УДК 547.853:547-304.3:547.2905:66.095.252

ОВСЯНИКОВА Ю.А., СЫТНИК К.М., ЧЕРНЫХ В.П., ШЕМЧУК Л.А.,
аспирант; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии; академик НАН Украины, профессор, заведующий кафедрой органической химии, ректор Национального фармацевтического университета; доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА

3-АМИНО-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

Описанный метод синтеза производных 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов является препаративным для получения новых биологически активных веществ в этом ряду.

АННОТАЦИЯ

Изучено взаимодействие гидразида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты с алифатическими карбоновыми кислотами. Показано, что в результате взаимодействия образуются циклические продукты – производные 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов. Рассмотрена возможность альтернативных процессов циклизации гидразида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты. Высказано предположение о механизме реакции. Структуры полученных веществ доказаны современными физико-химическими методами.

Ключевые слова: тиенопиримидин, гидразиды кислот, карбоновые кислоты, циклизация, аминогетероциклы.

Гидразид антраниловой кислоты является удобной синтетической платформой в синтезе гетероциклических соединений [1]. Используя гетероциклические аналоги – о-аминогетероциклические гидразиды, были получены конденсированные системы гетероциклов [2,3,4]. Особый интерес представляют гетероциклические системы на основе тиено[3,2-d] пиримидин-4-она: среди соединений этого класса найдены антагонисты CRF-рецепторов, используемые при лечении депрессивных и тревожных расстройств [5], антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR) [6], вещества с противовоспалительным [7], нейропротекторным [8,9], фунгицидным [10], противовирусным действием по отношению к вирусу гепатита С [11], ингибиторы PIM-киназы пер-

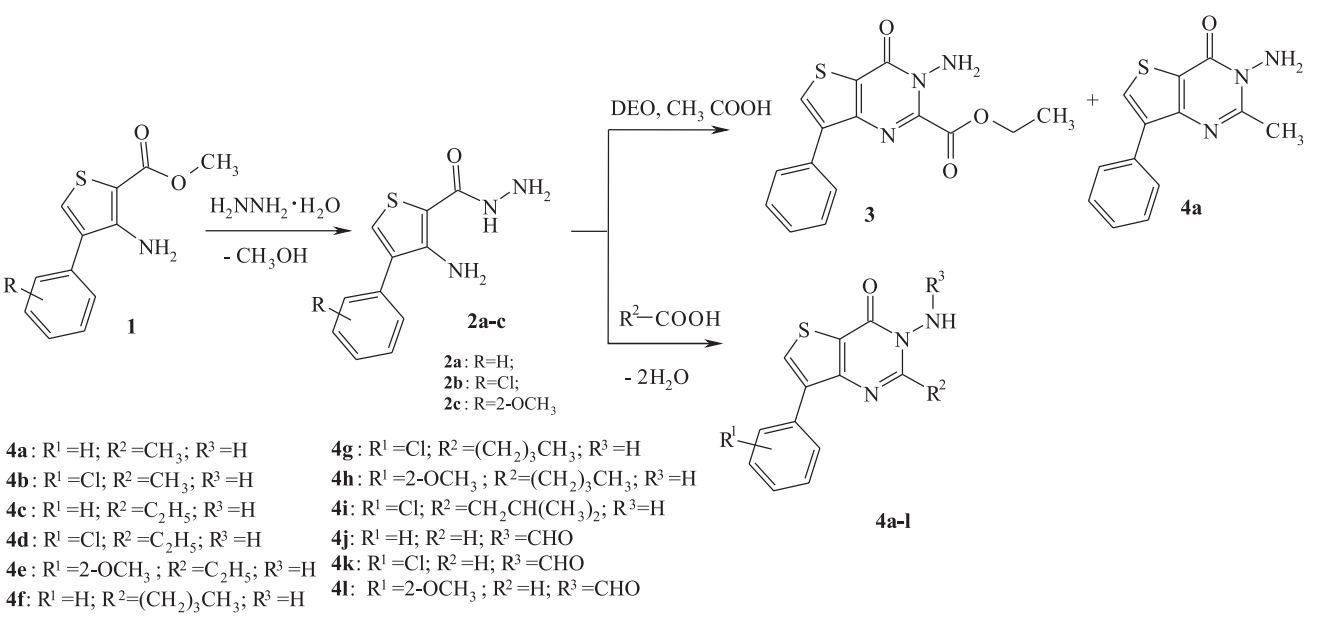

Схема 1

спективные в химиотерапии рака [12], а так же перспективные вещества при лечении остеопороза и аутоиммунных заболеваний [13].

