

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

КОЛОМЄЙЦЕВ ДМИТРО ОЛЕГОВИЧ



УДК 547.735.873

ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Марков Віктор Іванович
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро
професор кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Александрова Катерина Вячеславівна
«Запорізький державний медичний університет»,
завідувач кафедри біологічної хімії.

доктор хімічних наук, доцент
Циганков Олександр Валерійович
Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»,
завідувач кафедри органічної хімії, біохімії та мікробіології.

Захист відбудеться «06» квітня 2017 р. 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розіслано «1» березня 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження: Одним з найбільш перспективних підходів до створення нових лікарських засобів є синтез молекул близьких за структурою до тих природних речовин, що відіграють ключову роль у певних біохімічних процесах. Це значною мірою відноситься до різноманітних конденсованих гетероциклічних систем із ядром піримідину. Незважаючи на те, що хімію конденсованих піримідинів вивчають багато років, інтенсивність дослідження властивостей відомих та пошук методів синтезу нових сполук цього класу лише зростає. На сьогодні відома значна кількість піримідинів, анелюваних різноманітними гетероциклами. Серед них особливо виділяються тієно[2,3-d]піримідини як вихідні сполуки для комбінаторного синтезу бібліотек речовин. З одного боку, за участю тієно[2,3-d]піримідинів відомо багато реакцій, у тому числі і багатокомпонентних, які дозволяють синтезувати речовини поліфункціонального характеру, що вкрай важливо для комбінаторної хімії через велику кількість точок варіації. Багато із синтезованих тієно[2,3-d]піримідинів активно досліджуються через високу біологічну активність. Але існує проблема, що не всі синтетичні методики є адаптованими до потреб комбінаторного синтезу. Тому встановлення таких умов синтезу, які б дозволяли залучати різноманітні субстрати та мінімізувати вплив характеру замісників на проходження реакцій, проводити реакції у м'яких умовах за короткий час з високим виходом і бажано без виділення проміжних інтермедіатів є важливим завданням органічного синтезу.

Враховуючи наведене і практичну значимість тієно[2,3-d]піримідинів, розробка методів їх синтезу, встановлення нових напрямків реакцій їх подальшого анелювання взаємодією з різними електрофільними реагентами, а також дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук є актуальною задачею сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконуються згідно планів Міністерства освіти і науки України за держбюджетною темою “Нові синтетичні методи дизайну нітроген- та сульфурвмісних біологічно-активних сполук” (№ держреєстрації 0115U003159).

Мета і задачі дослідження: Метою роботи є розробка нових ефективних методів одержання анелюваних нітрогенвмісних гетероциклічних систем на основі похідних тієно[2,3-d]піримідинів, дослідження властивостей, а також з'ясування перспектив їх використання.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- розробити ефективні методики синтезу тієно(селено)похідних тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів, модифікувати їх за допомогою реакції алкілування та провести пошук областей їх практичного використання;
- встановити основні напрямки алкілування тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів та їх сульфур- і селенопохідних, обґрунтувати їх;
- дослідити взаємодію похідних 4-хлортієно[2,3-d]піримідину з амінокислотами та гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з

електрофільними реагентами (2,4-дикетоестерами, етилпіруватом, ацетилендикарбоновим естером і іншими реагентами);

– дослідити вплив замісників у молекулах 2,4-діоксобутаноатів на селективність внутрішньомолекулярної рециклізації;

– встановити будову синтезованих сполук.

Об'єкт дослідження: похідні тієно[2,3-d]піримідинів, анельовані похідні 1,2,4-триазинів, рециклізації, подібні перегрупуванню Дімрота.

Предмет дослідження: реакції синтезу та трансформації тієно[2,3-d]піримідинів з утворенням нових анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем і їх подальші перетворення.

Методи дослідження: Для досягнення поставленої мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- ^1H , ^{13}C , мас-спектрометрія та квантово-хімічні розрахунки (метод DFT в базисному наборі атомних функцій def2-TZVPP за допомогою програмного комплексу PC GAMESS 7.0)

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації вперше:

– одержано низку гетероциклічних систем: тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів, бензотієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідинів, бензотієно[2,3:4,5]піримідо[6,1-b]хіназолінів.

– встановлено, що алкілування тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів завжди відбувається по атому N^3 піримідинового кільця внаслідок утворення найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3H)-тіонів та 4(3H)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфору чи Селену;

– у результаті селективної гетероциклізації гідразиногодро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів заміщеними 2,4-діоксобутаноатами отримано циклопента(гекса)[4,5]тієно[2,3:4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазини. Показано можливість використання даної реакції з широким набором замісників та нове застосування етилових естерів ацилпіровиноградних кислот в органічному синтезі;

– встановлено, що взаємодія гідразиногодро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з ангідридами дикарбонових кислот не приводить до перегрупування циклу. В реакції з малеїновим ангідридом одержано похідні 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c][1,2,4]триазин-4-іл)оцтової кислоти, а при взаємодії із похідними фталевого ангідриду – 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діони;

– запропоновано та обґрунтовано механізм синтезу перспективних похідних 1,2,4-триазинів та 1,2,4-триазолів з вихідних гідразиногодро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів у кислому середовищі. У запропонованому механізмі ключовою стадією є розкриття протонованого піримідинового циклу внаслідок взаємодії $\text{pN}^1 \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}(3)}$, якій сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома N^1 і σ -зв'язку C-N^3 , так і висока нуклеофільність атома N^1 ;

Практичне значення отриманих результатів:

– розроблено препаративні методики синтезу ряду практично корисних гетероциклічних систем, які містять у своєму складі піразольний, триазольний або триазиновий фрагменти разом з тієнопіримідиновим. При проведенні мікробіологічних досліджень знайдено сполуки, які проявляють бактерицидні властивості проти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Mycobacterium Luteum* і фунгістатичну активність проти *Aspergillus Nige*. Серед одержаних продуктів відібрано сполуки для тестування антимікробної активності на клітинах.

Особистий вклад автора полягає у пошуку, аналізі та систематизації літературних даних, проведенні експериментів з синтезу більшості вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій і оптимізації умов взаємодій, ідентифікації отриманих сполук, участі в обговоренні та узагальненні одержаних результатів, написанні публікацій, дисертації і автореферату.

Поставлення цілей, обговорення експериментальних результатів та їх інтерпретація, а також формулювання основних теоретичних положень і висновків виконано спільно із науковим керівником проф., д.х.н. Марковим В. І.

Автор висловлює щиру подяку к. фарм. н., доценту Астахіній В. О. та к.х.н., асистенту Варениченко С. А. за допомогу у проведенні окремих експериментів та обговоренні їх результатів, а також д. фарм. н., професору Коваленко С. І. (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя) за надання вихідних реагентів для дослідження. Квантово-хімічні розрахунки виконані к.х.н., асистентом Куцик-Савченко Н. В., мас-спектрометричні дослідження проведено к.х.н. Мазепою О. В. (Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАНУ, м. Одеса). Рентгеноструктурний аналіз виконано к.х.н. Шишкіною С. В. («Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків).

Апробації результатів дисертації. Результати роботи представлені на міжнародних і національних конференціях: XXI Journées Jeunes Chercheurs (Montpellier, 2014); 22nd Young Research Fellows Meeting (Paris, 2015); VII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2015); Всеукраїнській студентській науковій конференції з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015); VIII Всеукраїнській конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2016); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2016); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016);

Публікації. Результати дисертації опубліковано у 12 наукових працях, в тому числі у 2 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних, у 3 статтях у журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України і 7 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (86 найменувань), містить 15 таблиць та 13 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 136 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

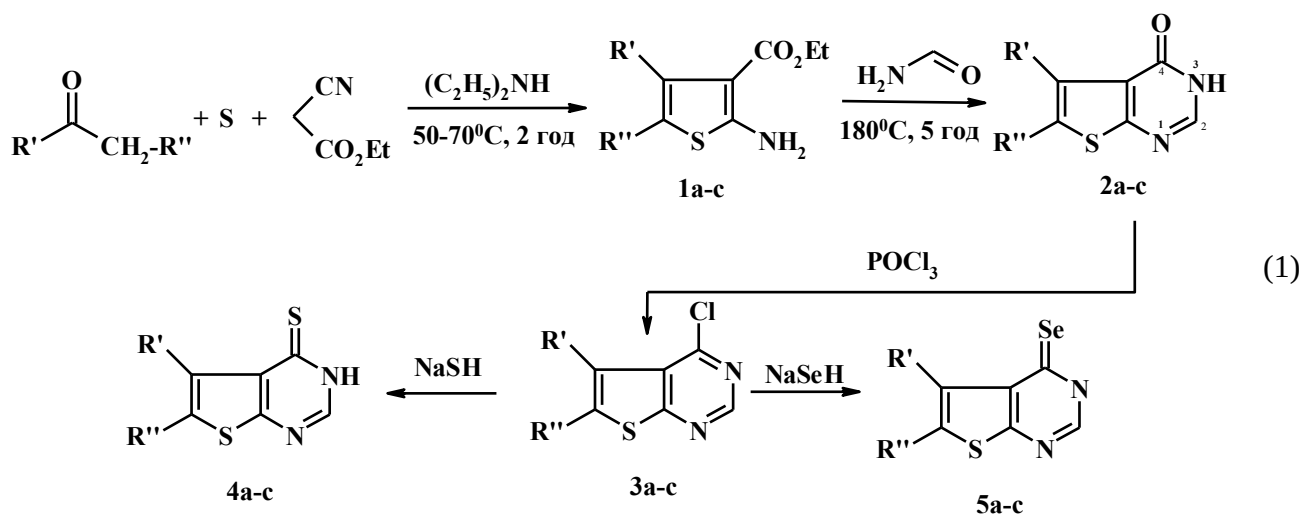
У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів.

