

Н. И. Мукаррамов, Б. А. Ураков, Х. М. Шахидоятов

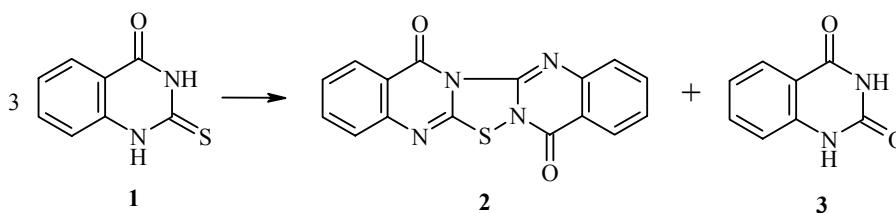
ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ
ТИО(СЕЛЕНО)МОЧЕВИН

5*. 2-ТИОКСОТИЕНО- И -ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНЫ

Изучена окислительная циклоконденсация 2-тиоксотиено- и -пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов. Показано, что π -избыточное тиофеновое кольцо способствует, а π -дефицитный пиридиновый цикл препятствует протеканию реакции. 2-Тиюксотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны превращены в ранее неизвестные производные 7Н,13Н-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]-бис(тиено[2,3-*d*]пиримидин-7,13-дионы).

Ключевые слова: пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы, 7Н,13Н-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]-бис(тиено[2,3-*d*]пиримидин-7,13-дионы), 2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-оны, 2-тиоксотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны, окислительная циклоконденсация.

Ранее мы обнаружили, что 2-тиоксохиназолин-4-он (**1**) претерпевает циклоконденсацию в производные 8Н,15Н-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]-дихиназолин-8,15-диона **2** при комнатной температуре (раствор в ДМСО в присутствии P₂O₅ или концентрированной серной кислоты) [1, 2], либо при кипячении в метанольном растворе иода [1]. Во всех случаях пентациклический продукт **2** образуется с выходом 45–60% наряду с небольшим количеством хиназолин-2,4-диона-4 (**3**) (5–8%).

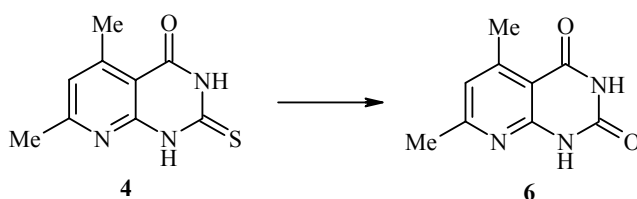


Было также установлено [1], что при наличии в бензольном кольце хиназолин-4-она электронодонорных алкильных групп циклоконденсация облегчается, тогда как заместители с $-I$ -эффектом и электроноакцепторные группы (Br, NO₂) препятствуют этому процессу: в условиях реакции были получены лишь соответствующие замещенные хиназолин-2,4-дионы.

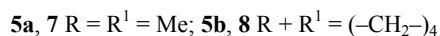
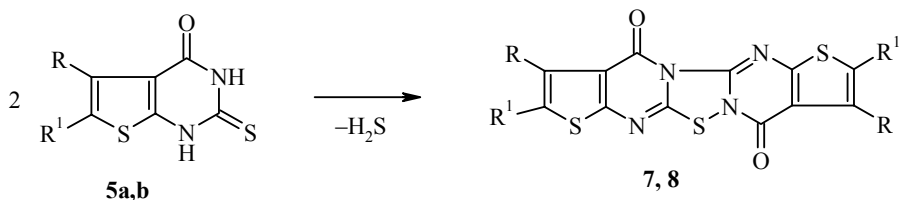
* Сообщение 4 см. [1].

В связи со сказанным выше представлялось интересным выяснить способность к окислительной циклоконденсации гетероаналогов 2-тиоксохиназолин-4-онов, в молекулах которых с пиримидиновым кольцом конденсирован электронодефицитный (пиридиновый) или электроноизбыточный (тиофеновый) гетероцикл. С этой целью мы синтезировали 5,7-диметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**4**), 5,6-диметил- (**5a**) и 5,6-тетраметилен-2-тиоксотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны (**5b**) и изучили их превращения в условиях окислительной циклоконденсации.

Реакции проводили в метаноле в присутствии молекулярного иода при кипячении или в ДМСО в присутствии пятиокси фосфора при комнатной температуре. В тех и других условиях в случае 5,7-диметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**4**) вместо ожидаемого производного 1,2,4-тиадиазола образуется 5,7-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дион (**6**).



