

М. В. Вовк, А. В. Больбут, В. И. Бойко, В. В. Пирожено, А. Н. Чернега, А. А. Толмачев

СИНТЕЗ 2-ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОТИЕНО[2,3-*d*]-ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

N-(1-Хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретаны при комнатной температуре реагируют с 2-аминотиофенами с образованием N-(2-тиенил)-N'-(метоксикарбонил)тригалогенацетиамидинов, которые при нагревании в кипящем толуоле циклизируются в 2-тригалогенметил-3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны.

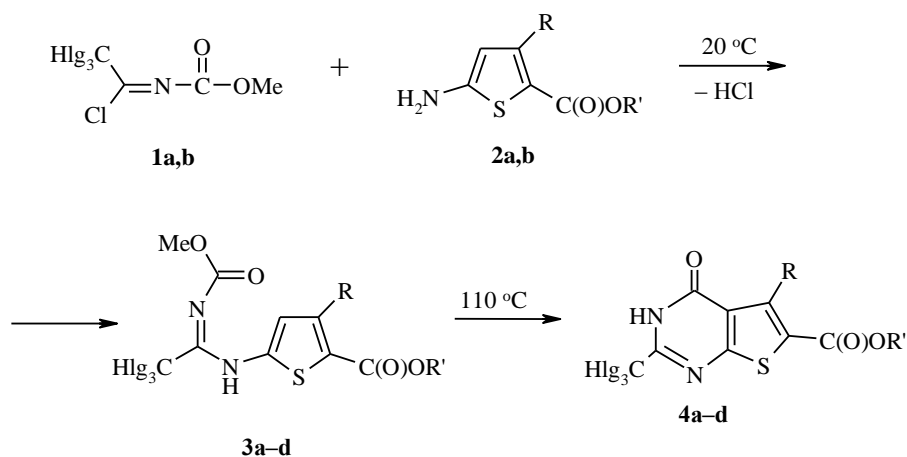
Ключевые слова: 2-аминотиофены, N-(2-тиенил)-N'-(метоксикарбониламидины, 2-тригалогенметил-3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны, N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретаны, внутримолекулярная циклизация.

Среди производных тиено[2,3-*d*]пиримидинов обнаружены вещества, обладающие антивирусной, фунгицидной и инсектицидной активностью [1], антибактериальными и антипаразитарными свойствами [2], антигипертензивным [3], противоопухолевым [4] и антигистаминным действием [5]. Для синтеза указанной конденсированной гетероциклической системы наиболее часто используют два метода. Первый включает аннелирование 6-хлор-5-формил(циано)пиримидинов 2-меркаптоацетатами [6, 7]. Второй основан на конденсации 2-амино-3-алкоксикарбонилтиофенов с амидами [8] и гуанидинами [9] и оказывается эффективным для получения 3,4-дигидро[2,3-*d*]пиримидин-4-онов, которые, в свою очередь, являются базовыми соединениями для функционализации положения 4 разнообразными нуклеофильными группировками [10, 11]. 3,4-Дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны с тригалогенметильными заместителями в положении 2 до настоящего времени в литературе не описаны, хотя следует ожидать, что введение трифторметильной группы в пиримидиновое ядро должно повышать липофильные свойства молекулы [12].

