УДК 547.856+547.732.5

Кут М.М., асист.; **Онисько М.Ю.,** к.х.н., доц.; **Лендєл В.Г.,** д.х.н., проф.

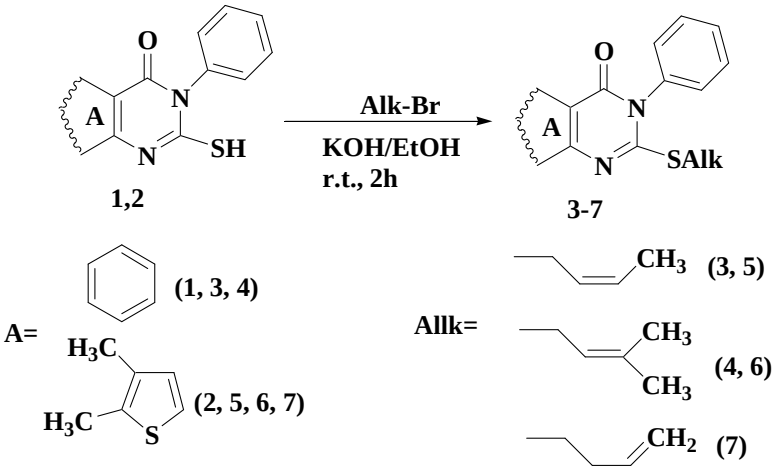
СИНТЕЗ БУТЕНІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ АРЕНОПІРИМІДИНОНІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46; e-mail: mykola.kut@uzhnu.edu.ua

Похідні тієно[2,3-d]піримідину та хіназоліну займають важливе місце серед значної кількості різноманітних гетероциклічних систем. Їх з успіхом використовують в сільському господарстві, промисловості, медицині [1-8]. Дані гетероцикли з екзоциклічним алкенільним(алкінільним) фрагментом та додатковим нуклеофільним центром цікаві для вивчення регіо- та стереонапрямленості електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації [9-15].

З метою збільшення варіативності ненасичених тіоетерів для вивчення реакції гетероциклізації нами проведено алкілування вихідних 2,3-дигідро-2-тіоксо-3-фенілхіназолін-4(1Н)-ону **1** та 5,6-диметил-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4(1Н)-ону **2**. В якості алкілуючих агентів використано 4-бромобут-2-ен, 4-бромо-2-метилбут-2-ен та 4-бромобут-1-ен. Алкілування вихідних субстратів **1, 2** проводили в спиртово-лужному середовищі.

Будову отриманих тіоетерів **3-7** доведено спектрами ЯМР на ядрах ^{1}H та ^{13}C. Підтвердженням утворення тіоетеру **3** є наявність в його спектрі ПМР сигналів кротильного фрагменту (дублет метильної групи при 1.62 м.ч., дублет S-метиленової групи при 3.73 м.ч., триплет протонів метиліденової групи при 5.53 м.ч. та мультиплету при 5.74 м.ч.). Спектр ЯМР ^{13}C тіоетеру **3** засвідчує відсутність сигналу атома карбону C=S групи, натомість наявність хімічного зсуву при 161.3 м.ч., який відповідає C-S зв'язку, підтверджує напрямок алкілування по екзоциклічному атому Сульфуру.



Таким чином, нами отримано алкенільні тіоетери функціоналізованих хіназолону та тієнопіримідинону, які потенційно можуть проявляти біологічну активність та можуть бути використані в реакціях внутрішньомолекулярної електрофільної гетероциклізації. Слід зазначити, що положення кратного зв'язку та наявність замісника у бутенільному замісникуможе суттєво вплинути на регіохімію гетероциклізації при галогенуванні чи халькогенгалогенуванні тіоетерів **3-7**.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^{1}H 400 МГц, а для ^{13}C – 100

© Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендєл В.Г.

МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO.

Загальна методика одержання тіоетерів 3-7

До 0,03 моль 2-тіоксопіримідин-4-ону **1** або **2**, розчиненого в еквімолярній кількості водно-спиртового розчину гідроксиду калію, додають 0,04 моль алкеніл галогеніду. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 годин. Осад фільтрують та кристалізують з етанолу.

