

УДК: 547.789.5:547.853.3:542.953.1

Кут М.М., студ.; Сані-Сабо Є.О., студ.;  
Кривов'яз А.О., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

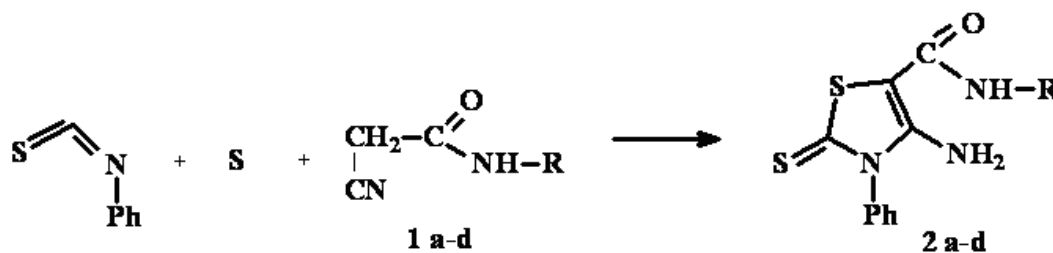
## ВЗАЄМОДІЯ ПОХІДНИХ ТІОЕТЕРІВ ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИНІВ З ЕЛЕКТРОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46  
e-mail: 1977andr13@mail.ru

Хімічні перетворення похідних тієно[2,3-d]піримідину досить добре вивчені [4]. Серед великої кількості отриманих сполук чимало речовин з високою біологічною активністю [1-3]. Похідні тіазоло[4,5-d]піримідинів вивчені значно менше, хоча в літературі є відомості про те, що такі сполуки володіють антибакте-

ріальною, цитотоксинною, фунгіцидною та імуностимулюючою дією.

Синтез похідного тіазолу 2 можливий з фенілізотіоціанату, порошкоподібного сульфурі та ціан ацетаміду [4-5]. Використовуючи заміщений ціанацетамід **1 a-d** ми розширили можливості даного методу і отримали стійкі похідні тіазолу **2 a-d** (Схема 1).



R = H (**a**), Ph (**b**), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**), n-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Схема 1.

Діючи на вихідні сполуки **2 a, b** хлор-ацетил хлоридом або хлорангідридом хлормасляної кислоти, отримано продукти заміщені по первинній аміно-групі **3 e, f**. Вони виявились повністю стійкими при кімнатній температурі і становлять інтерес в якості проміжних сполук для створення нових комбінаторних бібліотек з похідного тіазолу з різною довжиною карбонового ланцюга [6].

Сполуки **3 e, f** були індивідуально виділені та ідентифіковані ЯМР <sup>1</sup>H спектрами та даними елементного аналізу.

При дії на синтезований заміщений тіазол **2 a** двократним надлишком сірководню та еквімолярної кількості спиртового розчину луку отримано калієву

сіль тіазоло[4,5-d]піримідину, яку індивідуально виділити нам не вдалось через її високу гігроскопічність, тому після додавання до реакційного середовища 10 % розчину оцтової кислоти, була виділена тійонна форма тіазоло[4,5-d]піримідину **4 a**, яка виявилась стійкою на повітрі. Отриманий продукт був очищений перекристалізацією з льодяної оцтової кислоти та ідентифікований ЯМР <sup>1</sup>H спектрами (Схема 2).

Так в ЯМР <sup>1</sup>H спектрі сполуки **4 a** спостерігаються розмиті сигнали протонів двох NH груп піримідинового кільця біля 6.74 та 7.10 м.ч., а сигнали ароматичного кільця спостерігаються дублетом при 7.38 та квадруплетом при 7.60 м.ч.