Учитывая привлекательность указанных соединений с точки зрения биологической активности, интересно было изучить реакционную способность гидразида 3-амино-4-арил-тиофен-2-карбоновой кислоты и на его основе синтезировать производные тиено[3,2-d]пиримидин-4-она.

Синтез гидразидов **2** осуществляли взаимодействием гидразин-гидрата с метиловыми эфирами 3-амино-4-арил-тиофен-2-карбоновой кислоты **1** по стандартной методике [14]. Исходный эфир синтезирован подобно тому, как описано ранее [15,16].

Нами была предпринята попытка перенести превращение гидразида антраниловой кислоты в 3-амино-2-карбэтоксихиназолон на его гетероциклический аналог и получить соответствующий 3-амино-2-карбэтокси-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он **3**.

Синтез проводили в аналогичных условиях для антранилового гидразида: нагреванием соответствующего гиразида с диэтилоксалатом в среде ледяной уксусной кислоты. Строение полученного продукта было подтверждено методом ПМР-спектроскопии. В спектре полученного соединения 3-амино-2-карбэтокси-4-оксо-7-фенил-3,4-дигидро тиено[3,2-d] пиримидина наблюдаются сигналы ожидаемых протонов структурных фрагментов соответствующих интенсивностей и мультиплетностей (таблица 2). Однако из спектра также следует, что вещество содержит небольшое количество примесей (рисунок 1). Об этом, в частности, свидетельствует наличие довольно интенсивного пика при 2,66 м.д. Предположительно, этот сигнал соответствует протонам метильной группы и мог бы быть отнесен к примеси уксусной кислоты. Принимая во внимание интегральную интенсивность пика при 2,66 м.д., можно утверждать, что содержание примеси составляет примерно 10%.

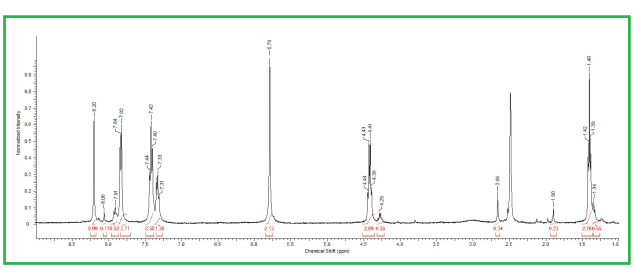

Рисунок 1 – ПМР-спектр образца соединения **3**

Для того чтобы выяснить степень чистоты полученного продукта **3**, нами было дополнительно проведено масс-хроматографическое исследование. На хроматограмме исследуемого образца наблюдаются два пика с разным временем выхода.

Площадь под пиками, а значит, и соотношение продуктов составляет приблизительно 8% и 92% соответственно и подтверждает предположение о наличии примеси, исходя из данных ПМР-спектроскопии.

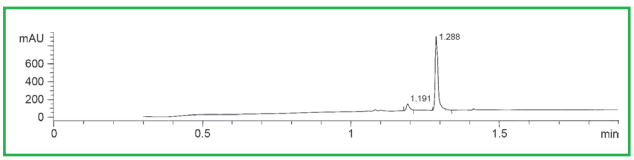

Рисунок 2 – Хроматограмма образца соединения **3**

В масс-спектрах индивидуальных компонентов смеси отчетливо видны пики, которые соответствуют ионам MH^+ и MH^++2.

