

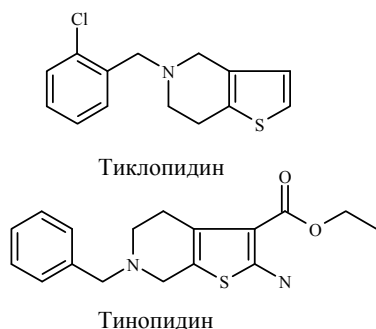
УДК 547.834.2

Գ. Ս. МЕЛИКՅԱՆ, Ա. Ա. ՕՎԱՆՆԻՏՅԱՆ, Լ. Ա. ԱՐԻՏԱԿԵՏՅԱՆ

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 3-N-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ НА БАЗЕ ЭФИРОВ АМИНОТИОФЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан простой и доступный способ получения тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]-пиримидин-4-онов с различными заместителями у атома азота (N 3), основанный на использовании синтетических возможностей новых диметиламинометиленамино производных эфиров α - или β -тиофенкарбонновых кислот, полученных взаимодействием эфиров аминотиофенкарбонновых кислот с диметилацеталем диметилформамида. Циклоконденсацией с первичными алифатическими и алифатическими замещенными аминами получены N-замещенные тиенопиримидин-4-оны с хорошими выходами.

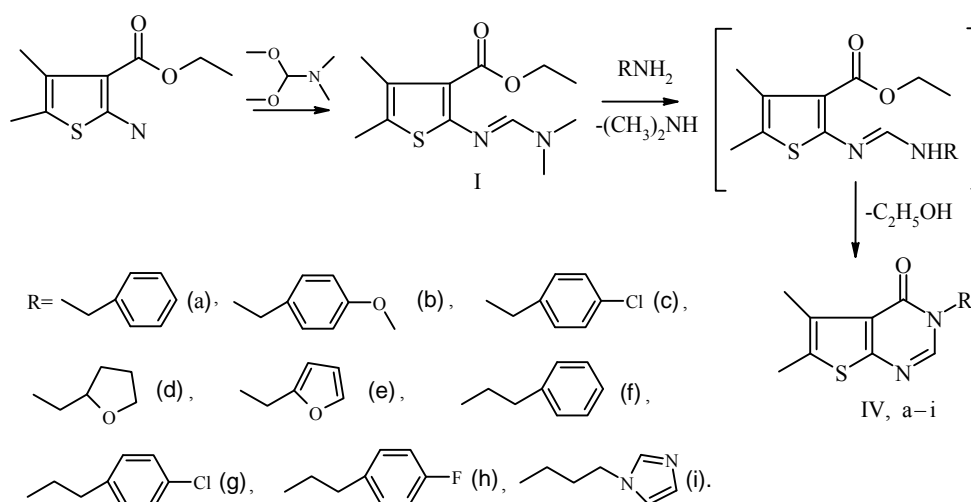
Биологические, бактерицидные и медицинские свойства, проявляемые рядом конденсированных тиофенов, стимулируют обширные исследования в этой области [1]. Некоторые ароматические производные конденсированных тиофенов, в частности тиенопиримидинов, такие как тиклопидин и его производные – тинопидин и клопидогрел – используются с 1998 г. в медицине в качестве тромболитических препаратов для предупреждения и лечения инфаркта миокарда и заболеваний, связанных с атеросклерозом.



По мнению некоторых авторов [2], введение второго атома азота (т.е. создание тиенопиримидинового цикла) и наличие связанного с ним иного цикла способствуют проявлению более выраженных тромболитических свойств. Фенилпроизводные 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов предложены в качестве нестероидных противовоспалительных и жаропонижающих препаратов [3]; гетероциклические производные обладают антипиретической, противогипертензивной, противовоспалительной и др. активностями, являются ингибиторами калиевых каналов [4–10]. Следует отметить, что пиримидиновый цикл присутствует в структурах многих препаратов, применяемых, в частности, при лечении раковых заболеваний, в ветеринарной практике и в агрохимии. Вышесказанное позволяет предположить актуальность нового подхода к синтезу тиенопиримидинов.