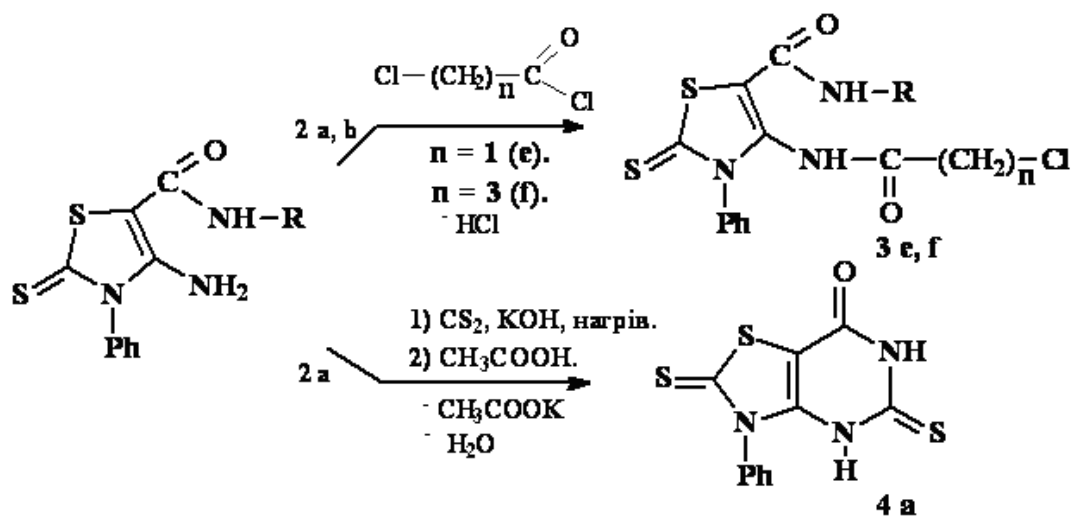


Схема 2.

Після очистки тіону **4 а** проведено його алкілювання еквімолярною кількістю аліл броміду в спиртовому середовищі. Після 1 годинного нагрівання реакційної суміші, був виділений продукт **5 а**, у вигляді білих голкоподібних кристалів. Отриманий продукт не потребував додаткової очистки і

був нами використаний без перекристалізації в подальших синтезах.

В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **5 а** спостерігається чітка область сигналів, що є характерними для алільного фрагменту при 5.24, 5.34, мультиплету 5.92 та 6.47 м.ч., що засвідчує наявність алільного фрагменту в молекулі (Схема 3).

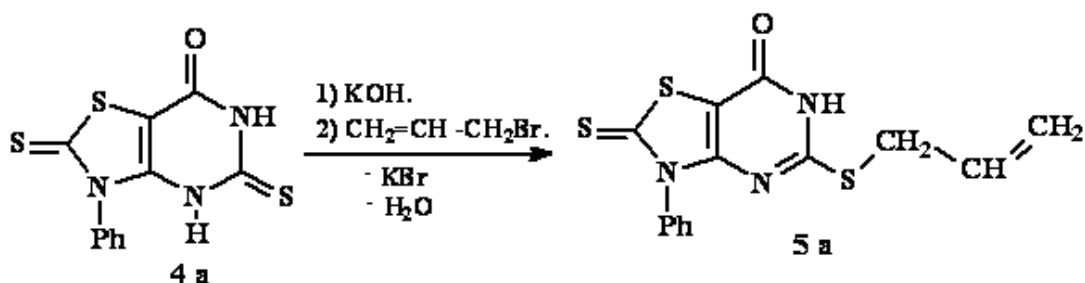


Схема 3.

Використовуючи вдосконалену методику проведення реакцій внутрішньомолекулярної циклізації під дією електрофілу (бром, йод, тетрагалогеніди халькогенів, фенілселенітригалогеніди) ми провели взаємодію сполуки **5 а** з надлишком бром у середовищі безводного хлороформу. Після 20 годинного перемішування, при кімнатній температурі, з реакційного середовища був виділений продукт **6 а**, що представляв

собою тверду масу оранжевого кольору, стійку на атмосферному повітрі.

Для його очистки був використаний метод переосадження з допомогою діетилового етеру з насиченого хлороформного розчину. Запропонована структура підтверджена даними елементного аналізу на Нітроген та отриманим ЯМР  $^1\text{H}$  спектром (Схема 4).