Перший розділ присвячено аналізу літературних даних з методів синтезу та властивостей тієно[2,3-d]піримідинів. Детально розглянуто хімічні модифікації кожного з гетероциклічних фрагментів тієнопіримідинів, що приводить до утворення нових важливих поліконденсованих гетероциклічних систем на основі піримідину. Приділено увагу отриманню різноманітних конденсованих тієнопіримідинів, зокрема похідних нових гетероциклічних систем, які важко синтезувати іншими методами, із використанням доміно-реакцій, які є важливим інструментом у молекулярному дизайні тієнопіримідинів.

Другий розділ присвячено одному з найпоширеніших методів функціоналізації (введення біологічно-активних функціональних груп) – алкілуванню похідних тієно[2,3-d]піримідинів.

Метою роботи було вирішення проблеми розширення спектру тіо(селено)похідних тієно[2,3-d]піримідинів за допомогою реакції алкілування та аналіз впливу синтезованих продуктів на біологічну активність. Присутність різних гетероатомів, наприклад, O, S, Se в 4-му положенні тієно[2,3-d]піримідинів створює можливість алкілування за трьома реакційноздатними центрами – двом атомам Нітрогену піримідинового кільця та екзоциклічному атому Оксигену (Сульфуру, Селену) в залежності від типу алкілюючого агента.

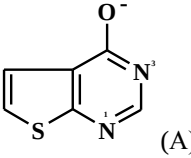
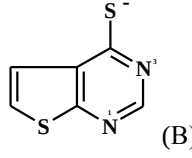
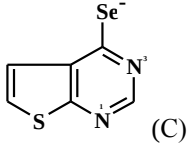
Похідні етилового естеру 2-амінотіофен-3-карбонової кислоти отримують взаємодією відповідних кетонів із ціаноцтовим естером, елементарною сіркою та диетиламіном за температури 50-70°C на протязі 2-х годин. При їх подальшому кип'ятінні у формаїді впродовж 5-ти годин за температури 180°C утворюються тієно[2,3-d]піримідини-4(3H)-они **2a-c**, з яких через відповідні 4-хлорпохідні **3a-c** синтезовані сульфур-(4a-c) та селєнвмісні сполуки **5a-c** (схема 1).



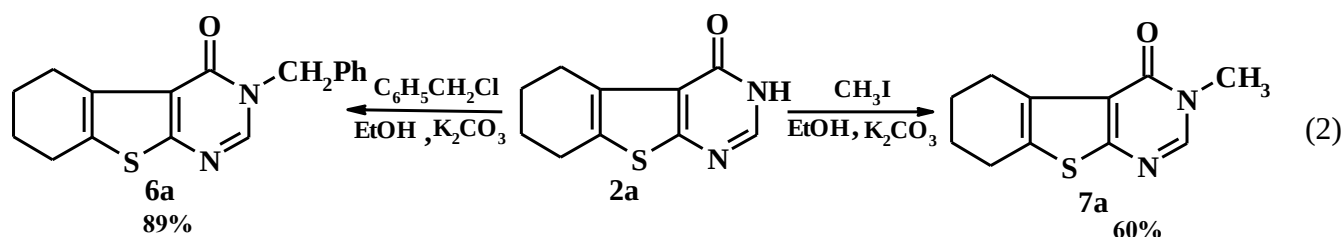
де: **a** - R',R'' = (CH₂)₄; **b** - R',R'' = (CH₂)₃; **c** - R'=R'' = CH₃

З метою визначення основних напрямків алкілювання галоїдними алкілами тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону та його сульфур- та селенопохідних, яке проводилось в лужному середовищі, нами попередньо здійснені квантово-хімічні розрахунки відповідних проміжних аніонів А-С (табл. 1). Встановлено, що згідно розподілу електронних зарядів на атомах N¹ та N³ піримідинового кільця та гетероатомах O, S та Se алкілювання за механізмом S_N1 при зарядовому контролі реакції повинно було б відбуватися з дещо більшою вірогідністю по атому Оксигену аніону піримідин-4-ону та по атомам Нітрогену в випадку Сульфур- та Селенопохідних, про що свідчать більші значення негативних зарядів на відповідних атомах. В той же час, алкілювання за механізмом S_N2 при орбітальному контролі реакції в випадку аніону піримідин-4-ону переважно відбувалось би по атому Нітрогену N¹, тоді як в сульфур- та селенопохідних – відповідно по атомам Сульфуру та Селену, на що вказують значно більші значення енергій неподілених електронних пар (НЕП) цих атомів порівняно з атомами Нітрогену N¹ та N³.

Таблиця 1. Данні квантово-хімічних розрахунків аніонів А-С.

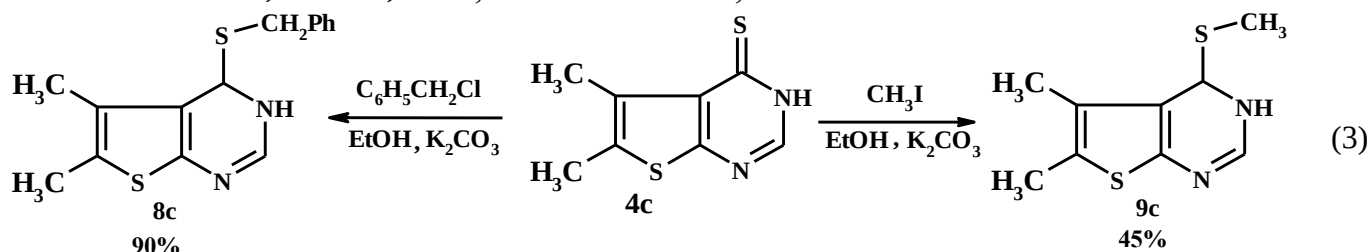
	Атом	 (A)	 (B)	 (C)
Заряд на атомі, e	N ¹	-0.566	-0.533	-0.521
	N ³	-0.568	-0.513	-0.513
	O(S, Se)	-0.676	-0.368	-0.391
Енергія НЕП, кДж/моль	N ¹	-82.86	-591.87	-609.93
	N ³	-483.98	-494.83	-505.30
	O(S, Se)	-181.8	-79.74	-73.7

Однак при взаємодії тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону з бензилхлоридом та метилйодидом (моделювання реакцій за механізмами S_N1 та S_N2, відповідно) нами отримані лише продукти алкілювання по атому Нітрогену N³ (схема 2), про що свідчить присутність в ІЧ спектрах цих сполук полос поглинання амідної карбонільної групи при 1681 см⁻¹.



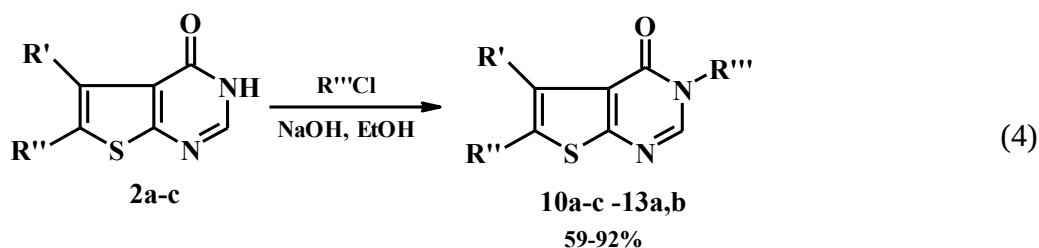
В той же час, в аналогічних реакціях з тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-тіоном у повній відповідності з даними розрахунків алкілювання відбувається виключно по атому Сульфору (схема 3).