Ранее нами был получен патент РА [11] на метод получения ряда производных 3-алкил-5,6-диметил-4-оксотииено[2,3-d]пиримидинов, основанный на использовании синтетических возможностей этилового эфира 2-диметиламинометиленамино-4,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты, отличающийся отсутствием заместителя в положении 2 целевого продукта и широкой возможностью введения заместителя у атома азота в положении 3.

Базовыми объектами настоящей работы были выбраны синтезированные методом Гевальда [12] этиловый эфир 2-амино-4,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты и диэтиловый эфир 5-аминотиофен-2,4-дикарбоновой кислоты, а также метиловый эфир 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты. Кипячение названных аминотиофенов в среде безводного ксилола с 10%-ым мольным избытком диметилацетала диметилформамида (ДМФА/ДМА) в течение 4–5 ч с выходами до 98,7 % привело к образованию искомым кристаллических интермедиатов I–III (см. схемы 1–3), содержащих легко уходящую диметиламинную группу. Попытки получения I–III взаимодействием аминотиофенов с диметилформамидом в условиях кипячения и в присутствии каталитических количеств пиридина или гидроксида натрия не увенчались успехом.



Производные I–III вводили во взаимодействие с алифатическими первичными аминами, в том числе и с ароматическими или гетероциклическими заместителями. Оптимальным явилось кипячение с 3-кратным мольным избытком амина в течение 25–30 ч в среде абсолютного ксилола. Течение реакции контролировалось по выделению газообразного диметиламина. Выход целевых продуктов составлял 40–77%.

В реакции с аминами в данных условиях сложноэфирная группа в β -положении тиофенового цикла неактивна, и механизм реакции представляется как взаимодействие амина с диметиламинометиленаминовой группой с выделением газообразного диметиламина и последующей внутримолекулярной циклизацией с выделением этанола.

Интересно взаимодействие с амином диэтилового эфира 5-(2-диметил-аминометил-амино)-3-метилтиофен-2,4-дикарбоновой кислоты (II):

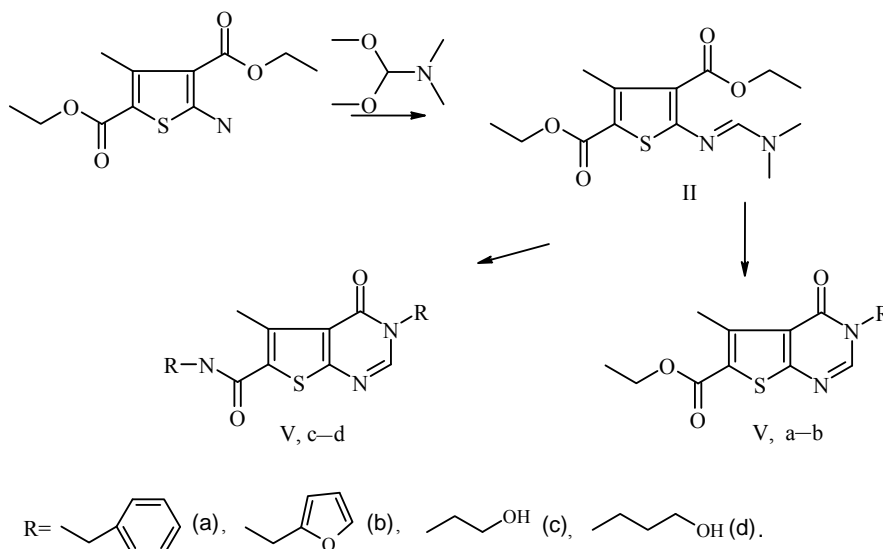


Схема 2.