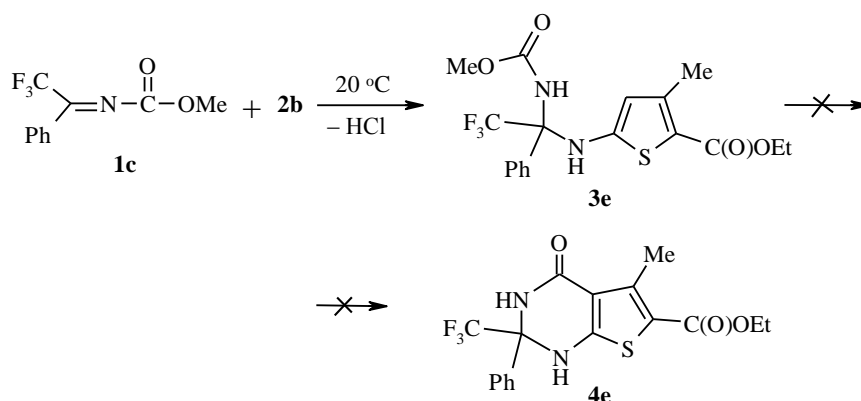
Нами предложен новый удобный подход к синтезу такого типа соединений, основанный на взаимодействии N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)-О-метилуретанов **1a,b** [13] с 2-аминотиофенами **2a,b**. Детальное исследование найденной реакции позволило установить, что, несмотря на бифильный характер реагентов, она является региоселективной и при комнатной температуре протекает по схеме N-иминоалкилирования аминотиофенов с образованием N-(2-тиенил)-N'-(метоксикарбонил)тригалогенацетиамидинов **3a-d** (табл. 1). Строение последних согласуется с результатами измерений спектров ЯМР ^1H (табл. 2), в которых для соединений **3a,b** в диапазонах 7.03–7.15 и 7.68–7.70 м. д. имеются дублеты $\text{C}_{(3)}\text{H}$ и $\text{C}_{(4)}\text{H}$ протонов, а для соединений **3c,d** в области 6.91–7.04 — синглеты

$C_{(3)}H$ протона тиофенового цикла. ИК спектры характеризуются полосами поглощения связей N–H (3230–3300), C=O (1690–1750), а для соединений **3b,d** также C=N (1650 cm^{-1}).

Соединения **3a–d** при нагревании в кипящем толуоле (3 ч) подвергаются внутримолекулярной циклизации в тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **4a–d** (см. табл. 1) за счет электрофильной атаки карбонильной группы по π -электронообогащенному атому $C_{(3)}$ тиофенового кольца. Фактором, определяющим процесс циклизации, по-видимому, является повышенная электрофильность карбонильной группы, обусловленная в значительной степени влиянием тригалогенамидинового фрагмента. В случае же аминаля **3e** с менее электрофильной группой C=O, полученного из N-этилиденуретана **1c** [14] и аминотиофена **2b**, ни при указанной на схеме, ни при более высокой (140 °C) температуре образование соединения **4e** не наблюдалось.



1 a Hlg = F, **b** Hlg = Cl; **2 a** R = H, R' = Me; **b** R = Me, R' = Et; **3, 4 a** Hlg = F, R = H, R' = Me; **b** Hlg = Cl, R = H, R' = Me; **c** Hlg = F, R = Me, R' = Et; **d** Hlg = Cl, R = Me, R' = Et



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 3а–d, 4а–d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		N	Hlg		
3а	C ₁₀ H ₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	9.29	17.84	110–111	78
		9.03	18.37		
3б	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₄ S	7.60	29.23	107–108	73
		7.79	29.58		
3с	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄ S	8.45	17.07	118–119	84
		8.28	16.85		
3d	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₄ S	7.58	27.89	97–98	80
		7.23	27.44		
4а	C ₉ H ₅ F ₃ N ₂ O ₃ S	9.72	20.63	227–228	76
		10.07	20.49		
4б	C ₉ H ₅ Cl ₃ N ₂ O ₃ S	8.85	32.74	238–239	79
		8.55	32.47		
4с	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ O ₃ S	8.86	18.97	159–160	74
		9.15	18.61		
4d	C ₁₁ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₃ S	8.17	30.27	220–221	77
		7.88	29.91		

