

С. Тумкявичюс

СИНТЕЗ

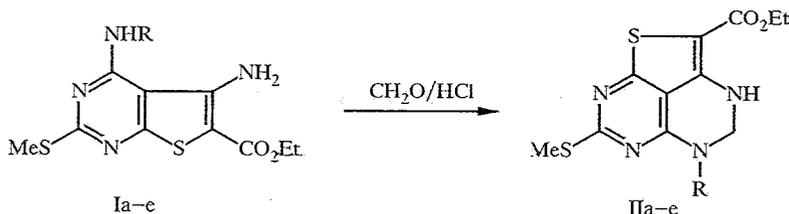
3,4-ДИГИДРО-5Н-1-ТИА-3,5,6,8-ТЕТРААЗААЦЕНАФТИЛЕНОВ

Взаимодействием этиловых эфиров 5-амино-4-(замещенных amino)-2-метилтиотиено [2,3-*d*] пиримидин-6-карбоновых кислот с формальдегидом в присутствии соляной кислоты синтезированы соответствующие этиловые эфиры 3,4-дигидро-7-метилтио-5Н-1-тиа-3,5,6,8-тетраазааценафтилен-2- карбоновых кислот — представители новой гетероциклической системы.

Сложные эфиры и амиды 5-аминотиено [2,3-*d*] пиримидин-6-карбоновых кислот способны вступать в реакции циклоконденсации с различными реагентами с образованием линейных трициклических гетероциклов, содержащих тиено [2,3-*d*] пиримидиновый фрагмент [1, 2]. В работе [2] для этой цели также были использованы сложные эфиры и амиды некоторых 4,5-диаминотиено [2,3-*d*] пиримидин-6-карбоновых кислот. Однако было показано, что продукты реакций циклоконденсации с мочевиной, формамидом, ортомуравьиным эфиром, метилизотиоцианатом, фенилизотиоцианатом, азотистой кислотой имеют строение линейных гетеросистем, хотя взаимодействие некоторых реагентов могло иметь место и с аминогруппами в положениях 4 и 5 тиенопиримидина. В связи с этим и в продолжение исследований в ряду гетероциклов тиено [2,3-*d*] пиримидина [3—6] представляло интерес на примере реакции этиловых эфиров 4,5-диамино-2-метилтиотиено [2,3-*d*] пиримидин-6-карбоновых кислот с формальдегидом изучить возможность образования производных периферического гетероцикла 3,4-дигидро-5Н-1-тиа-3,5,6,8-тетраазааценафтилена.

Кроме того, настоящее исследование было стимулировано сообщениями о ценных фармакологических свойствах полиазааценафтиленов [7—10], а также обстоятельством, что в литературе имеются лишь немногочисленные примеры синтеза периконденсированных гетеросистем, содержащих тиенопиримидиновые структурные единицы [11—13].

Исходные соединения — этиловые эфиры 5-амино-4-(замещенных amino)-2-метилтиотиено [2,3-*d*] пиримидин-6-карбоновых кислот (I) были синтезированы взаимодействием 4-(замещенных amino)-2-метилтио-6-хлоропиримидин-5-карбонитрилов с этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии этилата натрия [14, 15]. При кипячении соединения I с 32% формалином в этаноле в присутствии каталитического количества соляной кислоты протекает реакция циклоконденсации между аминогруппами тиенопиримидина и формальдегидом с образованием соответствующих 3,4-дигидро-5Н-1-тиа-3,5,6,8-тетраазааценафтиленов II. Выходы продуктов 58...96%. Различия в стерических и электронных свойствах



I, II a R = Me, б R = *i*-Pr, в R = цикло-Pr, г R = Bu, д R = *p*-BrC₆H₄, е R = *o*-ClC₆H₄

Характеристика соединений Па—е

Соединение	$T_{пл}$, °C (растворитель)	ИК спектр, $см^{-1}$	Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. ($CDCl_3$)	Выход, %
Па	195...196,5 (EtOH)	3408 (NH), 1656 (CO)	1,34 (3H, т, CH_3), 2,55 (3H, с, SCH_3), 3,13 (3H, с, NCH_3), 4,29 (2H, к, OCH_2), 4,68 (2H, с, CH_2), 6,10 (1H, ш. с, NH)	96
Пб	167...169 (EtOAc)	3352 (NH), 1664 (CO)	1,27 (6H, д, $2CH_3$), 1,34 (3H, т, CH_3), 2,56 (3H, с, SCH_3), 4,29 (2H, к, OCH_2), 4,68 (2H, с, CH_2), 4,97 (1H, м, CH), 6,11 (1H, ш. т, NH)	77
Пв	207...208,5 (диоксан— EtOH)	3384 (NH), 1656 (CO)	0,87 (4H, м, $2CH_2$), 2,58 (3H, с, SCH_3), 2,77 (1H, м, NCH), 4,28 (2H, к, OCH_2), 4,74 (2H, с, CH_2), 6,2 (1H, ш. с, NH)	64
Пг	127...129 (EtOH)	3384 (NH), 1656 (CO)	0,95 (3H, т, CH_3), 1,35 (3H, т, CH_3), 1,59 (4H, м, CH_2CH_2), 2,56 (3H, с, SCH_3), 3,63 (2H, т, NCH_2), 4,3 (2H, к, OCH_2), 4,73 (2H, с, CH_2), 6,07 (1H, ш. с, NH)	58
Пд*	228...230 (диоксан)	3320 (NH), 1684 (CO)	1,05 (3H, т, CH_3), 2,15 (3H, с, SCH_3), 4,08 (2H, к, OCH_2), 5,03 (2H, с, CH_2), 6,93 (2H, д, аромат. прот.), 7,31 (2H, д, аромат. прот.)	88
Пе	196,5...198 (диоксан— EtOH)	3400 (NH), 1664 (CO)	1,36 (3H, т, CH_3), 2,38 (3H, с, SCH_3), 4,32 (2H, к, OCH_2), 5,0 (2H, с, CH_2), 6,29 (1H, с, NH), 7,37 (4H, м, аромат. прот.)	71

* Спектр ЯМР 1H снят в CF_3COOD .

