

С. Тумкявичюс

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНОТИЕНО[2,3-*d*]-ПИРИМИДИНОВ

Взаимодействием этиловых эфиров 5-амино-2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с диметилацеталем диметилформамида, хлорангидридами хлоруксусной и этоксикарбонилуксусной кислот, уксусным ангидридом синтезированы соответственно *N,N*-диметил-*N'*-(тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)формамидины и 5-ациламинотиено[2,3-*d*]пиримидины. Нагревание этилового эфира 5-амино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты с аллилзотиоцианатом в пиридине приводит к 3-аллил-2-аллилтио-7-метилтиотиено[2,3-*d*:4,5-*d'*]дипиримидин-4(3H)-ону.

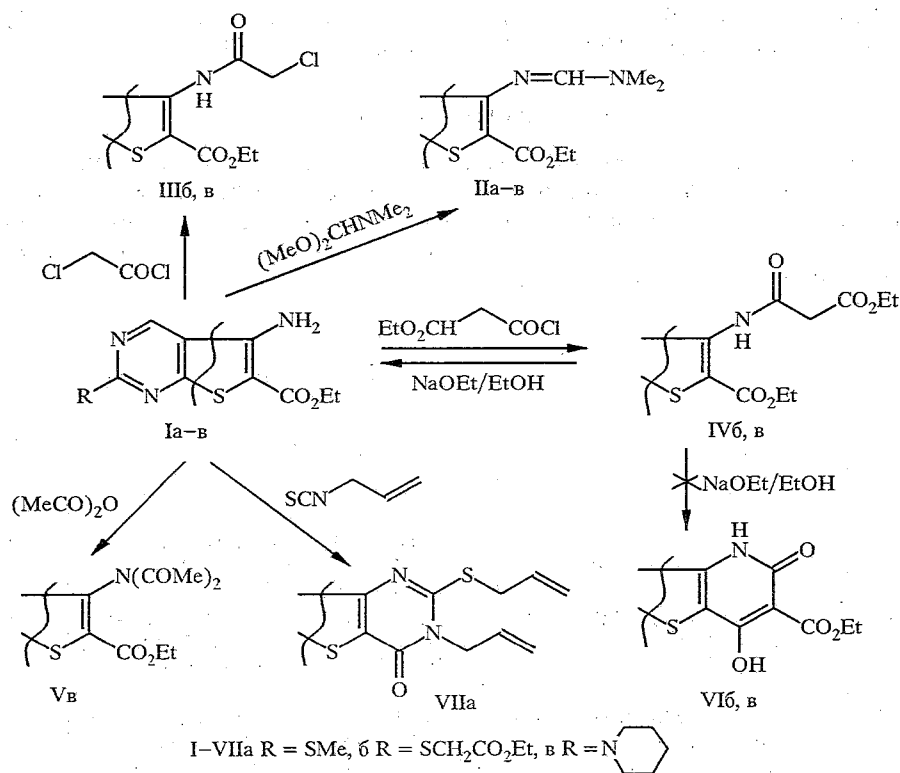
Некоторые производные тиено[2,3-*d*]пиримидина обладают гербицидной, инсектицидной, фунгицидной и регулирующей рост растений активностью [1, 2]. В продолжение исследований в ряду тиено[2,3-*d*]пиримидина и родственных гетероциклов [3—6] в настоящей работе с целью синтеза соединений для биологических испытаний изучено взаимодействие этиловых эфиров 5-амино-2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с некоторыми *C*-электрофильными реагентами. В качестве последних мы выбрали диметилацеталь диметилформамида (ДМФДМА), хлорангидриды хлоруксусной и этоксикарбонилуксусной кислот, уксусный ангидрид, аллил- и фенилзотиоцианаты.

Исходные соединения Ia,б были получены из соответствующих 4-хлорпиримидин-5-карбонитрилов и этилового эфира тиогликолевой кислоты в присутствии этилата натрия [3, 4], а этиловый эфир 5-амино-2-пиперидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Iв) — кипячением соединения Ib с избытком пиперидина в течение 30 мин.

При кипячении тиенопиримидинов Ia—в с двухкратным избытком ДМФДМА в бензоле с выходами около 70% получены соответствующие *N,N*-диметил-*N'*-(тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)формамидины IIa—в. В ИК спектрах соединений IIa—в отсутствуют полосы поглощения аминогрупп, а полосы поглощения карбонильной группы в положении б наблюдаются в области 1680...1700 см⁻¹ и смещены в сторону коротковолновой области на 16...28 см⁻¹ по сравнению с таковыми исходных соединений Ia,б [3, 4] и Iв. В ПМР спектрах формамидинов IIa—в наблюдается один набор всех сигналов. Протоны диметиламино- и азометиновой групп резонируют соответственно при 3,09...3,16 м. д. и 7,75...7,96 м. д., что, согласно данным [7], свидетельствует о существовании формамидинов IIa—в в качестве *E*-изомеров.