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений 3а–d, 4а–d

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹		Спектры ЯМР ¹ H, δ, м. д., КССВ (J, Гц)	Спектры ЯМР ¹⁹ F, δ, м. д.
	NH	CO		
3а	3285	1690 1730	3.76 (3H, с, OCH ₃); 3.90 (3H, с, OCH ₃); 7.03 (1H, д, J = 3.8, CH); 7.18 (1H, с, NH); 7.70 (1H, д, J = 3.8, CH)	72.3
3б	3230	1650* 1700 1735	3.73 (3H, с, OCH ₃); 3.89 (3H, с, OCH ₃); 7.19 (2H, м, CH + NH); 7.68 (1H, д, J = 3.9, CH)	
3с	3250	1700 1750	1.37 (3H, т, J = 7.1, CH ₃); 2.51 (3H, с, CH ₃); 3.78 (3H, с, OCH ₃); 4.32 (2H, кв, J = 7.1, OCH ₂); 6.91 (1H, с, C ₍₃₎ H); 7.08 (1H, с, NH)	71.8
3d	3300	1650* 1700 1730	1.36 (3H, т, J = 7.2, CH ₃); 2.51 (3H, с, CH ₃); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 4.32 (2H, кв, J = 7.2, OCH ₂); 7.04 (1H, с, C ₍₃₎ H); 7.08 (1H, с, NH)	
4а	3110	1700 1735	3.90 (3H, с, OCH ₃); 8.04 (1H, с, C ₍₅₎ H); 14.5 (1H, уш. с, NH)	69.0
4б	3200	1700 1740	3.90 (3H, с, OCH ₃); 8.05 (1H, с, C ₍₅₎ H); 14.0 (1H, уш. с, NH)	
4с	3200	1675 1720	1.33 (3H, т, J = 7.1, CH ₃); 2.83 (3H, с, CH ₃); 4.35 (2H, кв, J = 7.1, OCH ₂); 13.8 (1H, уш. с, NH)	68.9
4d	3200	1720 1735	1.37 (3H, т, J = 7.1, CH ₃); 2.86 (3H, с, CH ₃); 4.33 (2H, кв, J = 7.1, OCH ₂); 13.3 (1H, уш. с, NH)	

* ν_{C=N}.

Данные ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F (табл. 2) и ^{13}C (табл. 3) спектров подтверждают циклическую структуру синтезированных соединений, однако не дают однозначного ответа о местоположении протона в амидиновой системе связей, на которое может существенно влиять сильно акцепторная тригалогенметильная группа. По этой причине нами было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **4d** и установлено, что в кристалле протон находится у атома азота в положении 3, т. е. целевые соединения имеют структуру 3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов.

Обнаружено, что в кристалле соединения **4d** имеются две симметрически независимые молекулы (**A** и **B**), обладающие весьма схожими геометрическими параметрами. Общий вид этих молекул показан на рис. 1, основные длины связей и валентные углы приведены в табл. 4. Центральная бициклическая система в молекулах **A** и **B** фактически планарна: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.039 и 0.023 Å соответственно, двугранный угол между 6- и 5-членным циклами составляет лишь 2.4° и 1.2°. Геометрические параметры бициклической системы свидетельствуют о существенной делокализации электронной плотности [15, 16]. Экзоциклическая система связей C–C(=O)–O (C₍₁₎–C₍₉₎(=O₍₂₎)–O₍₃₎ в молекуле **A** и C₍₁₂₎–C₍₂₀₎(=O₍₅₎)–O₍₆₎ в молекуле **B**) лежит в плоскости бицикла: соответствующие двугранные углы составляют 3.1° и 8.2°. В кристалле соединения **4d** посредством относительно прочной [17] водородной связи N–H...O молекулы объединены в centrosymmetric димеры **AA'** и **BB'** (рис. 2). Основные геометрические параметры этих связей Н следующие: N₍₂₎...O₍₁₎ 2.759(7), H₍₂₎...O₍₁₎ 1.86(6), N₍₂₎–H₍₂₎ 0.91(6) Å, N₍₂₎H₍₂₎O₍₁₎ 169(4)°; N₍₄₎...O₍₄₎ 2.816(6), H₍₄₎...O₍₄₎ 2.02(5), N₍₄₎–H₍₄₎ 0.82(5) Å, N₍₄₎H₍₄₎O₍₄₎ 163(4)°.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^{13}C , δ , м. д., КССВ (J , Гц) соединений **4a–d**

Соединение	R	OR'	CHg ₃	C _(4a)	C ₍₅₎
4a	–	52.88	118.02 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 276.1$)	124.47	126.89
4b	–	52.88	92.98	122.76	126.92
4c	14.52	61.36 (OCH ₂) 13.92 (CH ₃)	117.87 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 276.3$)	123.75	142.21
4d	14.61	61.39 (OCH ₂) 14.00 (CH ₃)	92.46	124.76	142.24

Соединение	C ₍₆₎	C ₍₂₎	C _(7a)	C=O	C ₍₄₎
4a	131.53	147.13 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 37.8$)	159.86	161.14	165.36
4b	131.42	155.92	160.36	161.20	165.22
4c	124.66	146.41 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 37.6$)	160.11	161.35	163.69
4d	122.31	154.88	160.49	161.49	163.46