заместителей в положении 4 тиенопиримидинов I практически не оказывают влияния на продолжительность реакций и выходы продуктов. Необходимо отметить, что реакция циклоконденсации протекает лишь в присутствии соляной кислоты.

Спектральные свойства и данные элементного анализа полученных 3,4-дигидро-5H-1-тиа-3,5,6,8-тетразааценафтиленов (Па—е) соответствуют их структуре. В масс-спектре соединения Па имеется пик молекулярного иона с m/z 310, соответствующий его молекулярной массе. В ИК спектрах соединений Па—е наблюдается одна полоса поглощения в области $3408...3320\text{ см}^{-1}$, вызванная валентными колебаниями N—H связи, и полоса поглощения карбонильной группы при $1684...1656\text{ см}^{-1}$. Характерными различиями ЯМР 1H спектров соединений Па—е по сравнению со спектрами исходных тиенопиримидинов Ia—е являются появление синглетов метиленовой группы четвертого положения в области $4,68...5,03$ м. д., исчезновение сигналов вторичной аминогруппы, протоны которой в ЯМР 1H спектрах соединений Ia—е резонируют в области $5,47...7,35$ м. д. [14, 15], и изменение мультиплетности сигналов N—CH групп в пятом положении. Например, протоны N— CH_3 группы соединения Па резонируют в виде синглета при $3,13$ м. д., в то время как сигналы протонов этой группы соединения Ia [14] появляются при $3,09$ м. д. в виде дублета.

Таким образом, предложенная схема реакции позволяет получить соединения нового типа, представляющие интерес для химических и биологических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Spered M-80. Спектры ЯМР 1H получены на спектрометре Tesla BS-587 A (80 МГц), внутренний стандарт TMC. Масс-спектр соединения Па снят на приборе Hewlett Packard 5890/5971 GC/MS. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках DC-Alufolien Aluminiumoxid 150 F 254 neutral (Typ T), проявление УФ светом.

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		
		C	H	N
Ia	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂	46,56	5,00	18,00
		46,43	4,55	18,05
Iб	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	49,85	5,31	16,58
		49,68	5,36	16,56
Iв	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	50,17	4,64	16,72
		49,98	4,79	16,65
Iг	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	51,14	5,62	15,83
		51,11	5,72	15,89
Iд	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S ₂	45,53	3,43	12,56
		45,24	3,35	12,41
Iе	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S ₂	50,32	3,58	13,85
		50,18	3,72	13,77

Этиловые эфиры 5-замещенных 3,4-дигидро-7-метилтио-5Н-1-тиа-3,5,6,8-тетразааценафтилен-2-карбоновых кислот (Ia—e). Общая методика. В смесь соединений Ia—e (1 ммоль), этанола (15 мл), 32% формалина (0,22 г, 2,1 ммоль) добавляют 1...2 капли конц. соляной кислоты и кипятят при перемешивании 2,5...3,5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Характеристики соединений Ia—e представлены в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ried W., Beller G. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1988. — P. 633.
2. Clark J., Hitiris G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1984. — P. 2005.
3. Тумкявичюс С. П., Матуляускаене Р. И. // *ХГС.* — 1987. — № 8. — С. 1131.
4. Тумкявичюс С. П. // *ХГС.* — 1988. — № 11. — С. 1559.
5. Tumkavičius S., Mickiene J. // *Org. Prep. Proc. Int.* — 1991. — Vol. 23. — P. 413.
6. Tumkavičius S. // *J. prakt. Chem.* — 1994. — Bd 336. — S. 160.
7. Dlugosz A. // *Arch. Pharm.* — 1989. — Vol. 322. — P. 599.
8. Levin J. J., Epstein J. W., Bear B., Dean W. D., Dusza J. P., Tseng S. S., Schwritzer H. J., Francisco G. D., Cain W. T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1991. — Vol. 1. — P. 435.
9. 04211063 Jpn / Akinoto H., Otsu K., Miwa T. // *C. A.* — Vol. 118. — 213100.
10. Sickie A., Kawasaki A. M., Townsend L. B. // *Heterocycles.* — 1990. — Vol. 30. — P. 963.
11. Гринев А. Н., Каплина Н. В. // *ХГС.* — 1985. — № 7. — С. 925.
12. Russel R. K., Rampulla R. A., Nievelt C. E., Klaubert D. H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27. — P. 1761.
13. 4939137 US / Russel R. K., Rampulla R. A. // *C. A.* — 1990. — Vol. 113. — 212008.
14. Tumkavičius S., Pupeikyte R. // *J. Chem. Res.* — 1995. — N 7. — P. 286.
15. Tumkavičius S. // *Liebigs Ann.* — 1995. — N 9. — S. 1703.