Наличие в α -положении тиофенового кольца второй сложноэфирной группы позволило предположить взаимодействие с амином по обоим направлениям с получением дизамещенного продукта (V, с и d), что и наблюдалось в случае применения мольного избытка (1:4) амина. Однако при соотношении реагентов 1:3 был выделен только продукт циклизации, содержащий сложноэфирную группу (V, а и b), а при соотношении 1:1,5 скорость реакции была несущественной. Увеличение времени проведения реакции (с 15 ч до 31 ч) положительно влияло на выход конечного продукта.

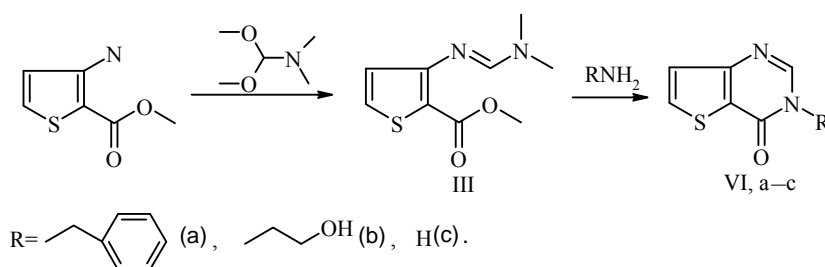


Схема 3.

Принципиальных различий в скоростях реакций и выходах конечных продуктов между взаимодействиями на базе 2-амино-3-этоксикарбонил и 3-амино-2-этоксикарбонил тиофенов не наблюдалось.

Проявление биологической активности химических соединений во многом зависит от их физико-химических параметров. Наличие в структуре алифатической гидроксильной группы может положительно отразиться, в частности, на гидрофильности, для чего нами были осуществлены цикло-

конденсации с этаноламином и пропаноламином, приведшие к получению искомым производных V, с, d и VI, b (см. схемы 2, 3).

N-Незамещенное производное VI, с было получено экзотермическим взаимодействием III с 24%-ым избытком водного аммиака при комнатной температуре с последующим кипячением полученного кристаллического продукта в ксилоле для завершения процесса циклизации.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ^1H снимались на спектрометре Varian Mercury-300 в растворе DMSO-d_6 с внешним стандартом тетраметилсиланом при 303 К. Точки плавления определялись на приборе Kofler. Чистота соединений контролировалась методом ТСХ в системе гексан-эфир (1,5:1) на пластинах Silufol-254 с проявлением УФ-лучами и парами йода.

Этиловый эфир 2-(2-диметиламинометиленамино)-4,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (I), диэтиловый эфир 5-(2-диметиламинометиленамино)-3-метилтиофен-2,4-дикарбоновой кислоты (II), метиловый эфир 3-(2-диметиламинометиленамино)тиофен-2-карбоновой кислоты (III). Смесь 0,04 моль эфира аминотиофенкарбоновой кислоты и 0,044 моль (6,16 мл) ДМФА/ДМА в 48 мл безводного ксилола кипятили в течение 4–5 ч с обратным холодильником. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл диизопропилового эфира. Осевшие кристаллы отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром, высушивали. Физико-химические данные и ПМР-спектры соединений I–III приведены в табл. 1.

Таблица 1

№	Выход, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.
I	81,75	84	1,30 т (3H, $J=7,1$ Гц; CH_2CH_2); 2,10 с (3H, CH_3Ar); 2,21 с (3H, CH_3Ar); 3,00 с (3H, NCH_3); 3,06 с (3H, NCH_3); 4,15 к (2H, $J=7,1$ Гц; CH_2O); 7,51 с (1H, =CH)
II	98,71	88	1,41 т (6H, $J=7,1$ Гц; CH_2CH_2); 2,54 с (3H, CH_3Ar); 3,00 с (3H, NCH_3); 3,07 с (3H, NCH_3); 4,31–4,38 к (4H, $J=7,1$ Гц; CH_2O); 7,52 с (1H, =CH)
III	80,40	94	2,90 с (3H, NCH_3); 3,01 с (3H, NCH_3); 3,87 с (3H, OCH_3); 7,24 д ($J=5,2$ Гц; 1H, =CH); 7,48 с (1H, =CH); 7,79 д ($J=5,2$ Гц; 1H, =CH)