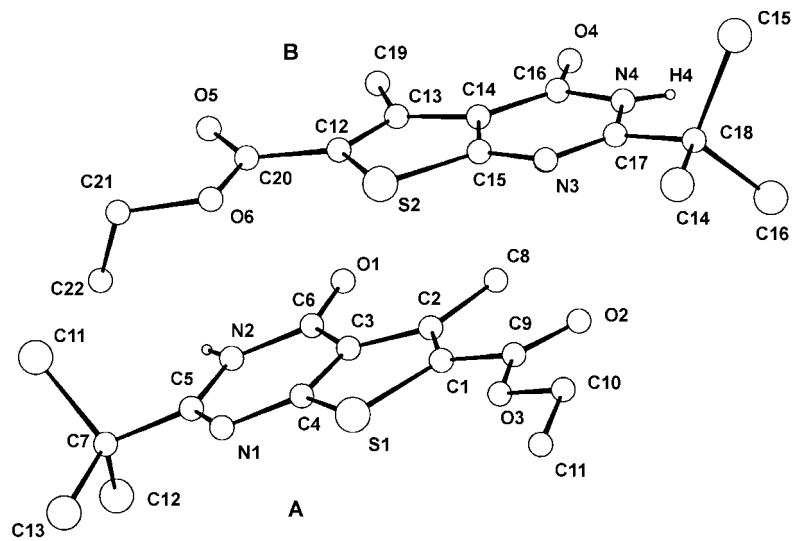


Рис. 1. Общий вид двух симметрически независимых молекул **A** и **B** соединения **4d** (из атомов водорода показаны лишь атомы H₍₂₎ и H₍₄₎)

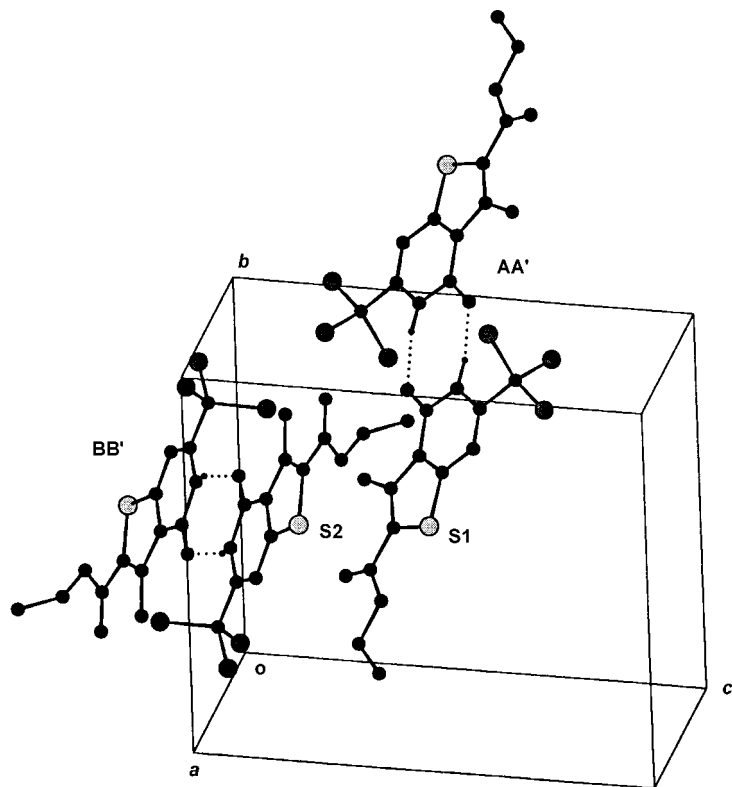


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **4d**. Пунктиром обозначены межмолекулярные водородные связи N–H...O