З метою з'ясування причин протиріччя експериментальних та розрахункових даних по алкілюванню тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-ону нами додатково розраховано загальні внутрішні енергії N¹-, N³- та О-метильованих похідних, які відповідно становлять -853,486705, -853,5021712 та -853,4842991 а.о.



З даних квантово-хімічних розрахунків слідує, що найбільш термодинамічно вигідною сполукою є продукт метилування по атому N³, енергія якого на 56,4 кДж/моль менша від енергії О-метильованого похідного та на 46,9 кДж/моль – від енергії N¹-метильованого похідного. Вірогідно, процес алкілювання відбувається в умовах термодинамічного контролю реакції, що і зумовлює виключне утворення найбільш термодинамічно стійкої сполуки – 3-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-ону.

При введенні біологічно-активних функціональних груп до тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів **2a-c** нами зафіксовано виключне алкілювання за атомом Нітрогену N³ (схема 4).

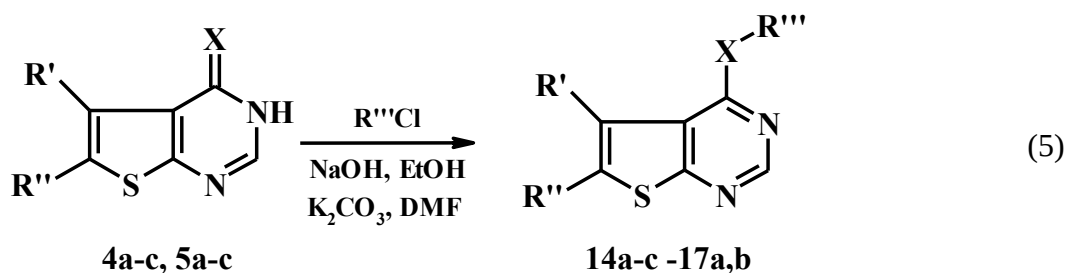


де: **a** - R',R'' = (CH₂)₄; **b** - R',R'' = (CH₂)₃; **c** - R',R'' = CH₃;

10 - R''' = CH₂CO₂C₂H₅; **11** - R''' = CH₂CONHSO₂C₆H₄Cl-4; **12** - R''' = (5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил; **13** - R''' = CH₂NHCOPh.

Таким чином, можна вважати, що незалежно від природи алкілюючого реагенту в реакціях з тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онами завжди утворюється найбільш термодинамічно стійкий продукт.

При нагріванні сульфур- та селенохідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів **4a-c** і **5a-c** з алкілюючими реагентами у етиловому спирті в присутності NaOH у повній відповідності з даними розрахунків нами отриманні лише продукти S(Se)-алкілювання **14a-c-17a,b** (схема 5).



де: **14a** - R',R'' = (CH₂)₄, R''' = CH₂CO₂C₂H₅, X=S (57%); **14b** - R',R'' = (CH₂)₃, R''' = CH₂CO₂C₂H₅, X=S (72%); **14c** - R',R'' = CH₃, R''' = CH₂CO₂C₂H₅, X=S (65%); **15a** - R',R'' = (CH₂)₄, R''' = CH₂CONHSO₂C₆H₄Cl-4, X=S (77%); **16a** - R',R'' = (CH₂)₄, R''' = (5-*iso*-пропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил, X=S (69%); **16b** - R',R'' = (CH₂)₃, R''' = (5-*iso*-пропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил, X=S (83%); **16c** - R',R'' = CH₃, R''' = (5-*iso*-пропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил, X=S (75%); **17a** - R',R'' = (CH₂)₄, X=Se; R''' = CH₂CONHSO₂C₆H₄Cl-4 (68%); **17b** - R',R'' = (CH₂)₄, X=Se, R''' = (5-*iso*-пропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил (52%).

Будову отриманих продуктів встановлено за допомогою даних ЯМР ¹H, мас-спектрів і елементного аналізу.

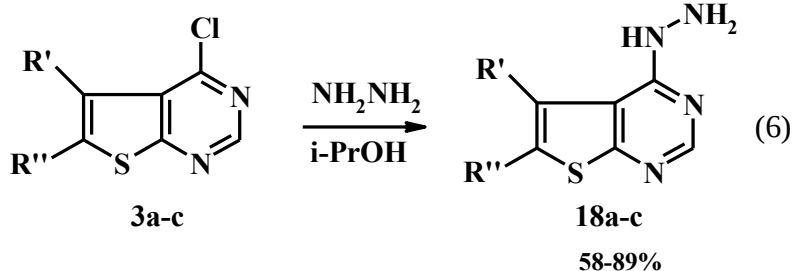
В цілому, наведені дані свідчать, що алкілювання тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2a-c** відбувається по атому Нітрогену N³, тоді як тіо(селен)похідних **4a-c** та **5a-c** по атому Сульфуру(Селену).

Усі синтезовані продукти були протестовані на наявність антимікробної і фунгіцидної активності. Найкращі фунгістатичні показники проти цвільового грибу *Aspergillus Niger* встановлені для продуктів **5a** та **14a**. Діаметр затримки росту культур для продукту **5a** становить 22.0 та 12.0 мм при концентрації 0.5 та 0.1 %, відповідно. Мінімальна бактеріостатична концентрація для продуктів (МБСК) **5a** та **14a** становить 31.2 мкг/мл.

Згідно методу серійних розбавлень активність проти *Staphylococcus aureus* найбільш характерна для сполук **15a** та **16a** в концентрації 31.2 мкг/мл. *Escherichia coli* виявилась практично нечутливою до майже всіх синтезованих сполук, окрім сполуки **5c** (МБСК = 500.0 мкг/мл). Сполуки **14c** та **15a** проявили антибактеріальну активність против *Mycobacterium Luteum* (Мінімальна бактерицидна концентрація = 31.2 мкг/мл).

Третій розділ Одним з найпоширеніших методів синтезу багатьох конденсованих сполук є прийом [4+2] циклізації, коли до функціоналізованої циклічної молекули добудовують додаткові атоми Карбону за схемою NNCN + CC.

З метою дослідження подальших гетероциклізацій тієно[2,3-*d*]піримідинів, які використовувались в якості поліфункціональних синтонів, нами були синтезовані модельні сполуки **18a-c** (схема 6) шляхом взаємодії 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідинів **3a-c** з гідразин-гідратом. Сполука **18a** відома з літератури, однак наведенні дані її ЯМР ¹H спектру та елементного аналізу не змогли підтвердити чи спростувати, у якій таутомерній формі – гідразонній чи енгідразинній - вона знаходиться.