3-Алкил-5,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (IV, a–i), этиловый эфир 3-алкил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (V, a–d) и 3-алкил-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он (VI, a и b). Смесь 0,002 моль соединения I, II или III и 0,006 моль амина в 9 мл безводного ксилола кипятили с обратным холодильником 25–35 ч (3 ч после прекращения выделения диметиламина). Охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл диизопропилового эфира. Осевшие кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром, высушивали.

В случае соединения IV ксилोल удаляли на водяной бане при пониженном давлении, вещество промывали диизопропиловым эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Физико-химические данные и ПМР-спектры полученных соединений приведены в табл. 2.

3H-Тиено[3,2-d]пиримидин-4-он (VI c). К 0,002 моль соединения III в условиях перемешивания добавляли 2,1 мл (0,015 моль) 24% аммиака и оставляли при комнатной температуре на 12 ч. После удаления аммиака при пониженном давлении и нагревании на водяной бане добавляли 5 мл ксилола и кипятили 5 ч. Осевшие кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, высушивали. Физико-химические данные и ПМР-спектры приведены в табл. 2.

Таблица 2

№	R	Выход, %	T _{пл} , °C	ЯМР ¹ H (300 МГц, DMSO-d ₆) δ, м.д.
IV, a		34,00	134	2,38 с (3H, CH ₃); 2,44 с (3H, CH ₃); 5,16 с (2H, CH ₂); 7,21–7,40 м (5H, C ₆ H ₅); 8,29 с (1H, N=CHN)
IV, b		66,67	176	2,38 с (3H, CH ₃); 2,44 с (3H, CH ₃); 3,76 с (3H, OCH ₃); 5,07 с (2H, CH ₂); 6,81 м (2H, C ₆ H ₄); 7,34 м (2H, C ₆ H ₄); 8,27 с (1H, N=CHN)
IV, c		59,82	169	2,38 с (3H, CH ₃); 2,43 с (3H, CH ₃); 5,13 с (2H, CH ₂); 7,29 м (2H, C ₆ H ₄); 7,42 м (2H, C ₆ H ₄); 8,35 с (1H, N=CHN)
IV, d		54,4	100	2,38 с (3H, CH ₃); 2,43 с (3H, CH ₃); 5,16 с (2H, CH ₂); 6,33 дд (J=3,2; 1,9 Гц; 1H, H(4)фур.); 6,41 д (J=3,2 Гц; 1H, H(3)фур.); 7,42 д (J=1,9 Гц; 1H, H(5)фур.); 8,20 с (1H, N=CHN)
IV, e		43,86	95	1,62 м (1H); 1,85–1,95 м (2H); 2,04 м (1H, CH ₂ CH ₂ , C ₄ H ₇ O); 2,38 с (3H, CH ₃); 2,43 с (3H, CH ₃); 3,69 дт (J ₁ =8,5; 6,7 Гц, 1H); 3,77–3,88 м (2H); 4,11 кд (J ₁ =7,1; 3,2 Гц, 1H); 4,20 дд (J ₁ =13,3; 3,2 Гц, 1H NCH ₂ , OCH ₂ , OCH); 8,02 с (1H, =CHN)