2-(Бут-2-ен-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3Н)-он 1. Вихід 78%; $T_{пл}$ 132-133°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 8.05 (д, J= 8.0 Гц, 1Н), 7.81 (т, J= 5.6 Гц, 1Н), 7.61 (д, J= 8.0 Гц, 1Н), 7.56-7.47 (м, 5Н), 5.74 (т, J= 6.0 Гц, 1Н), 5.53 (м, 1Н), 3.75 (д, J= 6.0 Гц, 2Н), 1.60 (д, J= 5.6 Гц, 3Н).

2-(3-Метилбут-2-ен-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3Н)-он 2. Вихід 80%; $T_{пл}$ 120-121°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 8.07 (д, J= 8.0 Гц, 1Н), 7.83 (т, J= 5.6 Гц, 1Н), 7.61 (д, J= 8.0 Гц, 1Н), 7.54-7.43 (м, 5Н), 5.27 (т, J= 6.0 Гц, 1Н), 3.79 (д, J= 6.4 Гц, 2Н), 1.68 (с, 3Н), 1.65 (с, 3Н).

2-(Бут-2-ен-1-ілтіо)-5,6-диметил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он 3. Вихід 72%; $T_{пл}$ 172-173°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 7.54-7.43 (м, 5Н), 5.74 (м, 1Н), 5.53 (т, J= 6.0 Гц, 1Н), 3.73 (д, J= 6.0 Гц, 2Н), 2.34 (с, 6Н), 1.61 (д, J= 5.6 Гц, 3Н). ^{13}С ЯМР: 161.3, 158.2, 157.7, 136.3, 130.6, 129.8, 129.3, 128.4, 125.2, 119.8, 18.1, 13.2, 13.1.

5,6-Диметил-2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он 4. Вихід: 76% $T_{пл}$ 154-155°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 7.54-7.43 (м, 5Н), 5.17 (т, J= 6.0 Гц, 1Н), 3.70 (д, J= 6.4 Гц, 2Н), 2.32 (с, 6Н), 1.65 (с, 6Н). ^{13}С ЯМР: 161.3, 158.2, 157.9, 137.6, 136.4, 129.8, 129.2, 128.4, 119.8, 118.2, 31.1, 25.9, 18.3, 13.3, 13.1.

2-(Бут-3-ен-1-ілтіо)-5,6-диметил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он 5. Вихід: 78% $T_{пл}$ 146-148°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 7.54-7.37 (м, 5Н), 5.76 (м, 1Н), 5.05 (д, J= 7.6 Гц 1Н), 5.00 (д, J= 7.6 Гц 1Н), 3.12 (т, J= 8.0 Гц, 2Н), 2.36 (д, J= 6.4 Гц, 2Н), 2.33 (с, 6Н).

Список використаних джерел

1. Cannito A., Perrisin M., Ducli L., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. Syntheses et properties Pharmacologiques de quelquethieno[2,3-d]pyrimidin-4-one-2-thiones. *Eur. J. Med. Chem*. 1990, 25(8), 635–639.

2. Russo F., Santagati A., Venturini R., Spampinato S. Synthesis and pharmacological activity of 2-alkylthiosubstituted thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one and 5H-pyrinido[5,4-b]indol-4-one. *Pharmazie*. 1990, 45(7), 493–495.

3. Russo F., Santagati A., Santagati M., Caruso A., Leone M.G., Felice A., Amico-Roxas M. Studies on annelated thiazolopyrimidines. IV. Synthesis and pharmacological properties of thiazolothieno-pyrimidine derivatives. *Eur. J. Med. Chem*. 1989, 24(1), 91–95.

4. Ibrahim Y.A., Elway A.H.M., Kadry A.M. Thienopyrimidines: Synthesis, reaction and biological activity. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1996, 65(3), 235–281.

5. Litvinov V.P. Thienopyrimidines: production, properties and biological activity. *Russ. Chem. Bull.* 2004, 53(3), 463–490.

6. Armarego W.L.F. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Fused Pyrimidines. Part I. *Quinazolines.* 2008, 24, P. 518.

7. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids. Natural Products Reports. 2005, 22, 627–646.

8. Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life. B.: *Amsterdam*, 2007, P. 316.