де: **a** - R',R'' = (CH₂)₄; **b** - R',R'' = (CH₂)₃; **c** - R' = R'' = CH₃

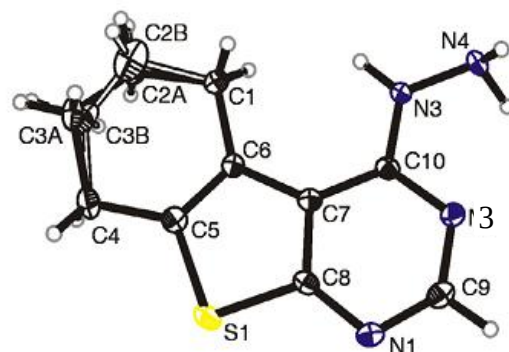
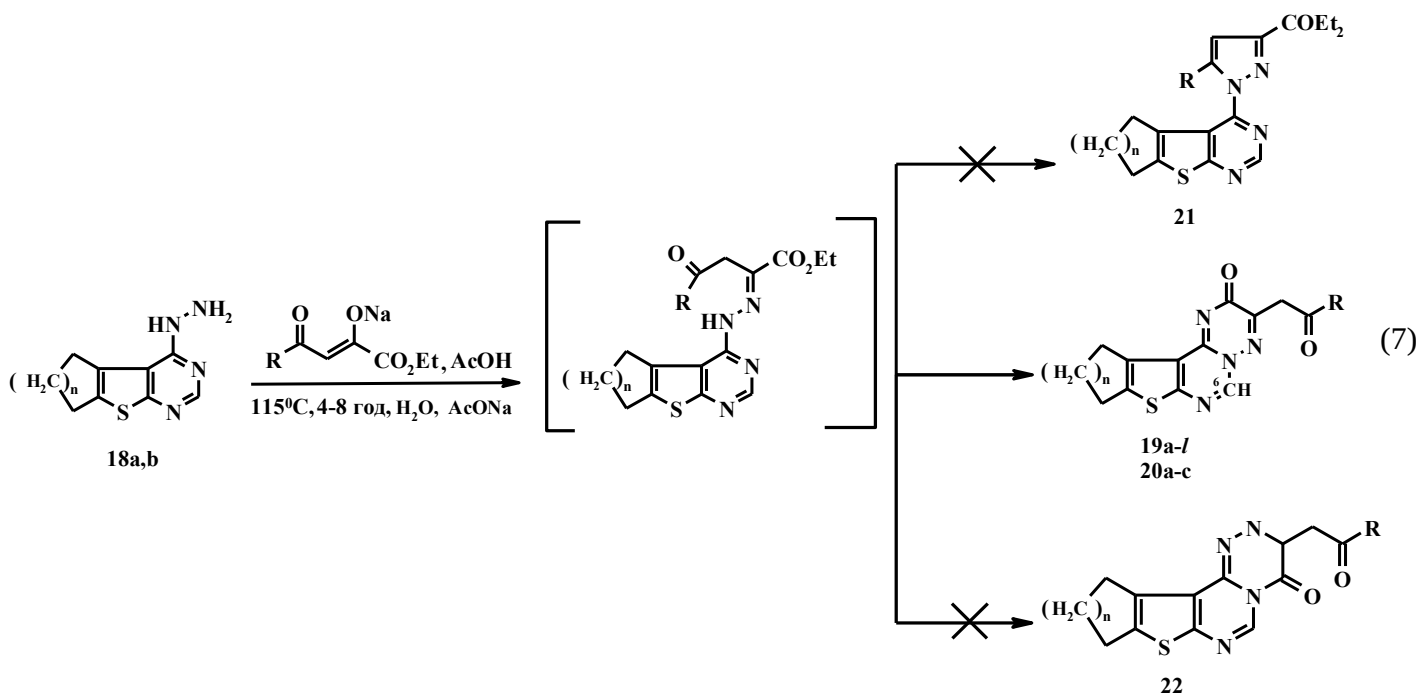


Рис.1. Молекулярна будова сполуки **18a** за даними РСА

Рентгеноструктурний аналіз сполуки **18a** (рис.1) дозволив вперше встановити, що вона, як і сполуки **18b,c**, являє собою 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]тієно[2,3-d]піримидин.

Нами досліджено взаємодію 4-гідразиногідро-[1]-бензотієно-[2,3-d]-піримідинів **18a,b** з натрієвими солями єнольних форм 2,4-дикетоестерів в оцтовій кислоті. В результаті цієї реакції апіорі можливо було б очікувати як формування піразольного циклу **21**, так і конденсованого триазинового циклу **22**, однак з достатньо високими виходами (56-95%) утворюються лише похідні піримідотриазинів **19a-l** та **20a-c** (схема 7).



19: n=2; a – R = 4-ClC₆H₄ (89%); **b** – R = 4-BrC₆H₄ (85%); **c** – 2,4-F₂C₆H₃ (91%); **d** – C₆H₄OCH₃ (56%); **e** – R = 2-фурил (86%); **f** – R = Py (83%); **g** – R = 4-NCC₆H₄ (78%); **h** – R = 4-CF₃C₆H₄ (70%); **i** – R = 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл (95%); **j** – R = 2-тієніл (93%); **k** – R = 4-FC₆H₄ (76%); **l** – R = 4-CH₃O (80%);

20: n = 1; a – R = 4-NCC₆H₄ (67%); **b** – R = бензотієн-2-іл (94%); **c** – R = 4- O₂NC₆H₄ (65%)

Найбільш вірогідний механізм утворення раніше невідомих триазинів **19a-l**, **20a-c**, наведений на схемі (8), включає в себе попереднє протонування атома Нітрогену N¹, що приводить до дестабілізації триазинового циклу з наступним його

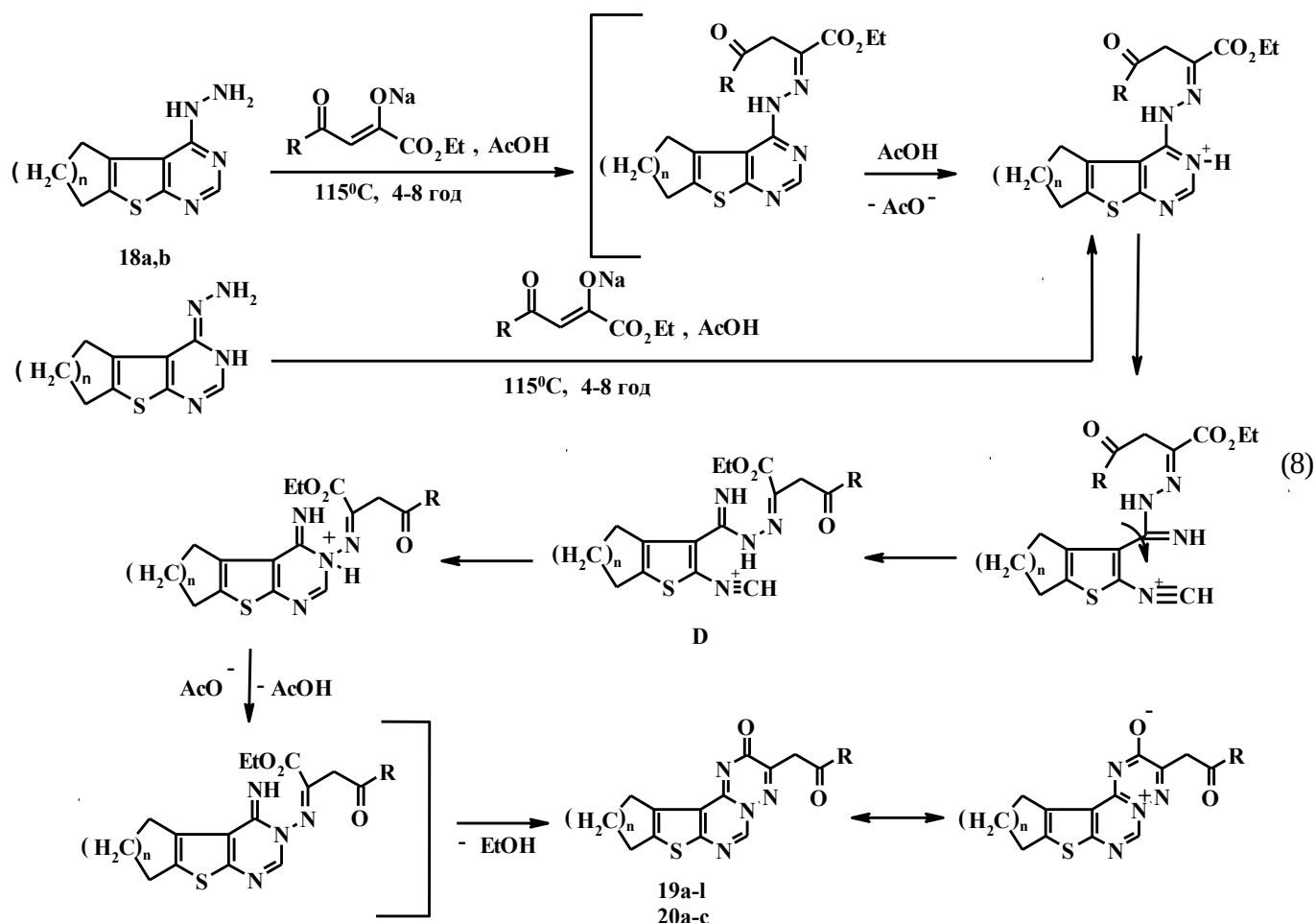
розкриттям і подальшою рециклізацією до продуктів, аналогічних продуктам перегрупування Дімрота.

На користь реалізації даної схеми вказують наступні факти:

- Достатньо висока основність атомів Нітрогену піримідинового кільця, яка підсилюється можливістю спряження з ними амінного атома Нітрогену гідразонової групи, що забезпечує можливість протонування атомів Нітрогену піримідинового кільця.