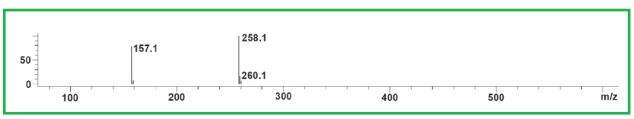

Рисунок 3 – Масс-спектр минорного компонента в образце соединения **3**

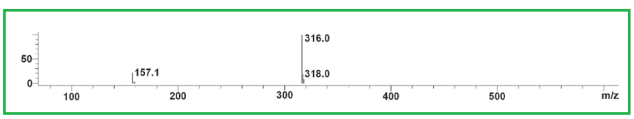

Рисунок 4 – Масс-спектр доминантного компонента в образце соединения **3**

Наличие последнего, очевидно, связано с изотопным составом серы и дополнительно подтверждает структуру. Таким образом, молекулярная масса основного компонента составляет 315 а.е.м. и соответствует предполагаемому 3-амино-2-карбэтокси-4-оксо-7-фенил-3,4-дигидро тиено[3,2-d]пиримидину **3**. Молекулярная масса минорного компонента составляет 257 а.е.м. Для этого соединения мы предположили структуру 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d] пиримидин-4-она **4а**. Для подтверждения такого предположения провели «холостой» опыт: нагревали гидразид **2** в ледяной уксусной кислоте без применения диэтилоксалата. Было замечено, что гидразид **2** – весьма реакционно-способное соединение – претерпевает изменения при непродолжительном (0,5 ч) нагревании в среде ледяной уксусной кислоты. Строение полученного продукта подтверждали методом ПМР-спектроскопии. В спектре наблюдается синглетный сигнал метильной группы при 2,6 м.д., синглетный сигнал аминогруппы при 5,90 м.д; в области 7,35-7,49 – сложный перекрывающийся мультиплет, который соответствует сигналам протонов мета- и пара-положений фенильного радикала; сигналы орто-протонов фенильного радикала наблюдаются при 7,95 м.д. в виде дублета, синглетный сигнал протона в положении 6 тиенопиримидинового цикла наблюдается в слабом поле при 8,33 м.д. Однако предполагаемая структура 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-она 4а является не единственно возможной для продукта взаимодействия гидразида **2** с уксусной кислотой. Можно предполагать и образование альтернативных продуктов циклизации с той же молекулярной массой (257 а.е.м.), структура которых также не противоречит измеренному ПМР-спектру (схема 2).

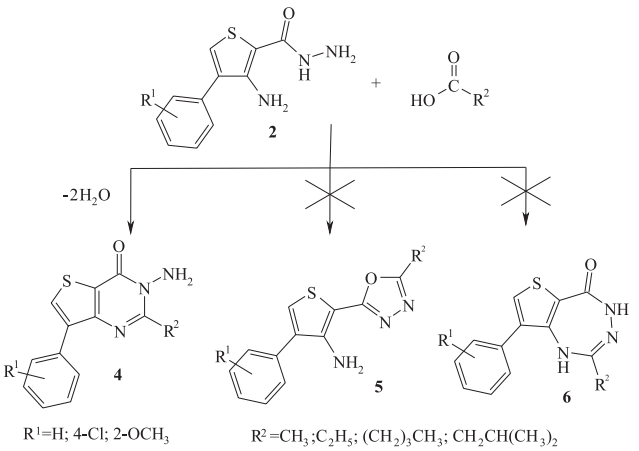

Схема 2

Разрешить эту проблему удалось, применив один из хорошо известных специальных приемов ЯМР, а именно гомоядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) [17]. В структуре **4a** информативным является ЯЭО между амино- и метильной группой. В эксперименте при насыщении сигнала NH_2-группы (5,9 м.д) наблюдается увеличение сигнала с химическим сдвигом 2,60 м.д. (рисунок 5).

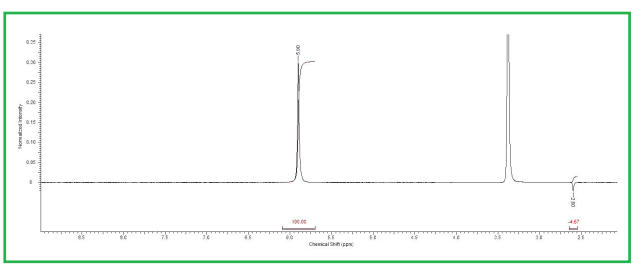

Рисунок 5 – ПМР-спектр соединения **4a**: эксперимент ЯЭО – насыщение сигнала при 5,9 м.д.

Вместе с сигналом метильной группы наблюдаем увеличенную интенсивность не только сигнала аминогруппы, но и воды. По-видимому, это связано с тем, что образец облучали на обменных протонах. Так как аминогруппа обменивается протонами с водой, нельзя сказать определенно, какие протоны: те, что в аминогруппе или те, что в воде вызывают ядерный эффект Оверхаузера метильной группы. При насыщении сигнала метильной группы увеличивается интенсивность сигнала аминогруппы на 1,3% и, кроме того, на 0,6% увеличивается интенсивность сигнала при 7,95 м.д., который относится к орто-протонам фенильного радикала. Данный факт является строгим доказательством строения продукта в пользу структуры **4a** (рисунок 6).

