

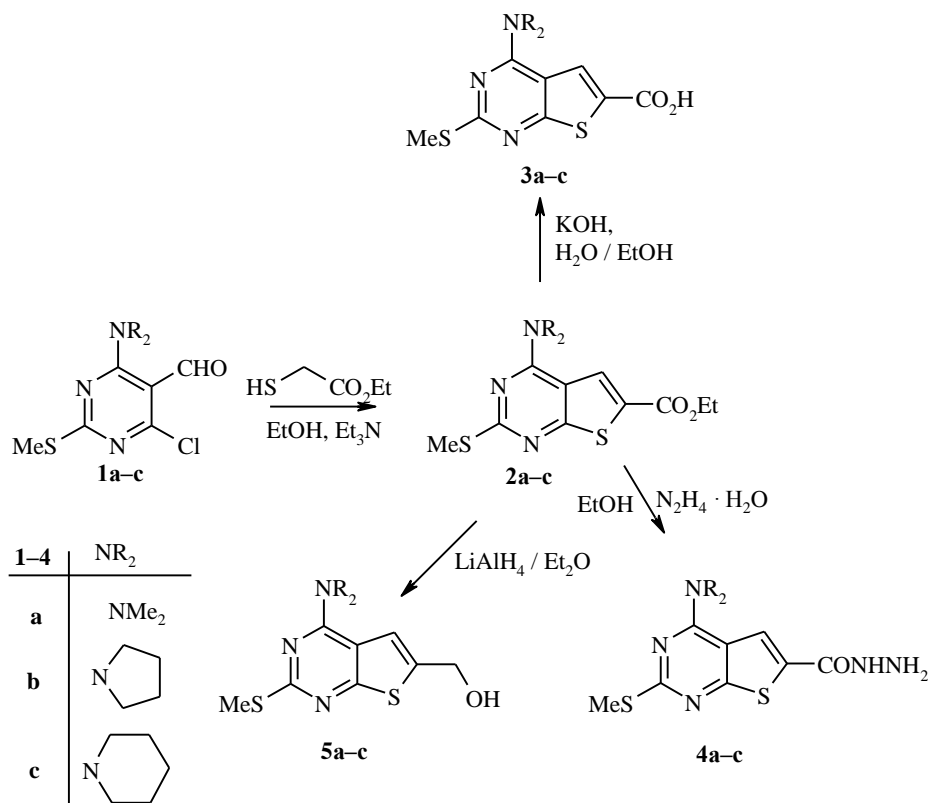
С. Тумкявичюс, А. Каминскас

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ  
4-ДИАЛКИЛАМИНО-2-МЕТИЛТИОТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-6-  
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Взаимодействием 4-диалкиламино-2-метилтио-6-хлоропиримидин-5-карбальдегидов с этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии триэтиламина синтезированы соответствующие этиловые эфиры тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот. Осуществлены их реакции щелочного гидролиза, гидразинолиза и восстановления алюмогидридом лития до соответствующих кислот, гидразидов и (тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)метанолов.

**Ключевые слова:** пиримидины, тиено[2,3-*d*]пиримидины, восстановление, циклоконденсация.

Недавно нами были синтезированы этиловые эфиры некоторых 4-(алкил, арил)амино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот, имеющие первичную аминогруппу в положении 5 гетеросистемы и изучены их реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами. В результате были разработаны простые и эффективные методы синтеза ряда новых *орто*- и *пери*-конденсированных гетеросистем, содержащих фрагмент тиено[2,3-*d*]пиримидина [1–4]. Изучение свойств этиловых эфиров некоторых 5-амино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот также показало, что сложноэфирная группа в *орто*-положении по отношению к первичной аминогруппе является достаточно инертной по отношению к разным нуклеофилам. Такая инертность сложноэфирной группы может быть вызвана электронным влиянием соседней аминогруппы и внутримолекулярной водородной связью между сложноэфирной и аминогруппой в 5-аминотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилатах [5]. С целью получить больше информации о реактивности сложных эфиров тиено[2,3-*d*]пиримидинкарбоновых кислот нам казалось интересным синтезировать этиловые эфиры тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот без аминогруппы в положении 5 гетеросистемы и изучить их реакции с нуклеофильными реагентами. С другой стороны, тиено[2,3-*d*]пиримидины и соединения содержащие тиенопиримидиновый фрагмент [6–15], а также их пиридиновые аналоги [16, 17] проявляют полезные фармакологические свойства. Таким образом, полученные в настоящей работе 6-замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидины могут служить в качестве полезных интермедиатов для синтеза биологически активных веществ, включая синтез как классических, так и липофильных антифолиантов. Настоящее исследование также было стимулировано обстоятельством, что в литературе имеются лишь несколько сообщений о синтезе и свойствах сложных эфиров тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот [18, 19].