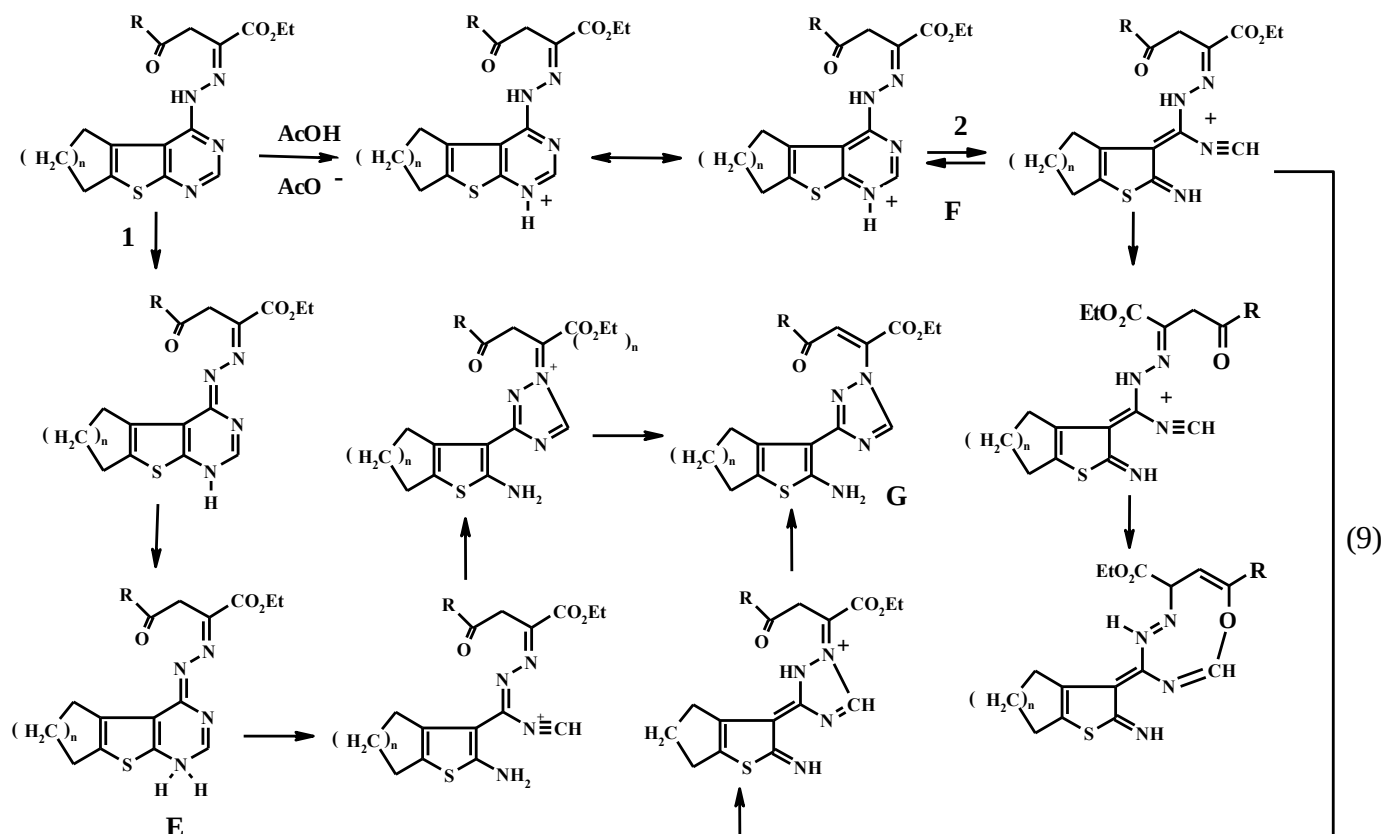
- Наявність рушійної сили для розкриття протонованого піримідинового кільця внаслідок ефективної взаємодії $nN^1 \rightarrow \sigma^*_{C2-N3}$, чому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома N^1 і σ -зв'язку C^2-N^3 , що забезпечує оптимальне перекривання взаємодіючих орбіталей, так і висока нуклеофільність атому N^1 (енергія НЕП цього атому має найбільшу енергію в піримідиновому кільці).

- В проміжному катіоні **D** забезпечується можливість атаки високоелектрофільної групи $-N^+\equiv CH$ аміним атомом гідразону після розвороту «амідинового» фрагменту на 180° градусів навколо зв'язку C-C.



- Альтернативне протонування атома N^1 піримідинового цикла також повинно сприяти розкриттю останнього, але не за зв'язком C^2-N^3 , а за зв'язком N^1-C^2 (схема 9). При цьому можливі два основні шляхи – через проміжне утворення сполуки **E**, якому сприяє спряження аміної групи гідразонового фрагменту з піримідиновим

циклом і збереження ароматичності тіофенового кільця (шлях 1) і через проміжне утворення сполуки **F** (шлях 2), якому сприяє відсутність необхідності попередньої таутомеризації вихідної сполуки і заважає зменшення енергії спряження тіофенового кільця. В обох випадках піримідинове кільце повинно розкриватись внаслідок взаємодії $pN^3 \rightarrow \sigma^*_{N1-C2}$ з утворенням похідного 1,2,4-триазолу **G**, чого в дійсності не спостерігається.



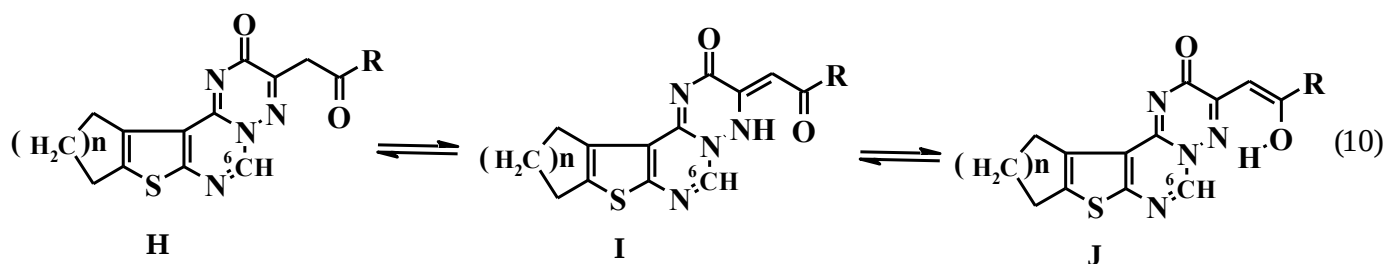
- У мас-спектрах розкладу сполук **19a-l** і **20a-c** спостерігається проміжне утворення катіонів **D**, зображених на схемі 8:

- Внаслідок реакції відбувається утворення більш ароматичної молекули «тетраазонафтолу», про що частково свідчить подовження зв'язку C=O (1,229 Å) порівняно із стандартним значенням 1,21 Å.