Для описанного превращения гидразида 2 в 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он **4a** предполагается следующий механизм. Вероятно, первоначально при действии уксусной кислоты протонируется NH_2-группа гидразидного фрагмента (интермедиат А, схема 3). Это объясняется большей электронной плотностью на указанном фрагменте, а значит, и большей основностью по сравнению с другими атомами азота [18]. Далее при кипячении в ледяной уксусной кислоте происходит ацилирование ароматической аминогруппы (интермедиат В). Известно, что ледяная уксусная кислота является достаточно сильным ацилирующим агентом, и ацилирование таким способом является известным препаративным методом [19]. Также уксусную кислоту используют в других реакциях гетероциклизации, при взаимодействии с бинуклеофильными реагентами [20,21]. Далее, в условиях кипячения, происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака амидного атома азота по карбонильной группе ацетильного фрагмента (или амидольного, который, возможно образуется в результате таутомерного равновесия). Нуклеофильная атака сопровождается дегидратацией и циклизацией интермедиата С с образованием тиено[3,2-d]пиримидин-4-онового цикла **4**.

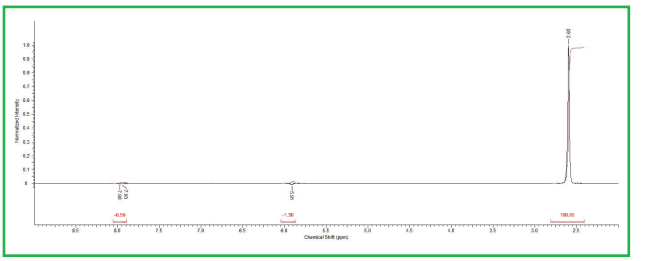

Рисунок 6 – ПМР-спектр соединения **4a**: эксперимент ЯЭО – насыщение сигнала при 2,6 м.д.

Следует отметить, что циклизацию удалось осуществить, применив гомологи уксусной кислоты. В случае использования пропионовой, валериановой и изовалериановой кислот были получены соответствующие 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d] пиримидин-4-оны (схема 1). Очевидно, циклизация в этих случаях проходила по аналогичному механизму. Сила кислот в указанном ряду изменяется незначительно, в то же время значительно увеличиваются температура кипения и вязкость. Последние две характеристики, на наш взгляд, приводили к снижению выхода целевых продуктов ввиду увеличения вероятности протекания побочных реакций и трудности на стадии выделения продуктов реакции (таблица 1). При использовании муравьиной кислоты (R^2=H) циклизация гидразидов **2** в тиено[3,2-d]пиримидин-4-оновый цикл сопровождается дополнительным формилированием аминогруппы (соединения 4j, 4k, 4l, схема 1).

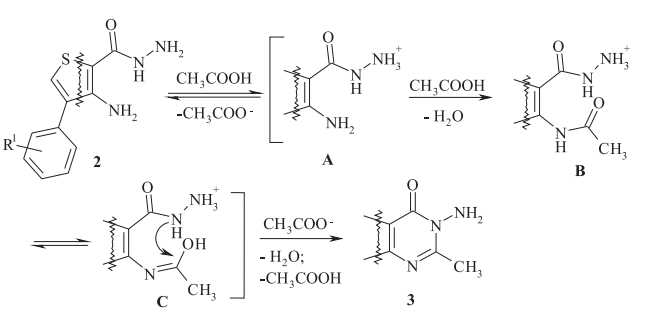

Схема 3

Кроме метода ЯМР-спектроскопии для доказательства структуры синтезированных соединений был использован метод ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах наблюдаются полосы валентных колебаний аминогруппы в области 3440-3200 см$^{-1}$. Известно, что вследствие неполной ассоциации в спектрах первичных аминов можно наблюдать полосы ассоциированной аминогруппы и полосы свободной аминогруппы [22]. В спектрах соединений, в которых NH_2-группа является фрагментом гидразина, полосы валентных колебаний NH проявляются в области 3300 см$^{-1}$ [23].

Колебания ароматических С-Н связей наблюдаются в спектре в виде сигналов низкой интенсивности в области 3080-3020 см$^{-1}$; сигналы колебаний алифатических С-Н связей наблюдаются для соединений в области 2970-2850 см$^{-1}$; их интенсивность значительно увеличивается с увеличением алкильного заместителя в положении **2** тиенопиримидинового гетероцикла. В области 1680 см$^{-1}$ наблюдается интенсивный пик, соответствующий валентным колебаниям карбонильной группы. Эти соединения имеют по три полосы поглощения, обозначаемые как хиназолиновые полосы I, II и III, соответственно, при 1628-1618, 1581-1566, 1517-1478. Все полосы узкие, относительно интенсивные и обусловлены колебаниями циклов.

Для доказательства структуры синтезированных соединений дополнительно был использован метод масс-спектрометрии. В масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов и соответствующие пики ионов-осколков (таблица 3).