Кипячение соединений Ib,в с хлорангидридами хлоруксусной или этоксикарбонилуксусной кислот в бензоле в течение 4 ч приводит к образованию только моноациламинопроизводных IIIб,в и IVб,в, в то время как продуктом ацетилирования соединения Iв уксусным ангидридом является этиловый эфир 5-диацетиламино-2-пиперидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Vв).

Известно, что сложные эфиры арил- и тиофенкарбоновых кислот, содержащие в *орто*-положении (этоксикарбонилацетиламино)группу, под действием этилата натрия циклизуются с образованием пиридинового кольца [8, 9]. Однако соединения IVб,в при взаимодействии с этилатом натрия в этаноле при комнатной температуре претерпевают сольволиз по амидной связи и превращаются в исходные соединения Ib,в, а не VIб,в.



Взаимодействие сложных эфиров *орто*-аминотиофенкарбоновых кислот с изотиоцианатами обычно протекает через присоединение изотиоцианата к аминогруппе с последующей реакцией циклоконденсации промежуточных тиоуреидпроизводных со сложноэфирной группой и образованием 3-замещенных 2-меркаптотиенопиримидин-4-онов [10, 11]. Мы изучили взаимодействие этилового эфира 5-амино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Ia) с фенил- и аллилизотиоцианатами. Было найдено, что соединение Ia проявляет слабо выраженные нуклеофильные свойства по отношению к этим реагентам. Нам не удалось получить какого-либо продукта реакции соединения Ia с фенилизотиоцианатом: во всех случаях после продолжительного нагревания реагентов в таких растворителях, как этанол, пиридин, диметилформамид, количественно выделено исходное соединение Ia. Кипячение сложного эфира Ia с аллилизотиоцианатом в пиридине в течение 22 ч приводит к образованию 3-аллил-2-аллилтио-7-метилтиотиено[2,3-*d*:4,5-*d'*]дипиримидин-4(3H)-она (VIIa), т. е. наряду с образованием пиримидинового кольца протекает реакция аллилирования меркаптогруппы. Наилучший выход тиенодипиримидина VIIa получен при использовании трехкратного количества аллилизотиоцианата, хотя соединение VIIa образуется и при проведении реакции с эквимольными количествами реагентов. В ИК спектре соединения VIIa наблюдается полоса поглощения карбонильной группы при 1684 см⁻¹. В ПМР спектре отсутствуют сигналы протонов сложноэфирной группы и наблюдаются два набора сигналов аллильных групп, причем протоны SCH₂ и NCH₂ групп резонируют соответственно при 3,62 и 4,55 м. д. В масс-спектре имеется пик молекулярного иона с *m/z* 362, соответствующий молекулярной массе соединения VIIa.

Первичное исследование пестицидной активности показало, что соединения IIa-в, IIIб и IVб,в обладают фунгицидной активностью. Например, соединение IVб проявляет данную активность в отношении

Septoria nodorum (30%), *Rhizoctonia solani* (10%), *Botrytis cinerea* (40%), *Pythium altinum* (40%), *Fusarium nivale* (15%), *Sclerotinia minor* (15%), *Colletotrichum gossypii* (10%), *Erysiphe cichoracearum* (80%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Specord M-80. Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-567 A (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры сняты на спектрометре Kratos MS-50 (70 эВ) при прямом вводе образцов в источник ионов. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках DC-Alufolien Aluminiumoxid 150 F 254 neutral (Typ T).