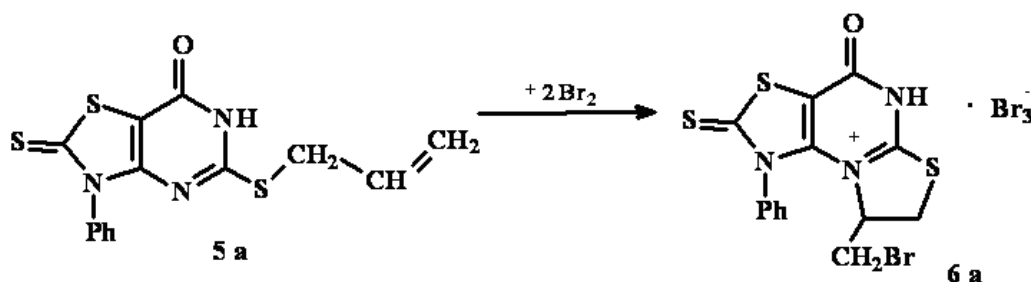


Схема 4.

В результаті проведеного дослідження можна зробити такі узагальнення та припущення.

1) Шляхом синтезу нових заміщених похідних ціанацетаміду **1** та використанням їх в реакціях з фенолізотіоціанатом та сульфуром можна отримати нові похідні тіазолу **2**.

2) Можливість отримання сполук **3** з майже препаративним виходом, дозволяє значно розширити можливості синтезу нових комбінаторних бібліотек на їх основі.

3) Синтез тіазоло[4,5-d]піримідинової системи **5** дозволяє проводити дослідження в порівняльному ракурсі з тієно[2,3-d]піримідинами, що вже досить добре досліджені на кафедрі органічної хімії ДВНЗ «УжНУ».

4) Синтез та можливість виділення продукту **6** дозволяє розширити можливості електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації не тільки на алільний фрагмент, а також на пропаргільний, металільний та цинамільний фрагменти [7-8].

#### Експериментальна частина

##### **N5-2-феніл-4-аміно-3-амідо-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (2 a).**

(0,1 моль) ціанацетаміду розчиняють в 20 мл ДМФА, після чого до одержаного розчину додають (0,1 моль) осадженої сірки і (0,1 моль) фенолізотіоціанату. До одержаної маси додають декількома порціями 6 мл триетиламіну, енергійно перемішуючи при цьому вміст колби на магнітній мішалці до повного розчинення всіх компонентів і ще півгодини після цього. Одержану масу виливають у воду. Після затвердіння осад відфільтровують та кристалізують із суміші етанол-ДМФА (1:1). Вихід кінцевого продукту складає 68%.

Знайдено (%): N 16,69. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>.

Вирахувано (%): N 16,72.

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 (δ, м.ч.)  
(**2 a**): 6.72 м (2H, NH<sub>2</sub>); 7.08 м (2H, CONH<sub>2</sub>); 7.37 м (2H, Ph); 7.59 м (3H, Ph).

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 (δ, м.ч.)

(**2 b**): 6.95 м (2H, NH<sub>2</sub>); 7.07 т (1H, Ph); 7.31 т (1H, Ph); 7.42 м (2H, Ph); 7.63 д (5H, Ph); 9.32 м (1H, NH).

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 (δ, м.ч.)

(**2 c**): 4.36 д (2H, CH<sub>2</sub>Bz); 6.73 м (2H, NH<sub>2</sub>); 7.27 м (2H, Ph); 7.37 м (7H, 2Ph); 7.58 д м (2H, Ph); 8.17 м (1H, NH).

##### **3-Феніл-2,3-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он-2-тіон-5-тіолату (4 a).**

Поміщають (0,5 моль) вихідного тіазолу **1** в 0,5 л. круглодонну колбу, додають (2,0 моль) сірковуглецю. До утвореної суміші приливають (0,5 моль) гідроксиду калію в 20 мл етилового спирту. Вміст реакційної колби нагрівають у витяжній шафі. Нагрівають протягом 24 годин (обережно виділяється H<sub>2</sub>S). До утвореного спиртового розчину приливають 20 мл 10% оцтової кислоти. Після 30 хвилинного перемішування утворений білий осад тіолу **3** відфільтровують, промивають етанолом та дистильованою водою, сушать при 60 °С. Вихід кінцевого продукту складає 88%.