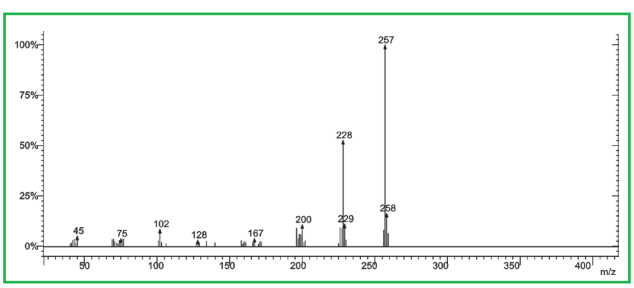

Рисунок 7 – Масс-спектр и фрагментация соединения **4a**

Общим для спектров является наличие довольно интенсивного пика при m/z=[M–29]$^+$. На наш взгляд, образование такого иона сопровождается элиминированием частицы HN_2. Этот процесс определяет направление первичной фрагментации. Протекание альтернативного процесса с образованием другого иона с таким же значением m/z=[M–29]$^+$ в результате выброса частицы CHO исключается, поскольку не образуется шестичленный интермедиат с внутримолекулярной водородной связью с участием атома водорода аминогруппы и атома кислорода карбонильной группы. Следовательно, протекание перегруппировки Мак-Лаферти в этом случае невозможно. Следующий ион m/z=[M–28]$^+$ образуется в результате согласованной перегруппировки в ион-радикале с элиминированием нейтральной молекулы (CO).

У высших гомологов (R^2 > C_2H_5) такой процесс происходит лишь после фрагментации заместителя R^2 (соединения 4f–4i). В спектрах этих соединений наблюдаются пики с m/z=[M–15]$^+$ и m/z=[M–42]$^+$, образование которых обусловлено элиминированием CH_3 и C_3H_6 соответственно (рисунок 8).

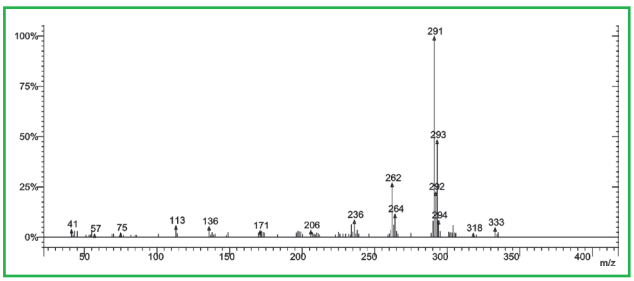

Рисунок 8 – Масс-спектр и фрагментация соединения **4g**

Таблица 1 – Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход,%	Тпл.,°С	ИК-спектр (KBr) см$^{-1}$(отнесение)				
			νN–H	νC–H (аром.)	νC–H (алиф.)	νC=O	νC=C, νC=N
2a	90	135-140	3423 3310 3289 3216	3055 3018	–	1612	1571 1535 1490
2b	81	200-205	3450 3414 3338	3088	–	1615	1587 1537 1480
2c	80	120	3440 3390 3316 3243	3048	2941 2836	1612	1542 1494
4a	50	165	3442 3314	3089 3067 3036	2927 2853	1672	1567 1493
4b	55	197	3435 3316 3250 3200	3093	2972	1660	1573 1523 1491
4c	87	138	3442 3303 3199	3083 3030	2977 2934	1671	1597 1563 1496
4d	76	186-187	3426 3307 3196	3113 3084	2978 2936	1669	1562 1524 1494
4e	60	140-143	3446 3308 3211	3141 3084	2981 2971 2931	1672	1564 1497
4f	70	145	3402 3307 3204	3093 3055	2952 2926 2867	1661	1598 1565 1525
4g	65	150	3453 3316 3209	3095 3063	2958 2936 2871	1660	1563 1523 1490
4h	42	120-123	3429 3310 3209 3148	3083	2954 2929 2871	1671	1596 1563 1519 1497
4i	45	145	3451 3304 3200	3113 3065	2972 2956 2929 2870	1655	1561 1524 1493
4j	81	227-228	3435 3156	3089 3034	–	1710	1597 1523 1488
4k	70	>255	3459 3264	3084	–	1706 1670	1577 1504
4l	42	165	3436 3211	3064	2955 2924	1681	1585 1527 1489