Этиловые эфиры 4-диалкиламино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот **2a-c** синтезированы кипячением соответствующих 4-диалкиламино-2-метилтио-6-хлоропиримидин-5-карбальдегидов **1a-c** [20] с этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Гидролиз сложных эфиров **2a-c** до соответствующих кислот **3a-c** осуществлен при комнатной температуре с помощью этанольно-водного раствора гидроксида калия. К нашему удивлению, сложноэфирная группа в соединениях **2a-c** является довольно инертной по отношению к азотистым нуклеофилам. Нам не удалось получить соответствующих амидов реакцией соединений **2a-c** с диэтиламино, анилином или 4-метоксианилином даже при нагревании в большом избытке аминов без растворителя. Необходимо также отметить, что не протекает и реакция замещения метилтиогруппы соответствующими аминами, которая нами была замечена ранее при изучении этиловых эфиров 5-амино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот [21]. Только продолжительное кипячение эфиров **2a-c** с избытком гидразингидрата привело к образованию гидразидов **4a-c** с выходами 64–93%. Восстановление сложных эфиров **2a-c** алюмогидридом лития протекает при комнатной температуре и приводит к образованию соответствующих (тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)метанолов **5a-c**.

Строение полученных соединений **2-5** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа. Так, например, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сложных эфиров **2a-c** наблюдаются сигналы протонов сложноэфирной группы при 1.39–1.41 для CH<sub>3</sub> и 4.32–4.39 м. д. для OCH<sub>2</sub>, а

синглет протона в положении 5 тиенопиримидина – в области 7.98–8.09 м. д. Для сравнения сигнал протона альдегидной группы соединений **1a–c** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается при 10.17–10.27 м. д. [20]. В ИК спектрах соединений **2a–c** имеется полоса поглощения карбонильной группы сложноэфирного остатка при 1687–1702  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (тиено-[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)метанолов **5a–c** появляются синглетные сигналы метиленовой и гидроксигруппы в области 4.75–5.14 и 2.66–2.95 м. д., соответственно, а сигнал протона в положении 5 гетеросистемы из-за электронодонорного влияния гидроксиметилгруппы смещается в сторону сильных полей по сравнению со сложными эфирами **2a–c** и наблюдается при 7.00–7.66 м. д.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре FT-IR Spectrum BX II (Perkin-Elmer). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Tesla 587A (80 МГц) в качестве внутреннего стандарта используя ТМС. За ходом реакций и чистотой полученных соединений следили методом ТСХ на пластинках Alufol Silica gel 60 F<sub>254</sub>.

**Этиловые эфиры 4-диалкиламино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот (2a–c).** В смесь соответствующего альдегида **1a–c** (3 ммоль) и 0.4 г (3.3 ммоль) этилового эфира меркаптоуксусной кислоты в 10 мл этанола по каплям добавляют 0.61 г (6 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь кипятят до исчезновения исходных карбальдегидов по данным ТСХ (5–9 ч). После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают соединения **2a–c**.

**2a.** Выход 67%, т. пл. 150–151 °С (из 2-пропанола). Время реакции 9 ч. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1687 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (3H, т,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.55 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.39 (6H, с,  $2\text{NCH}_3$ ); 4.33 (2H, к,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.06 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 48.33; H 5.19; N 14.40.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 48.46; H 5.08; N 14.13.

**2b.** Выход 90%, т. пл. 160.5–161.0 °С (из 2-пропанола). Время реакции 7 ч. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.90–2.18 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.59 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.65–3.96 (4H, м,  $2\text{NCH}_2$ ); 4.39 (2H, к,  $J = 6$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.09 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 52.26; H 5.54; N 13.34.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 51.99; H 5.30; N 12.99.