Основные длины связей (d) и валентные углы (ω) в молекуле соединения **4d**

Связь	d , Å	Угол	ω , град.
S ₍₁₎ –C ₍₁₎	1.745(6)	C ₍₁₎ –S ₍₁₎ –C ₍₄₎	90.7(3)
S ₍₁₎ –C ₍₄₎	1.690(6)	C ₍₁₂₎ –S ₍₂₎ –C ₍₁₅₎	90.2(2)
S ₍₂₎ –C ₍₁₂₎	1.721(5)	C ₍₄₎ –N ₍₁₎ –C ₍₅₎	114.9(5)
S ₍₂₎ –C ₍₁₅₎	1.714(5)	C ₍₅₎ –N ₍₂₎ –C ₍₆₎	123.7(5)
O ₍₁₎ –C ₍₆₎	1.226(7)	C ₍₁₅₎ –N ₍₃₎ –C ₍₁₇₎	113.8(5)
O ₍₄₎ –C ₍₁₆₎	1.235(6)	C ₍₁₆₎ –N ₍₄₎ –C ₍₁₇₎	124.3(5)
N ₍₁₎ –C ₍₄₎	1.384(7)	S ₍₁₎ –C ₍₁₎ –C ₍₂₎	113.4(4)
N ₍₁₎ –C ₍₅₎	1.279(7)	C ₍₁₎ –C ₍₂₎ –C ₍₃₎	110.6(5)
N ₍₂₎ –C ₍₅₎	1.364(7)	C ₍₂₎ –C ₍₃₎ –C ₍₄₎	112.7(5)
N ₍₂₎ –C ₍₆₎	1.385(8)	C ₍₄₎ –C ₍₃₎ –C ₍₆₎	118.5(5)
N ₍₃₎ –C ₍₁₅₎	1.356(6)	S ₍₁₎ –C ₍₄₎ –C ₍₃₎	112.7(4)
N ₍₃₎ –C ₍₁₇₎	1.290(7)	N ₍₁₎ –C ₍₄₎ –C ₍₃₎	124.9(5)
N ₍₄₎ –C ₍₁₆₎	1.377(6)	N ₍₁₎ –C ₍₅₎ –N ₍₂₎	124.6(5)
N ₍₄₎ –C ₍₁₇₎	1.354(7)	N ₍₂₎ –C ₍₆₎ –C ₍₃₎	113.4(5)
C ₍₁₎ –C ₍₂₎	1.354(8)	S ₍₂₎ –C ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎	114.6(4)
C ₍₂₎ –C ₍₃₎	1.433(8)	C ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎ –C ₍₁₄₎	109.7(4)
C ₍₃₎ –C ₍₄₎	1.383(8)	C ₍₁₃₎ –C ₍₁₄₎ –C ₍₁₅₎	113.6(5)
C ₍₃₎ –C ₍₆₎	1.430(8)	C ₍₁₅₎ –C ₍₁₄₎ –C ₍₁₆₎	116.8(4)
C ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎	1.365(8)	S ₍₂₎ –C ₍₁₅₎ –C ₍₁₄₎	112.0(4)
C ₍₁₃₎ –C ₍₁₄₎	1.423(7)	N ₍₃₎ –C ₍₁₅₎ –C ₍₁₄₎	127.4(5)
C ₍₁₄₎ –C ₍₁₅₎	1.379(7)	N ₍₄₎ –C ₍₁₆₎ –C ₍₁₄₎	113.3(5)
C ₍₁₄₎ –C ₍₁₆₎	1.437(8)	N ₍₃₎ –C ₍₁₇₎ –N ₍₄₎	124.3(5)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F получены на спектрометре Varian VXR-300 (300, 75.5 и 282 МГц соответственно) в растворах CDCl₃ для соединений **3a–d**, (CD₃)₂SO для соединений **4a–d**, внутренние стандарты TMC (¹H, ¹³C) и CCl₃F (¹⁹F).

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 4d с линейными размерами 0.28 × 0.38 × 0.50 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf–Nonius CAD-4 (CuK α -излучение, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta = 1.2$, $\theta_{\text{max}} = 70^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 9$, $-13 \leq k \leq 13$, $-17 \leq l \leq 17$).