Таблица 2 – Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг, м.д.		
	NH(1H; c)	H(аром)	Другие проторны
2a	4,32 (2H, c, NHNH$_2$) 6,2 (2H, c, NH$_2$) 8,9 (1H, c, NH)	7,30-7,5 6H (3H, м, м+п-Ph; 2H д, о-Ph; 1H, c, тиофен)	-
2b	4,3 (2H, c, NHNH$_2$) 6,2 (2H, c, NH$_2$) 8,9 (1H, c, NH)	7,35-7,55 (5H: 4H, м, Ph; 1H, c, тиофен)	-
2c	5,90 2H, c, NHNH$_2$ 8,80 1H, c, NH	6,92-7,1 (2H, м, Ph) 7,20 (1H, c, тиофен) 7,25-7,4 (2H м, Ph)	3,75 (3H, c, OCH$_3$)
4a	5,90 2H, c, NH$_2$	7,31-7,50 (3H, м, *м+п*-Ph) 7,95 (2H, д, *о*-Ph) J=7,3 8,31 (1H, c, тиофен)	2,60 (3H, c, CH$_3$)
4b	5,91 2H, c, NH$_2$	7,52 2H, д 8,02 2H, д 8,42 1H, c, тиофен	2,60 (3H, c, CH$_3$)
4c	5,82 2H, c, NH$_2$	7,34-7,50 3H, м, *м+п*-Ph 8,03 2H, д, *о*-Ph J=8,8 8,37 1H, c, тиофен	1,27 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 2,99 (2H, к, CH$_2$) J=7,3
4d	5,83 (2H, c, NH$_2$)	7,53 (2H, д, м-Ph) J=8,8 8,10 (2H, д, *о*-Ph) J=8,8 8,45 (1H, c, тиофен)	1,25 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 2,98 (2H, к, CH$_2$) J=7,3
4e	5,80 2H, c, NH$_2$	7,02 (1H, т, 5-H Ph) J=7,3 7,11 (1H, д, 3-H Ph) J=7,3 7,35 (1H, т, 4-H Ph) J=7,3 7,67 (1H, д, 6-H Ph) J=7,7 8,19 (1H, c, тиофен)	1,19 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 2,92 (2H, к, CH$_2$) J=7,7 3,75 (3H, c, OCH$_3$)
4f	5,82 2H, c, NH$_2$	7,30-7,49 (3H, м, *м+п*-Ph) 8,01 (2H, д, *о*-Ph) J=6,9 8,38 (1H, c, тиофен)	0,93 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 1,41 (2H, сек, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,7 1,77 (2H, квин, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,3 2,96 (2H, т, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,7
4g	5,84 2H, c, NH$_2$	7,52 2H, д J=8,4 8,07 2H, д J=8,8 8,45 1H, c, тиофен	0,93 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 1,42 (2H, сек, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,7 1,75 (2H, квин, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,3 2,97 (2H, т, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,3
4h	5,80 2H, c, NH$_2$	7,01 (1H, т, 5H-Ph) J=7,7 7,13 (1H, д, 3H-Ph) J=7,7 7,36 (1H, т, 4H-Ph) J=7,3 7,65 (1H, д, 6H-Ph) J=7,7 8,17 (1H, c, тиофен)	0,90 (3H, т, CH$_3$) J=7,3 1,37 (2H, сек, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,7 1,69 (2H, квин, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,3 2,90 (2H, т, CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$) J=7,7 3,75 (3H, c, OCH$_3$)
4i	5,80 2H, c, NH$_2$	7,51 2H, д const 8,07 2H, д const 8,43 1H, c, тиофен	0,97 6H, д, 2 CH$_3$ 2,33 1H, м, CH 2,85 2H, д, CH$_2$
4j	11,50 1H, c, NH	7,35-7,55 (3H, м, *м+п*-Ph) 7,90 (2H, д, *о*-Ph) J=6,9 8,43 (1H, c, тиофен)	8,48 (2H, м, 2-H+ CHO)
4k	11,3 1H, c NH	7,5-7,6 (2H, д, *м*-Ph) 7,90-8,0 (2H, д, *о*-Ph) 8,4 (1H, c, тиофен)	8,4-8,5 (2H, м, 2-H+ CHO)
4l	11,42 1H, c, NH	7,01 (1H, т, 5H-Ph) J=7,7 7,13 (1H, д, 3H-Ph) J=7,7 7,36 (1H, т, 4H-Ph) J=7,3 7,65 (1H, д, 6H-Ph) J=7,7 8,25 (2H, c, 2-H) 8,46 (1H, c, тиофен)	3,75 (3H, c, OCH$_3$) 8,30 (1H, c, CHO)