9. Khripak S.M., Yakubets V.I., Migalina Yu.V., Koz'min A.S., Zefirov N.S. Thiazolo(oxazolo)thieno[b]pyrimidines. Preparation from 2-allylthio(oxy)thieno[2,3d]pyrimidines and hydrolysis. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1989, 3, 413–418.

10. Rusin I.F., Slyvka M.V., Morklyanik I.I., Nod V.Y., Lendel V.G. Interaction of metallic thioeters of thieno [2,3-d] pyrimidine with selenium tetrahalogens. *Sci. Bull. Uzhgorod Univ. (Ser. Chem.)*. 2009, 22, 177–182.

11. Wippich P., Gütschow M., Leistner S. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5H-thiazolo[3,2-a]quinazolin- 5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones. *Synthesis*, 2000, 5, 714–720.

12. Slivka M., Krivovjaz A., Slivka M., Lendel V. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e] pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. *Heterocycl. Commun.* 2013, 19(3), 189–193.

13. Zborovsky Yu.L., Oryasyk V.V., Vaskevich R.I., Staninets V.I., Shymanskaya T.V., Dobrovolsky F.V.,

Sagach V.F. Thiazoloquinazolinones and thiazolothienopyrimidinones are antioxidants and inhibitors of mitochondrial pore opening. *Ž. org. farm. hìm*. 2008, 4(24), 71–76.
14. Sagach V.F., Shymanska T.V., Dobrovolsky F.V., Zborovsky Yu.L., Orisik V.V., Vashkevich R.I., Staninets V.I. Protective effect of the derivatives of angular tiazoloxinazolinones and tiazolothenopyrimidinones with reperfusion violations of the functional state of the heart. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr*. 2009, 9, 170–176.
15. Orisik V.V., Zborovsky Yu.L., Dobosh A.A., Staninets V.I., Khripak S.M. Halogenycyclization of 2-(2-propenylthio)- and 2-(2-propynylthio-3-R-4 (1H)-quinazolinones. *Ukr. Chem. Journ.* 2002, 68(5), 36–40.

Стаття надійшла до редакції: 21.11.2018.

SYNTHESIS OF BUTENYL THIOETHERS OF ARENOPIRIMININS

Kut M., Onysko M., Lendel V.

The derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine and quinazoline play an important role in a large number of heterocyclic systems. They are successfully used in agriculture, industry, medicine. These heterocycles with an exocyclic alkenyl (alkynyl) fragment and an additional nucleophilic center are interesting for the studying the regio of stereoselectivity of the electrophilic intramolecular cyclization.

In order to increase of the variation of unsaturated thiothers for the study of this heterocyclic reaction, we have carried out the alkylation of the starting 2,3-dihydro-2-thioxo-3-phenyl-quinazoline-4(1H)-one and 5,6-dimethyl-2,3-dihydro-2-thioxo-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-one. 4-Bromo-but-2-ene, 4-bromo-2-methylbut-2-ene and 4-bromobut-1-ene was used as alkylating agents. Alkylation of the starting substrates was carried out in an alcoholic-alkaline medium at room temperature. As a result of the reaction the alkenyl thioether 2-thioxo-3-phenylquinazolin-4(1H)-one and 5,6-dimethyl-2,3-dihydro-2-thioxo-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H) – one were observed. The structure of all the compounds was confirmed by NMR spectroscopy recorded on nuclei of ^{1}H and ^{13}C. The confirmation of the formation of thioeters is the presence in their spectra of PMR signals of the alkenyl moiety and the absence of signals of the thioamide proton. An additional evidence of the formation of thioethers is the data of the ^{13}C spectra, which indicate the absence of a carbon atom signal of the group C=S, whereas the presence of a chemical shift characteristic of the C-S bond confirms the direction of alkylation on the exocyclic Sulfur atom.

Thus, we have obtained alkenyl thioeters of functionalized quinazolone and thienopyrimidinone, which potentially can exhibit biological activity and can be used in reactions of intramolecular electrophilic heterocyclicization. It should be noted that the position of the multiple bond and the presence of a substituent in the butenyl substituent can significantly affect the regio chemistry of heterocyclicity during halogenation, chologenogens, halogenation of thiothers, and aryltellurohalogenation.

Keywords: 2-alkenylthiopyrimidinones, alkylation, alkylating reagent, thioether, thioxopyrimidinone.