**2c.** Выход 78%, т. пл. 101.5–102.0 °С (из 2-пропанола). Время реакции 5 ч. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1702 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (3H, т,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.55–1.85 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ); 2.55 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.60–3.97 (4H, м,  $2\text{NCH}_2$ ); 4.36 (2H, к,  $J = 6$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 7.98 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 53.70; H 5.69; N 12.46.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 53.39; H 5.68; N 12.45.

**4-Диалкиламино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновые кислоты (3a–c).** В раствор 0.1 г (1.8 ммоль) KOH в 5 мл этанола и 2.5 мл воды порциями добавляют соответствующий сложный эфир **2a–c** (0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходных сложных эфиров по данным ТСХ (4–28 ч), затем концентрируют до 1/3 начального объема и подкисляют 10% соляной кислотой до pH 2. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединения **3a–c**.

**3a.** Выход 93%, т. пл. >245 °С (разл.) (из метанола). Время реакции 10 ч. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1684 (CO), 3110 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.86 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 8.57 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 44.79; H 4.30; N 15.82.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 44.59; H 4.12; N 15.60.

**3b.** Выход 83%, т. пл. >250 °С (разл.) (из диоксана). Время реакции 28 ч. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675 (CO), 3394 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.05–2.58 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.82 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.98–4.25 (4H, м,  $2\text{NCH}_2$ ); 8.49 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 48.84; H 4.74; N 14.19.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 48.80; H 4.44; N 14.23.

**3с.** Выход 72%, т. пл. >265 °С (разл.) (из 2-пропанола). Время реакции 4 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1668 (CO), 3392 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.45–1.90 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.62–4.05 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 8.01 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 50.53; Н 4.86; N 13.73. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50.47; Н 4.89; N 13.58.

**Гидразиды 4-диалкиламино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот (4а–с).** Смесь соответствующего сложного эфира **2а–с** (0.9 ммоль) и 0.9 г (17.8 ммоль) 99% гидразингидрата в 5 мл этанола кипятят при перемешивании до исчезновения исходных сложных эфиров по данным ТСХ (9–21 ч). После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединения **4а–с**.

**4а.** Выход 64%, т. пл. 273.5–275.0 °С (из ДМФА). Время реакции 9 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1601 (CO), 3259, 3322 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD),  $\delta$ , м. д.: 2.44 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.33 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 8.13 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 42.73; Н 4.46; N 24.63. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 42.39; Н 4.62; N 24.71.

**4б.** Выход 93%, т. пл. >300 °С (разл.) (из ДМФА). Время реакции 18 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1665 (CO), 3359 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD),  $\delta$ , м. д.: 1.77–2.10 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.38 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.55–3.92 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 8.04 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 46.79; Н 5.15; N 22.76. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.58; Н 4.89; N 22.63.

**4с.** Выход 89%, т. пл. 208–210 °С (из 2-пропанола). Время реакции 21 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (CO), 3297, 3329 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.55–1.75 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>); 2.5 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.7–3.92 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 4.04 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.88 (1H, с, NH); 8.46 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 48.57; Н 5.42; N 21.41. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 48.28; Н 5.30; N 21.65.

**(4-Диалкиламино-2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)метанола (5а–с).** В смесь 0.03 г (0.79 ммоль) LiAlH<sub>4</sub> в 15 мл безводного диэтилового эфира при перемешивании порциями добавляют соответствующий сложный эфир **2а–с** (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходных сложных эфиров по данным ТСХ (3–6 ч). Затем по каплям добавляют воду и отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют хлороформом (3 × 30 мл). Органические слои соединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают и получают соединения **5а–с**.

**5а.** Выход 60%, т. пл. 190–191 °С (из 2-пропанола). Время реакции 3 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3306 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD),  $\delta$ , м. д.: 2.80 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.69 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.14 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.66 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 47.37; Н 5.10; N 16.60. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.04; Н 5.13; N 16.46.