Таблица 3 – Масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула Молекулярная масса	*m/z* (относительная интенсивность)
4a	$C_{13}H_{11}N_3OS$ 257,32	258 (16,3); 257 (99,9); 229 (11,0); 228 (52,5); 200 (10,6); 167 (3,8); 128 (3,0); 102 (8,4); 75 (3,7); 45 (5,0)
4b	$C_{13}H_{10}ClN_3OS$ 291,76	294 (6,5); 293 (37,9); 292 (22,9); 291 (99,9); 264 (14,1); 262 (40,2); 234 (6,6); 199 (10,6); 171 (5,3); 136 (8,8); 113 (6,2); 75 (8,2); 45 (7,9).
4c	$C_{14}H_{13}N_3OS$ 271,34	273 (13,2); 272 (29,5); 271 (99,9); 253 (21,1); 242 (39,4); 240 (8,2); 213 (11,5); 212 (26,7); 188 (4,0); 185 (17,5); 158 (18,7); 157 (5,8); 128 (15,0); 125 (1,6); 93 (7,2); 63 (12,4).
4d	$C_{14}H_{12}ClN_3OS$ 305,79	309 (2,0); 307 (41,9); 306 (17,9); 305 (99,9); 278 (7,3); 276 (19,9); 246 (9,5); 212 (6,3); 185 (6,3); 157 (9,3); 121 (8,4); 99 (3,9); 63 (4,6).
4e	$C_{15}H_{15}N_3O2S$ 301,37	302 (16,2); 301 (99,9); 300 (54,7); 287 (4,8); 272 (20,2); 258 (5,4); 257 (18,1); 255 (36,5); 242 (10,8); 215 (14,7); 199 (10,5); 196 (23,1); 171 (8,3); 146 (5,9); 131 (15,0); 116 (4,9); 101 (13,7); 86 (6,1); 71 (17,7); 43 (11,6).
4f	$C_{16}H_{17}N_3OS$ 299,40	300(11,6); 299 (54,9); 270 (72,8); 268 (39,0); 266 (12,5); 257 (25,5); 243 (3,9); 241 (35,9); 240 (17,4); 212 (32,5); 204 (5,3); 202 (53,7); 200 (87,9); 199 (18,8); 180 (4,2); 174 (16,9); 172 (61,9); 171 (29,9); 147 (16,9); 140 (40,4); 116 (14,9); 115 (99,9); 114 (80,5); 113 (58,9); 79 (5,0); 77 (18,1); 58 (7,3); 57 (20,1); 55 (39,1); 41 (3,4).
4g	$C_{16}H_{16}ClN_3OS$ 333,84	333 (4,8); 318 (2,0); 294 (8,4); 293 (48,3); 292 (22,6); 291 (99,9); 264 (11,5); 262 (26,9); 236 (8,6); 206 (3,4); 171 (3,2); 136 (5,4); 113 (5,8); 75 (2,1); 57 (1,7); 41 (3,9).
4h	$C_{17}H_{19}N_3O2S$ 329,42	329 (9,1); 314 (3,7); 289 (6,6); 288 (20,6); 287 (99,9); 259 (6,4); 258 (19,1); 243 (1,3); 228 (6,5); 200 (5,1); 172 (4,0); 131 (3,6); 102 (2,8); 69 (2,1); 41 (4,3).
4i	$C_{16}H_{16}ClN_3OS$ 333,84	333 (4,7); 318 (3,5); 294 (6,5); 293 (42,6); 292 (19,2); 291 (99,9); 264 (10,6); 262 (29,3); 236 (6,2); 198 (6,0); 171 (5,1); 136 (3,7); 113 (5,4); 75 (2,6); 43 (3,8).
4j	$C_{13}H_9N_3O2S$ 271,30	272 (15,2); 244 (9,5); 243 (68,2); 229 (5,8); 228 (27,5); 214 (65,9); 212 (17,4); 202 (3,0); 173 (13,9); 172 (31,1); 141 (10,0); 140 (22,7); 117 (2,2); 115 (38,5); 113 (19,5); 102 (5,8); 77 (10,6); 51 (12,3).

Причем интенсивность m/z=[M–42]$^+$ максимальна и достигает 100%, что свидетельствует о приоритетности такого направления распада, интенсивность же молекулярного иона M$^{+\cdot}$ заметно снижается. По другому «сценарию» происходит фрагментация молекулярных ионов для соединений, полученных циклизацией муравьиной кислотой (3j, 3k, 3l).