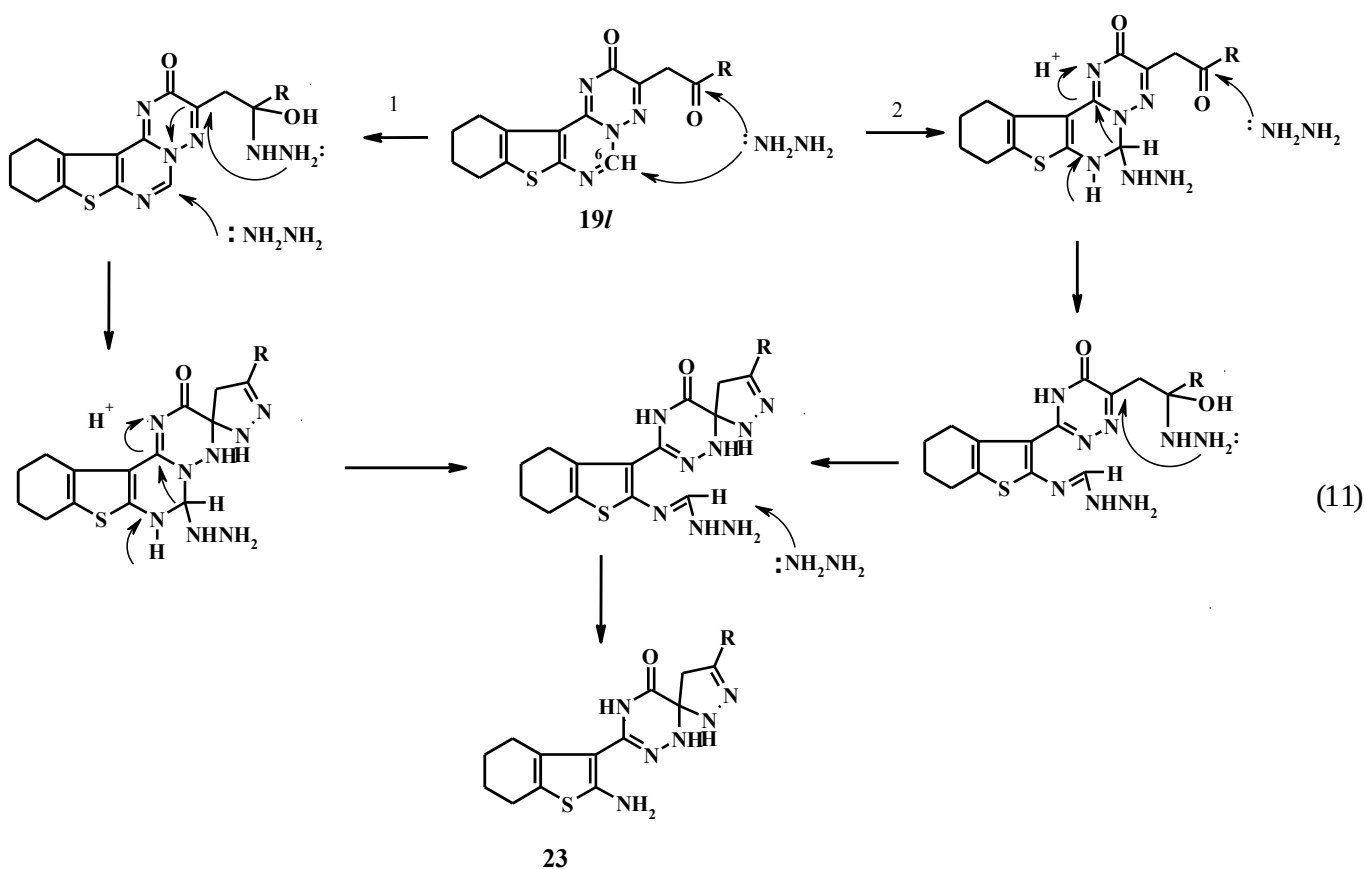
Будова синтезованих сполук була підтверджена комплексом даних фізико-хімічних методів аналізу. Згідно даних спектрів ЯМР 1H і ^{13}C сполук **19a-l** і **20a-c** синглетний сигнал протону Н-6 піримідинового циклу резонує в характерному для нього інтервалі хімічних зсувів в області 8.97-9,34 м.д., а синглетні протони CH_2CO -групи – в межах 4.53-5,02 м.д. Крім того, два характеристичних сигнали атомів Карбону сполук **19a-l** і **20a-c**, які знаходяться у слабкопольній частині спектру ^{13}C , належать до ацильної і карбонільної груп гетероциклів - резонують в межах 199,2-173,7 і 175,0-158,0 м.д., відповідно.

Цікавим аспектом будови сполук **19a-l** і **20a-c** є можливість їх існування у вигляді кількох таутомерів: кетоіміну **H**, енамінону **I** і енолу **J** (схема 10). Згідно даних спектрів ЯМР 1H в ДМСО- d_6 переважає кетоіміна форма **H**. Але в спектрах ЯМР 1H також спостерігається незначна кількість іншої таутомерної форми, на що вказує подвоєння усіх сигналів протонів і поява характерних протонів ОН- і СН-груп

при 9.4-9.9 м.д. і 5.08-5.83 м.д., відповідно. Ці сигнали вказують на присутність єнольної форми **J**, вміст якої відповідно до інтегральних даних складає 2,5-5%.



Триазин **19I** реагує з надлишком гідразин-гідрату з розкриттям триазинового циклу і утворенням нової спіросполуки **23** (схема 11), будова якої аналогічна раніше отриманим сполукам – похідним спіро[піразолін-5,6(1*H*)-1,2,4-триазинів].

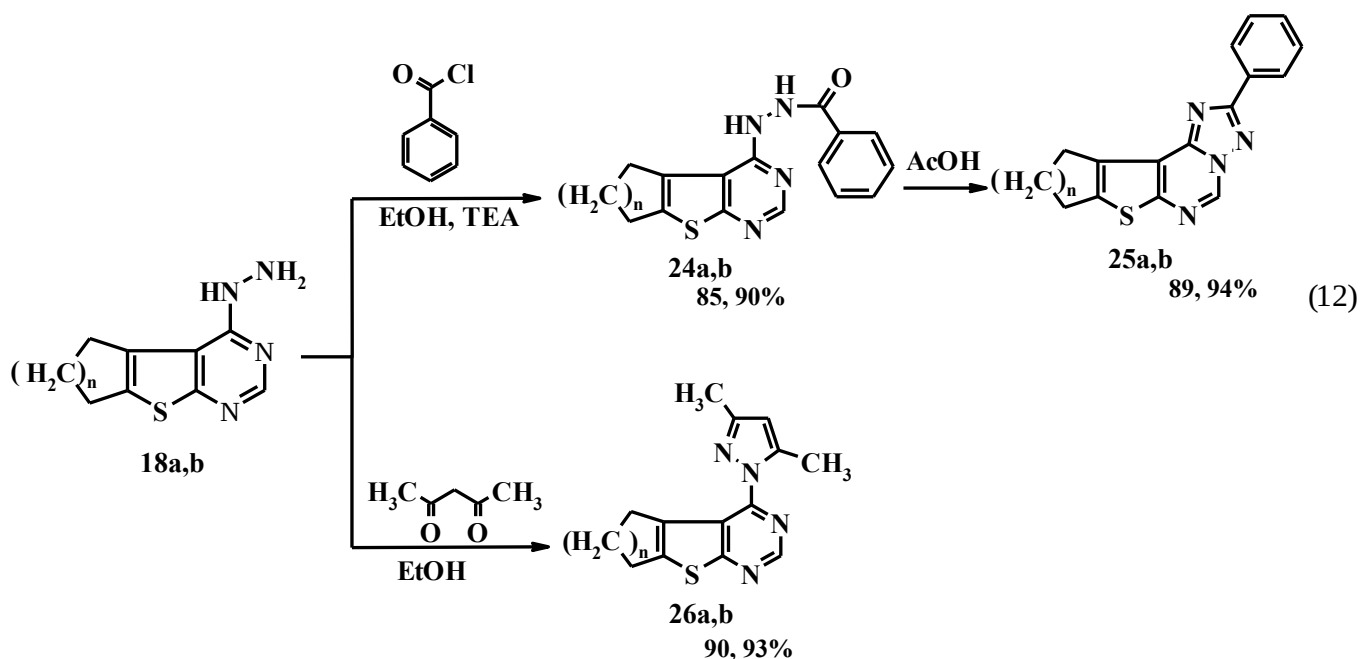


Триазин **19I** містить два електрофільних центри, які можуть реагувати з гідразин-гідратом – це атом Карбону екзоциклічної карбонільної групи та атом Карбону С6 піримідинового циклу. Оскільки проміжні інтермедіати нами не було виділено, можливі два шляхи перебігу реакції. За напрямком **1** першою стадією реакції є атака нуклеофільним агентом атому Карбону екзоциклічної карбонільної групи з наступною циклізацією до спіроциклу. Наступним кроком є приєднання надлишку гідразину по подвійному зв'язку, що викликає розкриття піримідинового циклу та утворення аміногрупи.

Згідно напрямку **2** першою стадією є приєднання за Міхаєлем нуклеофілу по активованому подвійному зв'язку піримідинового циклу, що приводить до розриву зв'язку C²-N³. Далі надлишок гідразин-гідрату атакує атом Карбону карбонільної

групи з наступною циклізацією гідразинного залишку взаємодією з атомом Карбону зв'язку C=N, в результаті чого утворюється спіросполука **23**.

Розширення знайденого перегруповання на прикладі ацилювання гідразинів **18a,b** бензоїлхлоридом, привело до очікуваних результатів (схема 12): отримані проміжні N'-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)бензогідразиди **24a,b**, які у кислому середовищі перегруповуються у циклічні сполуки – 2-феніл-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідини **25a,b**. Будова сполуки **25a** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 2).



Результатом конденсації і циклізації гідразинів **18a,b** із ацетилацетоном є утворення похідних піразолів **26a,b**.

Взаємодія гідразинів **18a,b** з таким електрофільним реагентом як хлорангідрид монохлороцтової кислоти приводить до утворення 10,11-дигідро-2*H*,9*H*-циклопента[4',5']тієно[2',3':-4,5]піримідо[6,1-*b*][1,2,4]триазин-3(4*H*)-ону **27a** та 9,10,11,12-тетрагідро-2*H*-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-3(4*H*)-ону **27b**, які містять конденсовані триазиновий і тієнопіримідиновий цикли (схема 13).