Аннелированные тиофеновым кольцом соединения **5a** и **5b** в ДМСО в присутствии пятиокси фосфора с выходами 70–90% превращаются в соответствующие 2,3,9,10-тетраметил-4Н,11Н-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]-бистиено[2,3-*d*]пиримидин-4,11-дион (**7**) и 1,2,3,4,10, 11,12,13-октагидро-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]бисбензо[*b*]тиофено[2,3-*d*]пиримидин-5,14-дион (**8**), строение которых согласуется с данными ИК и масс-спектров, а также результатами элементного анализа.



Можно предположить, что окислительная циклоконденсация аннелированных 2-тиоксопиримидин-4-онов, протекающая в присутствии кислот, включает стадию протонирования пиримидинового цикла, которое необходимо для обеспечения переноса электронной плотности со второго кольца на пиримидиновое. Естественно, наличие электронодонорных заместителей в этом кольце и его электроноизбыточная природа способствуют окислительной циклоконденсации. В случае тioxопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-она **4** конкурируют два направления N-протонирования: по пиридиновому и пиримидиновому циклу. При этом пиридины являются

более сильными основаниями, чем пиримидины [3, 4] и, тем более,

тиоксопиримидин-4-оны. Кроме того, в случае тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**4**) за счет +*I*-эффекта двух метильных групп основность пиридинового фрагмента еще увеличивается. Поэтому протонирование идет по пиридиновому кольцу, вследствие чего электронная плотность на пиримидиновом фрагменте и способность соединения **4** к окислительной циклоконденсации резко снижается.

Таким образом, протекание реакции окислительной циклоконденсации аннелированных 2-тиоксопиримидинов-4 сильно зависит от природы цикла, с которым конденсировано пиримидиновое кольцо. π -Дефицитный гетероцикл препятствует протеканию реакции, а π -избыточный – благоприятствует ей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, масс-спектры – на спектрометрах MX-1303, MX-1321, и MX-1310, спектры ЯМР ^1H – на приборах JNM-4H-100 и Tesla BS-567A (100 МГц), внутренний стандарт TMS или ГМДС. ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254; проявители – пары иода, УФ свет, $\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ (0.5 г + 2 мл + 48 мл). Растворители очищены и абсолютированы по методике [5].

Этиловые эфиры 4,5-дизамещенных-2-аминотиофен-3-карбоновых кислот синтезированы циклизацией этилового эфира циануксусной кислоты с серой и соответствующим кетоном (метилэтилкетон, циклогексанон) [6, 7].

5,7-Диметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-он (4**)** получают по видоизмененной методике [8]. К суспензии 1 г (7 ммоль) 6-амино-2-тиоксопиримидин-4-она [8] в 2.8 мл трифторуксусной кислоты добавляют 0.84 мл (8 ммоль) ацетилацетона. Смесь нагревают на водяной бане в течение 2.5 ч. Охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Перекристаллизовывают из бензола. Выход 1.3 г (90%), т. пл. 292 °С. R_f 0.57 (хлороформ–метанол, 8 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3080, 3150 (ν_{NH}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 $[\text{M}]^+$ (100), 179 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (6), 174 $[\text{M}-\text{SH}]^+$ (14), 148 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (19), 121 $[\text{M}-\text{CO}-\text{NCS}]^+$ (13). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 2.35 (3H, с, 5- CH_3); 2.58 (3H, с, 7- CH_3); 7.30 (1H, с, H-6).

5,6-Диметил-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидин-4-он (5a**)** получают по видоизмененной методике [9] из этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты и роданистого аммония (вместо роданистого калия). Суспензию, состоящую из 20 г (0.1 моль) этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты, 7.6 г (0.1 моль) роданистого аммония и 50 мл *o*-ксилола, нагревают при перемешивании на водяной бане. Через 30 мин по каплям добавляют 15 мл (0.1 моль) концентрированной соляной кислоты. Продолжают реакцию при этой температуре еще 6 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Осадок растворяют в 10% водном растворе гидроксида калия, нерастворимую часть отфильтровывают, маточный раствор нейтрализуют уксусной кислотой, выпавший осадок отделяют, промывают водой, сушат. Выход 15.5 г (73%), т. пл. 313–315 °С (ацетон). R_f 0.45 (ацетон–бензол, 1 : 3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3410 (ν_{NH}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 $[\text{M}]^+$ (100), 179 $[\text{M}-\text{SH}]^+$ (15), 153 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (60). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 2.00 (6H, с, 5- CH_3 , 6- CH_3).