IV, f		37,38	127	2,39 с (3H, CH ₃); 2,47 с (3H, CH ₃); 3,01 м (2H, CH ₂ Ph); 4,15 м (2H, NCH ₂); 7,16–7,30 м (5H, C ₆ H ₅); 7,87 с (1H, N=CHN)
IV, g		65,10	140	2,40 с (3H, CH ₃); 2,46 с (3H, CH ₃); 3,00 м (2H, CH ₂ Ar); 4,14 м (2H, NCH ₂); 7,25 м (2H, C ₆ H ₄); 7,97 с (1H, N=CHN)
IV, h		51,07	147	2,40 с (3H, CH ₃); 2,46 с (3H, CH ₃); 3,00 м (2H, CH ₂ Ar); 4,14 м (2H, NCH ₂); 6,98 м (2H, Ar); 7,24 м (2H, C ₆ H ₄); 7,93 с (1H, N=CHN)
IV, i		14,27	75	2,22 м (2H, CH ₂); 2,39 с (3H, CH ₃); 2,43 с (3H, CH ₃); 3,98 т (J=7,1 Гц, 2H, NCH ₂); 4,07 т (J=7,2 Гц, 2H, NCH ₂); 6,83 т (J=1,1 Гц, 1H, =CH, C ₃ H ₃ N ₂); 7,04 т (J=1,3 Гц, 1H, =CH, C ₃ H ₃ N ₂); 7,52 т (J=1,1 Гц, 1H, =CH, C ₃ H ₃ N ₂); 8,13 с (1H, =CHN)
V, a		33,26	127	1,39 т (J=7,1 Гц, 3H, CH ₃ CH ₂); 2,87 с (3H, CH ₃ (Ar)); 4,32 к (J=7,1 Гц, 2H, OCH ₂); 5,18 с (2H, NCH ₂); 7,25–7,35 м (3H, C ₆ H ₅); 7,41 м (2H, C ₆ H ₅); 8,56 с (1H, N=CHN)
V, b		50,8	132	1,39 т (J=7,1 Гц, 3H, CH ₃ CH ₂); 2,86 с (3H, CH ₃ (Ar)); 4,32 к (J=7,1 Гц, 2H, OCH ₂); 5,20 с (2H, NCH ₂); 6,34 дд (J=3,2; 1,9 Гц; 1H, H(4)фур.); 6,45 д (J=3,2 Гц; 1H, H(3)фур.); 7,43 д (J=1,9 Гц; 1H, H(5)фур.); 8,44 с (1H, N=CHN)
V, c		49,16	152	2,75 с (3H, CH ₃); 3,36 к (J=5,6 Гц; 2H, CH ₂ OH); 3,56 м (2H, NCH ₂ CH ₂ OH); 4,02 т (J=7,2 Гц, 2H, NCH ₂); 4,43 ш (1H, OH); 4,71 т (J=5,6 Гц, 1H, OH); 7,67 т (J=5,6 Гц, 1H, NH); 8,17 с (1H, N=CHN)
V, d		20,61	144	1,71 квн (J=6,2 Гц; 2H, CH ₂); 1,87 квн (J=6,2 Гц; 2H, CH ₂); 2,74 с (3H, CH ₃); 3,38 к (J=6,2 Гц; 2H, CH ₂); 3,47 т (J=5,6 Гц; 2H, CH ₂); 3,55 т (J=5,8 Гц; 2H, CH ₂); 4,06 т (J=6,7 Гц, 2H, NCH ₂); 4,26 ш (1H, OH); 4,33 ш (1H, OH); 7,81 т (J=5,6 Гц, 1H, NH); 8,25 с (1H, N=CHN)
VI, a		15	105	5,23 с (2H, CH ₂); 7,22–7,34 м (3H, C ₆ H ₅); 7,27 д (J=5,2 Гц; 1H, SCH=CH); 8,44 с (1H, N=CHN) SCH =CH); 7,38–7,42 м (2H, C ₆ H ₅); 7,92 д (J=5,2 Гц; 1H, SCH=CH); 8,44 с (1H, N=CHN)
VI, b		71,65	177	3,70 ш (2H, OCH ₂); 4,07 м (2H, NCH ₂); 4,71 ш (1H, OH); 7,27 д (J=5,2 Гц; 1H, =CH); 7,89 д (J=5,2 Гц; 1H, =CH); 8,18 с (1H, N=CHN)
VI, c	H	56,83	215	7,27 д (J=5,2 Гц; 1H, =CH); 7,87 д (J=5,2 Гц; 1H, =CH); 7,94 с (1H, N=CHN); 12,30 ш (1H, NH)