Всего было собрано 5105 отражений, из которых 4782 являются симметрически независимыми (R -фактор усреднения 0.051). Кристаллы соединения **4d** триклинные, $a = 10.615(2)$, $b = 11.213(3)$, $c = 14.440(2)$ Å, $\alpha = 95.67(2)$, $\beta = 111.39(1)$, $\gamma = 107.23(2)^\circ$, $V = 1486.5(6)$ Å³, $M = 369.63$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.69$ г/см³, $\mu = 73.02$ см⁻¹, пространственная группа $P1$ ($N 2$). Учет поглощения в кристалле был выполнен по методу азимутального сканирования [18]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [19]. В уточнении использовано 3117 отражений с $I > 3\sigma(I)$ (369 уточняемых параметров, число отражений на параметр 8.4). Все атомы водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в расчет с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами, лишь атомы H₍₂₎ и H₍₄₎ были уточнены изотропно. При уточнении использована весовая схема Чебышева [20] с параметрами 2.75, -0.74, 0.87 и -1.08. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.069$ и $R_W = 0.073$, GOF = 1.090. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.45 и -0.48 е/Å³. Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (№ 165118).

N-(2-Тиенил)-N'-(метоксикарбонил)тригалогенацетамидины (3a-d). К раствору 5.0 ммоль N-этилиденуретана **1a,b** в 10 мл бензола прибавляют при перемешивании при комнатной температуре раствор 5.0 ммоль аминотиофена **2a,b** и 0.5 г (5.0 ммоль) триэтиламина в 10 мл бензола. После 2 ч перемешивания реакционную смесь нагревают до кипения и отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, из фильтрата при охлаждении выпадают целевые продукты.

1-(N-Метоксикарбониламино)-1-(4-метил-5-этоксикарбонил-2-тиениламино)-1-фенил-2,2,2-трифторэтан (3e). К раствору 1.15 г (5.0 ммоль) N-этилиденуретана **1c** в 10 мл бензола прибавляют 0.93 г (5.0 ммоль) аминотиофена **2b**, оставляют при комнатной температуре на 12 ч, а затем кипятят 1 ч. Остаток после упаривания растворителя кристаллизуют из смеси гексан-бензол, 1:3. Выход 72%, т. пл. 150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720–1760 (C=O), 3300, 3340 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 3.53 (3H, с, CH_3); 4.13 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2O); 6.09 (1H, с, CH); 7.42 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.66 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.88 (1H, с, NH); 8.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -78.1 (с). Найдено, %: C 52.13; H 4.72; N 6.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51.92; H 4.60; N 6.73.

2-Тригалогенметил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (4a-d). Раствор 3.0 ммоль соединения **3a-d** в 10 мл толуола нагревают при температуре кипения в течение 3 ч. Выпавший после охлаждения продукт отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. M. Cox, J. H. Marsden, R. A. Burrell, N. S. Elmure, Ger. Offen Pat. 2654090; *Chem. Abstr.*, **87**, 128906 (1977).
2. P. Schmidt, K. Eichenberger, Ger. Offen Pat. 2060968; *Chem. Abstr.*, **75**, 88 638 (1971).
3. J. B. Press, R. K. Russell, US Pat. 4670560; *Chem. Abstr.*, **107**, 115604 (1987).
4. V. D. Patil, D. S. Wise, L. B. V. Townsend, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1853 (1980).
5. F. F. Janssens, L. E. J. Kennis, J. F. Hens, J. L. G. Torremans, G. S. M. Diels, US Pat. 4695575; *Chem. Abstr.*, **109**, 37821 (1988).
6. H. Kosaku, S. Mitsuomi, S. Shigeo, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 717 (1990).
7. J. Clark, M. S. Shanhet, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1065 (1993).
8. В. И. Шведов, В. К. Рызжкова, А. И. Гринев, *XTC*, 459 (1967).
9. H. Link, *Helv. Chim. Acta*, **73**, 797 (1990).
10. А. И. Гринев, Н. В. Каплина, *XTC*, 925 (1985).
11. R. Boehm, R. Rech, G. Houbold, E. Hanniy, *Pharmazie*, **41**, 23 (1986).
12. H. A. McClinton, *Tetrahedron*, **48**, 6555 (1992).
13. Л. И. Самарай, В. И. Бойко, М. Н. Герцюк, *ЖОрХ*, **26**, 745 (1990).
14. В. Н. Фетюхин, А. С. Корецкий, В. И. Горбатенко, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **13**, 271 (1977).
15. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
16. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1 (1987).
17. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 1363 (1981).
18. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. Scott, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
19. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. Oxford, 1996.
20. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: hetfos@ukrpack.net
e-mail: mvovk@i.com.ua

Поступило в редакцию 26.06.2001