**5б.** Выход 83%, т. пл. 175–177 °С (из бензола). Время реакции 6 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3186 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.84–2.15 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.57 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.95 (1H, уш. с, OH); 3.6–3.88 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 4.75 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.0 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 51.29; Н 5.11; N 14.79. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.22; Н 5.37; N 14.93.

**5с.** Выход 67%, т. пл. 94–96 °С (из гексана–2-пропанола, 5:1). Время реакции 2 ч. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3291 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.60–1.85 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>); 2.56 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.66 (1H, уш. с, OH); 3.65–3.90 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 4.82 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.04 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 52.95; Н 5.50; N 14.55. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.85; Н 5.80; N 14.22.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Tumkevicius, *Liebigs Ann. Chem.*, 1703 (1995).
2. S. Tumkevicius, R. Pupeikyte, *J. Chem. Res. (S)*, 286 (1995).
3. S. Tumkevicius, A. Kaminskas, J. Kulbokaite, *J. Chem. Res. (S)*, 287 (2000).
4. S. Tumkevicius, L. A. Agrofoglio, A. Kaminskas, G. Urbelis, T. A. Zevaco, O. Walter, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 695 (2002).
5. С. Тумкявичюс, *XTC*, 1559 (1988).
6. K. Kikugawa, M. Ichino, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1151 (1973).
7. F. Ishikawa, A. Kosasayama, H. Yamaguchi, Y. Watanabe, J. Saegusa, S. Shibamura, K. Sakuma, S. Ashida, Y. Abiko, *J. Med. Chem.*, **24**, 376 (1981).
8. R. K. Russel, J. B. Press, R. A. Rampulla, J. J. McNally, R. Falotico, J. A. Keiser, D. A. Bright, A. Tobia, *J. Med. Chem.*, **31**, 1786 (1988).

9. R. K. Russel, R. A. Rampulla, C. E. van Nievelt, D. H. Klaubert, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1761 (1990).
10. M. Modica, M. Santagati, A. Santagati, V. Cutuli, N. Mangano, A. Caruso, *Pharmazie*, **55**, 500 (2000).
11. Panico, V. Cardile, A. Santagati, B. Gentile, *Farmaco*, **56**, 959 (2001).
12. J. Katada, K. Iijima, M. Muramatsu, M. Takami, E. Yasuda, M. Hayashi, M. Hattori, Y. Hayashi, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 797 (1999).
13. M. A. El-Sherbenyl, M. B. El-Ashmawy, H. I. El-Emam, F. A. Badria, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **30**, 445 (1995).
14. E. C. Taylor, H. H. Patel, G. Sabitha, R. Chaudhari, *Heterocycles*, **43**, 349 (1996).
15. Rosowsky, A. T. Papoulis, S. F. Queener, *J. Med. Chem.*, **40**, 3694 (1997).
16. O. Stewart, P. A. Bhatia, C. M. McCarty, M. V. Patel, M. A. Staeger, D. L. Arendsen, I. W. Gunawardana, L. M. Melcher, G. Zhu, S. A. Boyd, D. G. Fry, B. L. Cool, L. Kifle, K. Lartey, K. C. Marsh, A. J. Kempf-Grote, P. Kilgannon, W. Wisdom, J. Meyer, W. M. Galattin, G. F. Okasinski, *J. Med. Chem.*, **44**, 988 (2001).
17. G. Zhu, D. L. Arendsen, I. W. Gunawardana, S. A. Boyd, A. O. Stewart, D. G. Fry, B. L. Cool, L. Kifle, V. Schaefer, J. Meuth, K. C. Marsh, A. J. Kempf-Grote, P. Kilgannon, W. M. Galattin, G. F. Okasinski, *J. Med. Chem.*, **44**, 3469 (2001).
18. K. Hirota, M. Shirahashi, S. Senda, M. Yogo, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 717 (1990).
19. J. Clark, M. S. Shahhet, D. Korakas, G. Varvounis, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1065 (1993).
20. A. Kaminskas, M. Dailide, S. Tumkevicius, *Polish J. Chem.*, **76**, 725 (2002).
21. С. П. Тумкявичюс, Р. Й. Магуляускене, *ХТС*, 1131 (1987).

Кафедра органической химии  
Вильнюсский университет,  
2006 Вильнюс, Литва  
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 06.01.2003