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ibrahim Y.A., Elwahi A.H.** Advances in Heterocyclic Chem., 1996, v. 65, p. 235.
2. **Dupin J.P., Gryglewski R.J., Gravier D., Hou G., Casadebaig F., Swies J., Chlopicki S.** Jour. of Physiology and Pharmacology, 2002, v. 53, № 4, p. 625.
3. **Santaga A., Granata G., Santaga M., Cutuli V., Mangano N.G., Caruso A.** Arzneimittel-Forschung, ISSN 0004-4172, CODEN ARZNAD, 2002, v. 52, № 6, p. 448.
4. **Hossain M.J., Bhuiyan H.M.M.** J. Sci. Res., 2009, v. 1, № 2, p. 317.
5. **Pathak U.S., Singh S., Padh J.** Indian J. of Chemistry, 1991, v. 30 B, p. 618.
6. **Sugiyama M., Sakamoto T., Tabata K., Endo K., Ito K., Kobayashi M., Fukumi H.** Chem. Pharm. Bull., 1989, v. 37, № 8, p. 2122.
7. **Khattab A.E. and Zahran M.A.** Synth. com., 2006, v. 36, p. 2751.
8. **Dallavalle S., Pizano S.** Eur. Pat № 20040719039, 12.17.2008.
9. **Kaplan J., George P.** US Pat № 4460592, 2008.
10. **Kathikeyan M.S., Holla B.S.** Monatshefte fur Chemie/Chemistry Monthly, 2008, v. 139, p. 691.
11. **Меликян Г.С., Ованнисян А.А., Аветисян А.А.** Патент РА №1469 А2, 06.07.2004.
12. **Gewald K., Schinke E., Bottcher H.** Chem. Ber., 1966, v. 99, p. 94.

Գ. Ս. ՄԵԼԻԿՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԱՐԻՍՏԱԿԵՍՅԱՆ

ԱՄԻՆՈԹԻՈՖԵՆԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ 3-N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԹԻԵՆԱՊԻՐԻՄԻԴԻՆ-4-ՈՆԵՐԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ՆՈՐ ՄՈՏԵՑՈՒՄ

Ամփոփում

Մշակված է N-3 ազոտի ատոմի մոտ տարբեր օգնությամբ թիենա[2,3-d]- և թիենա[3,2-d]-պիրիմիդին-4-ոների ստացման պարզ և մատչելի եղանակ, որը հիմնված է թիոֆենկարբոնաթթուների էսթերների նոր α' կամ β' դիմերիլամին-մերիլենամի նոր ածանցյալների սինթետիկ հնարավորությունների վրա: Այդ ածանցյալները ստացվել են ամինաթիոֆենկարբոնաթթուների էսթերների և դիմերիլֆորմամիդի դիմերիլացետալի փոխազդեցությունից: Ցիկլոկոնդենսումից առաջնային ալիֆատիկ և ալիֆատիկ տեղակալված ամինների հետ առաջանում են նպատակային N-տեղակալված թիենապիրիմիդին-4-ոներ բարձր ելքերով:

G. S. MELIKYAN, A. A. HOVHANNISYAN, L. A. ARISTAKESYAN

A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 3-N-SUBSTITUTED THIENOPYRIMIDINE-4-ONES ON THE BASE OF ETHYL AMINOTHIOPHENECARBOXILATES

Summary

A simple and handy method for obtaining variable 3-N-substituted thieno[2,3-d] and thieno[3,2-d] pyrimidin-4-ones has been developed. The reaction of α - and β -amino ethyl thiophenecarboxilates with dimethylformamide dimethyl acetal forms the corresponding new dimethylaminomethyleneamino derivatives. Above mentioned derivatives when condensed with several aliphatic and aliphatic substituted primary amines form the targeted new 3-N-substituted thienopyrimidin-4-ones with high yields.