В этом случае сначала происходит выброс CO экзоциклического формильного фрагмента, о чем свидетельствует ион с m/z=[M–28]$^+$. Последующая фрагментация происходит в указанной последовательности: последовательно отщепляются HN_2, а затем снова CO. Таким образом, последовательное отщепление от M$^{+\cdot}$ HN_2 и CO является характерным распадом синтезированных 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов.

ВЫВОДЫ

1. Предложен простой метод синтеза новых гетероциклических соединений – 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов. Метод характеризуется доступностью реагентов и простотой выпол-

нения синтеза, поэтому может быть использован как препаративный.

2. Предложен механизм описываемого взаимодействия.

3. Факт взаимодействия между гидразидом и алифатическими карбоновыми кислотами необходимо учитывать при выборе растворителей и условий проведения реакций гидразида **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определялись капиллярным методом на приборе ПТП (М). Показания термометра были проверены по тест-веществам с четкими температурами плавления. Спектры ПМР синтезированных веществ регистрировались на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота – 200МГц, растворитель – DMSO-D_6, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры регистрировались на приборе Bruker Tensor 27 в таблетках KBr, концентрация – 1%. Масс-спектры регистрировались на приборе Varian 1200L, ионизация осуществляется электронным ударом (70еВ) при прямом введении образца. Температура ионного источника – 200° С, нагревание происходит от 25° С до 390° С со скоростью 300° С/м. Жидкостно-хроматографическое/масс-спектрометрическое исследование записано при использовании хроматографической/масс-спектрометрической системы, которая состоит из высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1100 Series (Agilent, Palo Alto, CA, USA), подключенного к диод-матричному и масс-селективному детектору Agilent LC/MSD SL (атмосферное давление, химическая ионизация – APCI). Подвижная система «метанол-вода».

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 3-АМИНО-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

2,33 г (0,01 Моль) гидразида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (2а-2с) растворяли в минимальном количестве соответствующей карбоновой кислоты (примерно 4 мл). Раствор кипятили 30 мин, после чего охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2, сушили. Перекристаллизовывали из пропанола-2.

ТҮЙІНДЕМЕ

ОВСЯНИКОВА Ю.А., СЫТНИК К.М., ЧЕРНЫХ В.П., ШЕМЧУК Л.А.,

аспирант, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, органикалық химия кафедрасының доценті; Украина ҰҒА академигі, профессор, органикалық химия кафедрасының меңгерушісі, Ұлттық фармацевтикалық университеттің ректоры; химия ғылымдарының докторы, органикалық химия кафедрасының профессоры,

Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

3-АМИНДІ-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНДІ[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНДАРДЫҢ СИНТЕЗІНІҢ ҚАРАПАЙЫМ ӘДІСІ

Гидразит 3-аминді-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбон қышқылдарының алифатикалық карбон қышқылдарымен өзара әрекеттесуі зерттелді. Әрекеттесудің нәтижесінде 3-аминді-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиенді[3,2-d] пиримидин-4-ондардан туынды кезеңдік өнім алынғаны көрсетілген. Гидразид 3-аминді-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбон қышқылдарының кезеңдік баламалы үдеріс мүмкіндігі қарастырылды. Реакциялар механизмдері туралы ұсыныстар білдірілді. Алынған заттардың құрылымдары заманауи физикалық-химиялық әдістермен дәлелденді.

Түйін сөздер: тиенопиримидин, қышқылдар гидразидтері, карбон қышқылдары, циклизация, аминогетероциклдер.

SUMMARY

OVSJANYKOVA Y.A., SYTNIK K.M., CHERNYKH V.P., SHEMCHUK L.A.,

Graduate student; Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant professor of the Chair of Organic Chemistry; Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Chair of Organic Chemistry, Rector of the National University of Pharmacy; Doctor of Chemical Science, Professor of the Chair of Organic Chemistry, National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

A SIMPLE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 3-AMINO-2-R-7-(R'-PHENYL)-3H-THIENO[3,2-d] PYRIMIDIN-4-ONE

Studied the interaction of hydrazide 3-amino-4-(R-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid with aliphatic carboxylic acids. It is shown that as a result of interaction are formed cyclic products – derivatives of 3-amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[3,2-d]pyrimidine-4-ones. Considered alternative processes cyclization of the hydrazide of 3-amino-4-(R-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid. Suggested mechanism of the reaction. The structure of the obtained compounds is proved by modern physico-chemical methods. The proposed method of synthesis of derivatives of 3 – amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[3,2-d]pyrimidine-4-ones can be offered as a preparative for creation on their basis of new biologically active substances.

Key words: thienopyrimidin, of acids hydrazides, carboxylic acids, cyclization, aminoheterocycle.