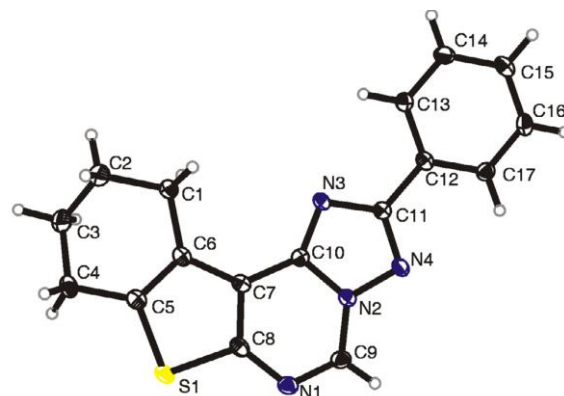
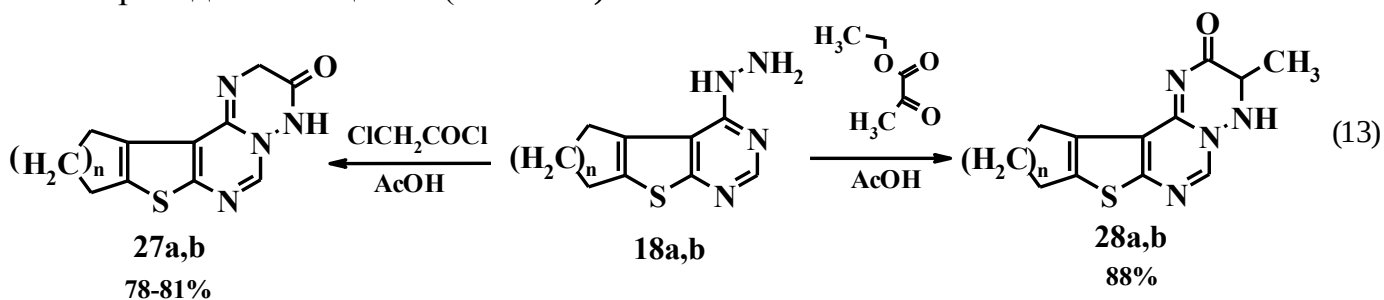


Рис.2. Молекулярна будова сполуки **25a** за даними РСА і конденсовані триазиновий і



Раніше у літературі [Vishnu Ji Ram, Arch Pharm., 1979, 312, 19] була описана реакція 4-гідразино-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідину **18a** з етилпіруватом, але продукту реакції помилково було приписано будову [6,1-с] триазину – 6'-метил-5'-оксо-1',2',4'-триазино[1',6'-с]-5,6,7,8-тетрагідротіанафено[2,3-d]піримідину. Нами встановлено, що в умовах реакції утворюється 3-метил-10,11-дигідро-2*H*,9*H*-циклопента[4',5']тієно[2',3'-:4,5]піримідо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он за механізмом, наведеним в схемі 8. Будова триазину **28a** встановлена згідно даних рентгеноструктурного аналізу (рис. 3).

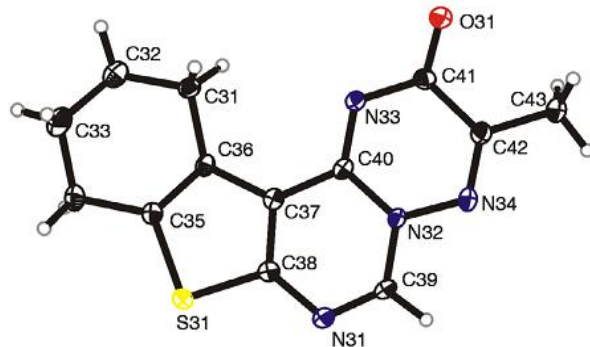
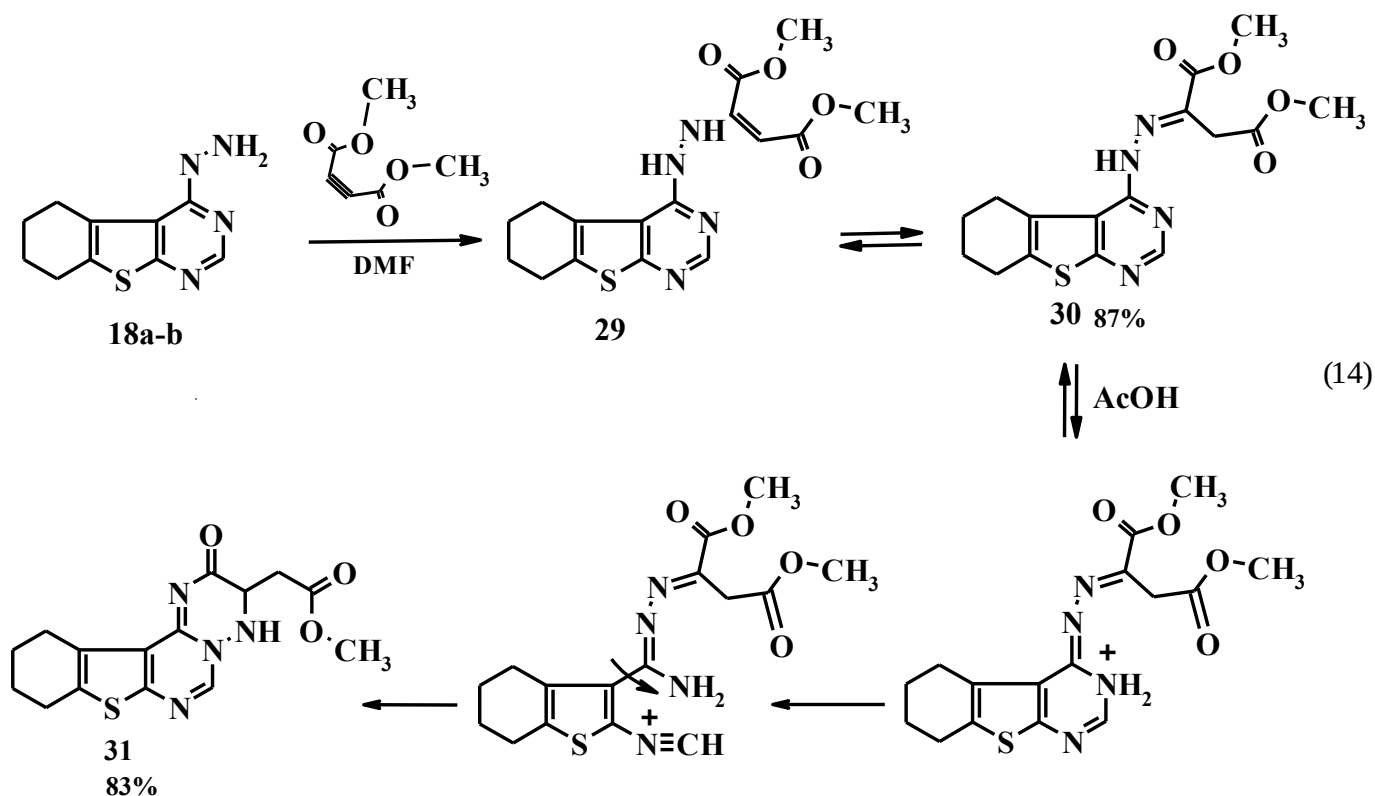


Рис.3. Молекулярна будова сполуки **37a** за даними РСА

Реакцію з диметилловим естером ацетилендикарбонової кислоти (ДМАД) проводили у дві стадії (схема 14). Спочатку гідразин **18a** нагрівали з ДМАД у диметилформаміді, першою стадією реакції внаслідок приєднання аміногрупи по потрійному зв'язку було утворення енаміну **29**, який таутомеризується у більш стійкий імін **30**, завдяки чому його було виділено. Подальше нагрівання іміну **30** в оцтовій кислоті приводить до очікуваного продукту перегрупування - похідного триазину **31**.



Структура похідного триазину **31** доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис.4).