Т а б л и ц а 1

Характеристика соединений Iв, IIа—в, IIIб,в, IVб,в, Vв, VIIа

Соединение	$T_{пл}$, °C (растворитель)	ИК спектр, $см^{-1}$	ПМР спектр*, δ , м. д.	Выход, %
Iв	185,5...186,5 (2-PrOH)	3424, 3320 (NH, NH ₂), 1664 (CO)	1,06 (3H, т, CH ₃), 1,45 (6H, ш. с, 3CH ₂), 3,54 (4H, ш. с, 2NCH ₂), 4,08 (2H, к, OCH ₂), 8,51 (1H, с, CH)	70
IIа	107...108 (бензол)	1700 (CO), 1616 (N=CH)	1,33 (3H, т, CH ₃), 2,61 (3H, с, SCH ₃), 3,11 (6H, с, 2NCH ₃), 4,27 (2H, к, OCH ₂), 7,79 (1H, с, N=CH), 8,86 (1H, с, CH)	70
IIб	93...94 (гексан— EtOH)	1736 (CO), 1688 (CO), 1624 (N=CH)	1,23 (3H, т, CH ₃), 1,29 (3H, т, CH ₃), 3,13 (6H, с, 2NCH ₃), 4,01 (2H, с, SCH ₂), 4,08 (2H, к, OCH ₂), 4,25 (2H, к, OCH ₂), 7,96 (1H, с, N=CH), 8,86 (1H, с, CH)	68
IIв	134...135 (EtOH)	1680 (CO), 1624 (N=CH)	1,31 (3H, т, CH ₃), 1,64 (6H, ш. с, 3CH ₂), 3,09 (6H, с, 2NCH ₃), 3,85 (4H, ш. с, 2NCH ₂), 4,23 (2H, к, OCH ₂), 7,75 (1H, с, N=CH), 8,65 (1H, с, CH)	69
IIIб	149...150 (2-PrOH)	3304 (NH), 1736 (CO), 1704 (CO), 1684 (CO)	1,28 (3H, т, CH ₃), 1,42 (3H, т, CH ₃), 4,01 (2H, с, SCH ₂), 4,17 (2H, к, OCH ₂), 4,29 (2H, с, CH ₂ Cl), 4,43 (2H, к, OCH ₂), 9,37 (1H, с, CH), 11,0 (1H, ш. с, NH)	70
IIIв	214...216 (2-PrOH)	3256 (NH), 1696 (CO), 1680 (CO)	1,10 (3H, т, CH ₃), 1,46 (6H, ш. с, 3CH ₂), 3,56 (4H, ш. с, 2NCH ₂), 4,05 (2H, с, CH ₂ Cl), 4,18 (2H, к, OCH ₂), 9,09 (1H, с, CH)	74
IVб	148,5...149,5 (2-PrOH)	3272 (NH), 1740 (CO), 1712 (CO), 1668 (CO)	1,31 (9H, м, 3CH ₃), 3,6 (2H, с, SCH ₂), 4,0 (2H, с, COCH ₂ CO), 4,25 (6H, м, OCH ₂), 9,25 (1H, с, CH), 10,84 (1H, ш. с, NH)	
IVв	175...176 (2-PrOH)	3288 (NH), 1752 (CO), 1696 (CO), 1672 (CO)	1,31 (3H, т, CH ₃), 1,37 (3H, т, CH ₃), 1,65 (6H, ш. с, 3CH ₂), 3,6 (2H, с, COCH ₂ CO), 3,9 (4H, ш. с, 2NCH ₂), 4,3 (4H, м, OCH ₂), 9,15 (1H, с, CH), 10,9 (1H, ш. с, NH)	87
Vв	147...149 (2-PrOH)	1710 (CO), 1704 (CO), 1672 (CO)	1,3 (3H, т, CH ₃), 1,64 (6H, ш. с, 3CH ₂), 2,32 (6H, с, 2COCH ₃), 3,85 (4H, ш. с, 2NCH ₂), 4,31 (4H, к, OCH ₂), 8,69 (1H, с, CH)	66
VIIа	161...163 (EtOH)	1684 (CO)	2,47 (3H, с, SCH ₂), 3,62 (2H, д, SCH ₂), 4,55 (2H, д, NCH ₂), 4,67...5,15 (4H, м, 2CH ₂), 5,25...5,8 (2H, м, CH), 9,0 (1H, с, CH)	50

* ПМР спектры соединений IIа,в, IIIб, IVб,в получены в CDCl₃,
IIб — (CD₃)₂CO, Iв, IIIв — CF₃COOD, VIIа — CF₃COOH.