5,6-Тетраметил-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидин-4 (5b**)** получают по методике [9]. Выход 8 г (35%). Т. пл. 288–289 °С (т. пл. 287–289 °С [9]). R_f 0.5 (ацетон–бензол, 1 : 3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 $[\text{M}]^+$ (100), 210 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (20), 179 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (70), 151 $[\text{M}-\text{CO}-\text{HNCS}]^+$ (54). Спектр ЯМР ^1H ($\text{Py}-d_5$), δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (2H, д, $J = 8$, H-5); 1.00–1.70 (4H, м, H-6,7); 2.40 (2H, д, $J = 7$, H-8).

2,3,9,10-Тетраметил-4H,11H-[1,2,4]тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]бистieno[2,3-*d*]пиримидин-4,11-дион (7**)**. А. К раствору 212 мг (1 ммоль) 2-тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она в 3 мл абсолютного метанола при кипячении добавляют 0.25 г (1.5 ммоль) иода. Реакционную смесь кипятят 15 мин, охлаждают, разбавляют водой. Водный раствор кипятят, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из ДМФА, сушат. Выход продукта реакции составляет 117 мг (61%). Т. пл.

245–247 °С. R_f 0.90 (бензол–ацетон, 3 : 2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675–1680 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 388 $[\text{M}]^+$ (100), 360 $[\text{M-CO}]^{++}$ (20), 330 $[\text{M-NCS}]^+$ (30), 316 $[\text{M-SNCO}]^+$ (65). Найдено, %: С 49.30; Н 3.10; N 14.33. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: С 49.47; Н 3.11; N 14.42.

Б. К раствору 212 мг (1 ммоль) 2-тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидинона-4 в 10 мл ДМСО добавляют 200 мг (1.4 ммоль) пятиокси фосфора. Перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют водой, выпадающий осадок отфильтровывают, промывают водой, затем ДМФА, эфиром и сушат при комнатной температуре. Выход 134 мг (70%). Т. пл. 245–247 °С. R_f 0.90 (бензол–ацетон, 3 : 2).

1,2,3,4,10,11,12,13-Октагидро[1,2,4]гиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]бисбензо[*b*]тиофено[2,3-*d*]пиримидин-5,14-дион (8). А. Аналогично описанному выше из 240 мг (1 ммоль) 5,6-тетраметилен-2-тиоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она получают 154 мг (70%) продукта. Т. пл. 262–264 °С. R_f 0.53 (ацетон–бензол, 2 : 3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665–1670 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 440 $[\text{M}]^+$ (100), 412 $[\text{M-CO}]^{++}$ (15), 382 $[\text{M-NCS}]^+$ (15), 362 $[\text{M-SNCO}]^+$ (19). Найдено, %: С 54.40; Н 3.52; N 12.51. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.53; Н 3.66; N 12.72.

Б. Из 240 мг (1 ммоль) 5,6-тетраметилен-2-тиоксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она, 200 мг (1.4 ммоль) пятиокси фосфора в 10 мл ДМСО аналогично описанному выше получают 200 мг (90%) продукта, т. пл. 262–264 °С. R_f 0.53 (ацетон–бензол, 2 : 3).

5,7-Диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дион (6) получают в условиях синтеза соединения **8** (метод Б) из 210 мг (1 ммоль) соединения **4**. Выход 134 мг (70%). Т. пл. 316 °С, что соответствует данным [8]. R_f 0.90 (хлороформ–метанол, 3 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3200 (ν_{NH}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 $[\text{M}]^+$ (100), 174 $[\text{M-OH}]^+$ (4), 163 $[\text{M-CO}]^+$ (12), 148 $[\text{M-HNCO}]^+$ (44), 121 $[\text{M-CO-NCO}]^+$ (54). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 2.39 (3H, с, 7- CH_3); 2.59 (3H, с, 5- CH_3); 7.10 (1H, с, H-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. И. Мукаррамов, Б. А. Ураков, Х. М. Шахидоятов, *XTC*, 616 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 540 (2006)].
2. Х. М. Шахидоятов, Б. А. Ураков, Н. И. Мукаррамов, М. А. Аширматов, В. П. Брусков, *XTC*, 845 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 728 (1996)].
3. S. N. Sawhey, D. W. Boykin, *J. Org. Chem.*, **44**, 1136 (1979).
4. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 129.
5. Г. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке и др., *Органикум. Практикум по органической химии*, пер. с нем., Мир, Москва, 1979, т 2, с. 353.
6. K. Gewald, E. Schinke, H. Boticher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1965).
7. K. Nielsen, E. V. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **32**, 303 (1978).
8. Х. У. Ходжанизов, Дис. кан. хим. наук, Ташкент, 1999.
9. М. Шодиев, Дис. кан. хим. наук, Ташкент, 1993.

Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170
e-mail: mnuriddin@rambler.ru

Поступило 20.02.2004
После доработки 16.05.2007