Знайдено (%): N 14,15. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>.

Вирахувано (%): N 14,32.

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 (δ, м.ч.)  
6.74 м (1H, NH); 7.10 м (1H, NH); 7.38 д (2H, Ph); 7.60 д м (3H, Ph).

##### **5-Алілтіо-6-феніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он (5 a).**

Розчиняють (0,5 моль) калієвої солі тіазолопіримідину **4** у 20 мл етанолу. До утвореного розчину додають (0,7 моль) алілброміду. Утворену суміш нагрівають протягом 40 хв. Утворений білий осад

алілітоетеру **5a** відфільтровують, промивають етанолом та сушать на повітрі. Вихід кінцевого продукту складає 67%.

Знайдено (%): N 10,19. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>.

Вирахувано (%): N 10,26.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

4.34 та 5.34 д (2H, =CH<sub>2</sub>); 5.93 м (1Hб CH); 6.47 м (2H, CH<sub>2</sub>); 6.74 м (1H, NH); 7.12 м (1H, NH); 7.39 д (2H, Ph); 7.61 д м (3H, Ph).

### Список використаних джерел

1. Al-Mousawi S., Moustafa M.Sh., Elnagdi M. Hilmy. Studies with enamines: Functionally substituted enamines as aldehyde equivalents in Gewald reactions // ARKIVOC. – 2008. – № 10. – P. 17-25.
2. Ibrahim Yelia A., Elway Ahmed H.M., Kadry Azza M. Thienopyrimidines: Synthesis, reaction and biological activity // Adv. Heterocycl. Chem. – 1996. – V. 65. – № 3. – P. 235-281.
3. Sauter F., Frohlich J., Blasl K. N-[Bis-(methylthio)methylene]aminoesters (BMMA): novel

reagents for annelation of pyrimidine moieties // Heterocycles. – 1995. – V. 40. – № 2. – P. 851-866.

4. Пат. № 2411273 ФРГ. (Cl C07D). Thieno[2,3-*d*]pyrimidinones. / Blaszkiewicz P., Vorbrueggen H., Koch H. Appl. P. 24112730. Заявл. 06.03.74. Оpubл. 18.09.75. – 33 pp.

5. Lendel V.G., Kryvov'jaz A.A., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I. Reaction of phenylseleniumtrihalogenides with heterocyclic compounds that bear S-allyl- and S-propargyl fragments. // The international symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V. Kirsanov. – Kyiv, 2002. – P. 87.

6. Gewald K., Hain U., Schindler R., Gruner M. Zur Chemie der 4-Amino-thiazolin-2-thiene // Monatshefte fur Chemie. – 1994. – V. 125. – S. 1129-1143.

7. Пархоменко О.О., Коваленко С.М., Черних В.П. Синтез 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів та їх похідних // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2006. – т. 4. – Вип. 1(13). – С. 28-31.

8. Jin Zhu, Tong Chen, Jie Liu, Ruqun Ma and other. 2-(3,4-Dyhydro-4-Oxothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylthio)Acetami-des as a New Class of Falcipain-2 Ingibitors // Molecules.– 2009. – V. 14. – P. 785-797.

Стаття надійшла до редакції: 21.10.2013

## INTERACTION OF DERIVATIVES TIOETERIV THIAZOLO [4,5-D] PYRIMIDINE ELECTROPHYLIC REAGENT

**Kut M.M., Sani-Szabo E., Kryvov'yaz A.A., Lengyel V.G.**

Through the synthesis of new substituted derivatives tsianatsetamidu fenilizotiotsianatom in reactions with sulfur and a number of new thiazole derivatives. From the preparative yield the parent compound synthesized combinatorial libraries to extend substituted thiazoles. Highlight thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine system to react with carbon disulfide and potassium hydroxide, and a comparison of thieno[2,3-*d*]pyrimidine, which is already well studied at the Department of Organic Chemistry UzhNU. An alkylation him.

Retrieved intra molecular cyclization product allyl fragment in excess of bromine. The product obtained suggesting the possibility of intramolecular electrophilic cyclization not only the allyl fragment, as well as proprahy-, metalyll- and cynnamyl fragments.