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		
		С	Н	N
Iв	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>54,99</u>	<u>6,14</u>	<u>18,06</u>
		54,88	5,92	18,29
IIа	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	<u>48,39</u>	<u>5,06</u>	<u>17,11</u>
		48,13	4,97	17,27
IIб	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	<u>48,55</u>	<u>5,17</u>	<u>13,85</u>
		48,47	5,08	14,13
IIв	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	<u>56,12</u>	<u>6,29</u>	<u>19,53</u>
		56,49	6,41	19,38
IIIб	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ ClO ₅ S ₂	<u>43,04</u>	<u>3,83</u>	<u>9,98</u>
		43,11	3,86	10,06
IIIв	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ ClO ₃ S	<u>49,91</u>	<u>5,12</u>	<u>14,5</u>
		50,19	5,0	14,63
IVб	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₇ S ₂	<u>47,6</u>	<u>5,07</u>	<u>9,18</u>
		47,46	4,65	9,23
IVв	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	<u>54,69</u>	<u>5,98</u>	<u>13,63</u>
		54,27	5,75	13,33
Vв	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	<u>55,51</u>	<u>5,24</u>	<u>14,42</u>
		55,37	5,68	14,35
VIIа	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS ₃	<u>49,45</u>	<u>3,53</u>	<u>15,48</u>
		49,7	3,89	15,46

Данные элементного анализа соединений Iв, IIа—в, IIIб,в, IVб,в, Vв, VIIа на С, Н и N соответствуют вычисленным (табл. 2).

Этиловый эфир 5-амино-2-пиперидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Iв). Смесь 6,8 г (20 ммоль) соединения Iб и 8,5 г (100 ммоль) пиперидина кипятят 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 50 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение Iв (табл. 1).

N,N-Диметил-N'-(2-замещенные 6-этоксикарбонилтиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)формамидины (IIа—в). Смесь 2 ммоль соединений IIа—в, 0,476 г (4 ммоль) ДМФДМА и 5 мл абсолютного бензола кипятят 3...6,5 ч. Растворитель упаривают под уменьшенным давлением досуха, остаток перекристаллизовывают и получают соединения IIа—в (табл. 1).

Этиловые эфиры 2-замещенных 5-(хлорацетиламино)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот (IIIб,в). Смесь 3 ммоль соединений Iб,в, 1,47 г (13 ммоль) хлорангирида хлоруксусной кислоты и 30 мл абсолютного бензола кипятят 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают бензолом, перекристаллизовывают и получают соединения IIIб,в (табл. 1).

Этиловые эфиры 2-замещенных 5-(этоксикарбонилацетиламино)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот (IVб,в) синтезируют аналогично соединениям IIIб,в с той разницей, что используют двукратное количество хлорангирида этоксикарбонилуксусной кислоты по отношению к исходным соединениям Iб,в (табл. 1).

Этиловый эфир 5-диацетиламино-2-пиперидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Vв). Смесь 0,3 г (0,97 ммоль) соединения Iв и 2,7 г (26,5 ммоль) уксусного ангидрида кипятят 2,5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают соединение Vв (табл. 1).

3-Аллил-2-аллилтио-7-метилтиотиено[2,3-*d*:4,5-*d'*]дипиримидин-4(3H)-он (VIIа). Смесь 1,5 г (5,6 ммоль) соединения Iа, 20 мл пиридина и 1,67 г (16,8 ммоль) аллилизотиоцианата кипятят 22 ч. Затем в горячий раствор добавляют воду до появления осадка и охлаждают до 5 °С. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом, перекристаллизовывают и получают соединение VIIа (табл. 1). Масс-спектр, *m/z* (%): 362 M⁺ (63), 347 (100), 329 (30), 321 (63), 315 (13), 307 (37), 289 (96), 266 (70), 262 (22).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EP 447891 Eur. Pat. Appl. / M. Wiesenfeldt, K. H. Etzbach, P. Hofmeister, C. Kuenast, K. O. Westphalen // С. А. — 1991. — Vol. 115. — 256224.
2. EP 452002 Eur. Pat. Appl. / R. G. Edie, R. E. Hackler, E. V. Krumkains // С. А. — 1992. — Vol. 116. — 21069.
3. Гумкявичюс С. П., Матуляускаене П. Й. // ХГС. — 1987. — № 8. — С. 1131.
4. Гумкявичюс С. П. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1559.
5. Tumkevicius S., Mickiene J. // Org. Prep. Proced. Int. — 1991. — Vol. 23. — P. 413.
6. Tumkevicius S. // J. prakt. Chem. — 1994. — Vol. 336. — P. 160.
7. Raczynska E. D., Drapala T. // J. Chem. Res. (S). — 1993. — N 2. — P. 54.
8. Clarke K., Fox W. R., Scrowston R. M. // J. Chem. Res. (S). — 1980. — N 2. — P. 33.
9. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В. // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
10. Ram V. J., Pandey H. K., Vlietinck A. J. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1277.
11. Clark J., Hitiris G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1984. — P. 2005.

Вильнюсский университет,
Вильнюс 2006, Литва

Поступило в редакцию 19.05.95