմմեթիլթիենո(2,3-d)պիրիմիդիններ, որոնք վերացված են 6-մեթիլթիենոպիրիմիդինների: Ուսումնասիրված է 4,6-դիմեթիլ-2-ֆենիլթիենո(2,3-d)պիրիմիդինի փոխազդեցությունը քլորալհիդրատի եւ 4-նիտրոբենզալդեհիդի հետ: Արդյունքում սինթեզված են համապատասխան 4-(2'-կարբոքսիվինիլ)- եւ 4-(4'-նիտրոֆենիլվինիլ)թիենո(2,3-d)պիրիմիդիններ:

SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF SUBSTITUTED THIENO(2,3-d)PYRIMIDINES

V. E. KHACHATRYAN, S. G. ISRAELYAN,
H. S. GAPOYAN and R. G. MELIK-OHANJANYAN

Bromination reaction of 2-substituted 5-allyl-6-mercapto-4-methylpyrimidines has been investigated. The starting 6-mercaptopyrimidines have been synthesized from corresponding 6-hydroxyderivatives via 6-chloro- and then thiouroniumpyrimidines.

6-Bromomethyl-5,6-dihydrothieno(2,3-d)-pyrimidines are obtained by bromination of 5-allyl-6-mercaptopyrimidines, their structure was proved both by NMR-spectra and by conversion to the corresponding 2-substituted 4,6-dimethylthieno(2,3-d)pyrimidines.

Interaction of 4,6-dimethyl-2-phenylthieno(2,3-d)pyrimidine with chloralhydrat or p-nitrobenzaldehyde took place at the expence of C4 methyl group, which corresponds to the results obtained previously.

4-(2-Carboxy)vinyl- and 4-(4-nitrophenyl)vinylthieno(2,3-d)pyrimidines have been synthesized as a result.

The structure of the obtained compounds has been confirmed by UR-, NMR- and mass-spectroscopy methods.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мелик-Оганджанян Р.Г., Гапоян А.С., Хачатрян В.Э., Мирзоян В.С. // ХГС, 1982, №1, с.118.
- [2] Гапоян А.С., Мирзоян В.С., Хачатрян В.Э., Мелик-Оганджанян Р.Г. // Арм. хим. ж., 1988, т.41, №6, с.339.
- [3] Мелик-Оганджанян Р.Г., Хачатрян В.Э., Данагулян Г.Г., Гапоян А.С., Фагредян С.Г., Мирзоян В.С. // Химиотерапия опухолей в СССР, 1983, №38, с.33.