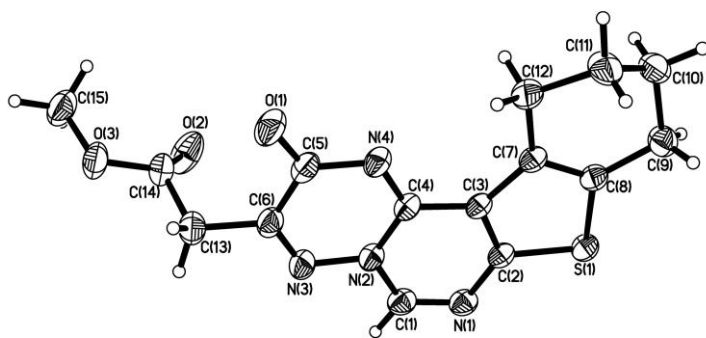
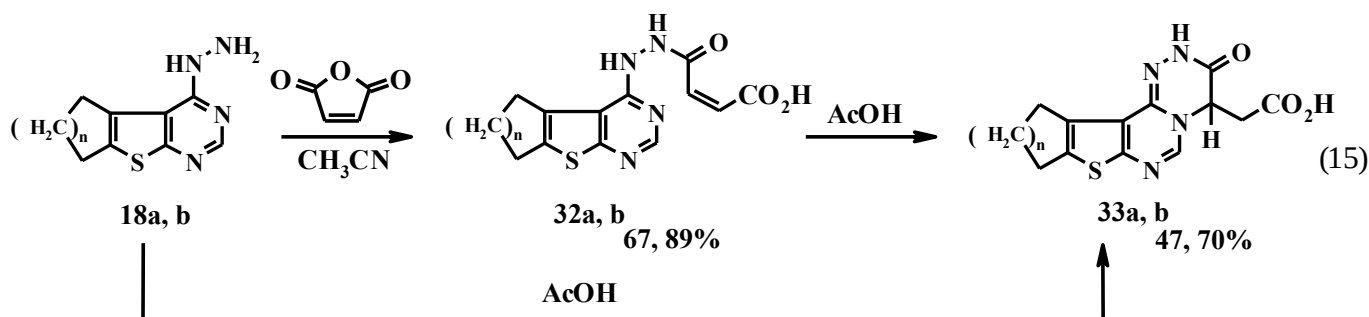


Рис.4. Молекулярна будова сполуки **31** за даними РСА

Взаємодією гідразинів **18a,b** з малеїновим ангідридом при нагріванні у ацетонітрилі отримано відповідні гідразиди **32a,b** (схема 15). Подальша циклізація при нагріванні в оцтовій кислоті приводить замість очікуваних 1,6-с-триазинів до утворення похідних 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c][1,2,4]триазин-4-іл)оцтової кислоти **33a,b** без подальшого перегрупування. При спробі

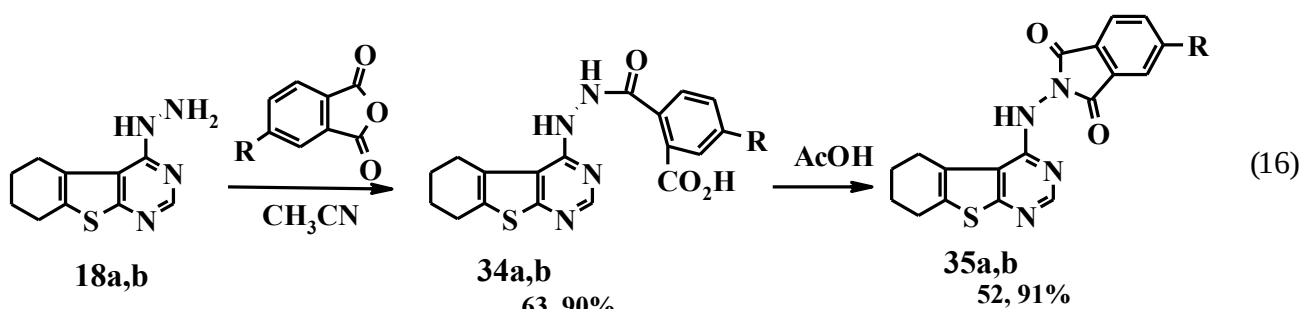
проведення реакції без виділення проміжного інтермедіату отримано той самий результат.



де: **a**: n = 2; **b**: n = 1

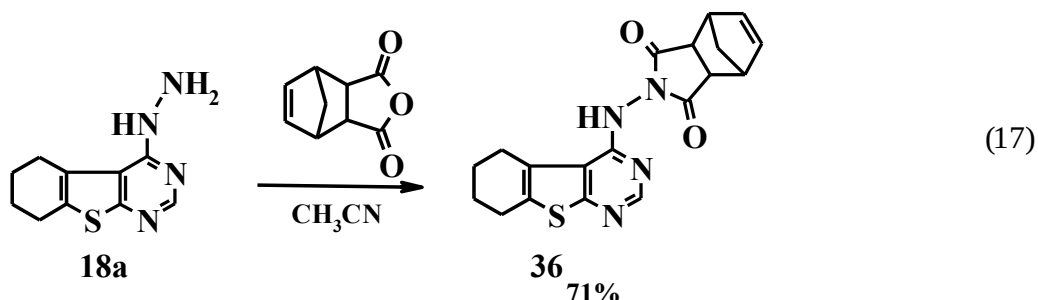
У ЯМР ^1H спектрі продуктів **32a,b** і **33a,b** в області слабого поля спостерігаються сигнали протонів Н-6, COOH і NH -груп. Протони екзоциклічного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ сполук **32a,b**, у відповідності із значенням їх КССВ (12,2 Гц), знаходяться у цис-положенні. Відмінним від продуктів перегрупування **19a-l** і **20a-c** є положення сигналу протону Н-6 (δ 7,72 м.д.), що додатково свідчить про утворення структури **33a,b**

Реакція гідразинів **18a,b** з фталєвим та м-нітрофталєвим ангідридами на першій стадії відбувається аналогічно, але подальше нагрівання в оцтовій кислоті приводить до утворення відповідних імідів **35a,b** (схема 16). Неможливість циклізації в даному випадку пояснюється відсутністю активованого подвійного зв'язку в інтермедіатах **34a,b**.



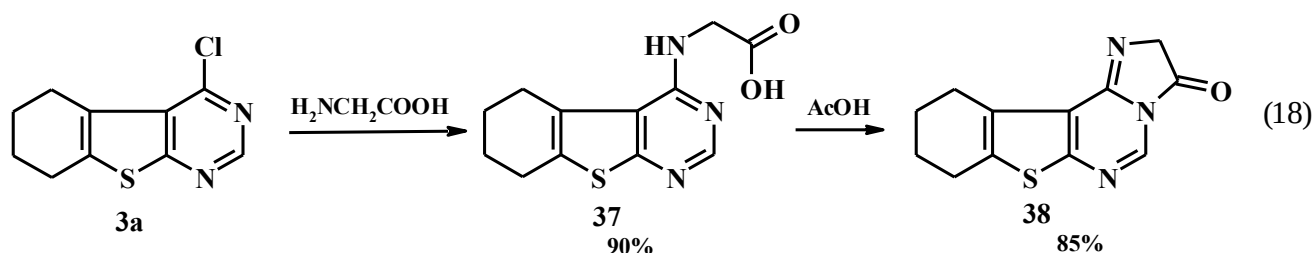
де: **a**: R = H; **b**: R = NO_2

Ацилювання гідразинпохідного **18a** ендиковим ангідридом (схема 17) в ацетонітрилі приводить до утворення циклічного іміду **36** з високим виходом (71%). Реакція відбувається в одну стадію, проміжний інтермедіат не було виділено.

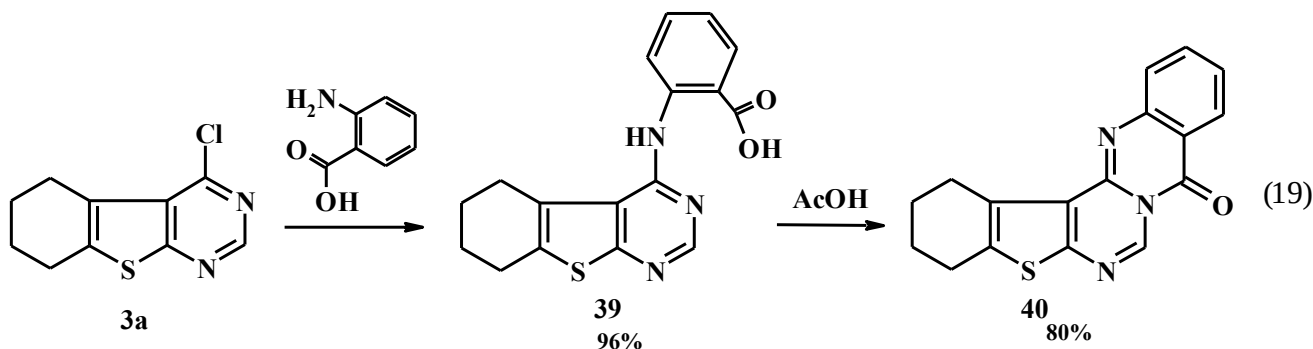


Досліджуючи далі можливості модифікації хімічної структури на прикладі 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідину **3a** було синтезовано конденсовані гетероциклічні системи з ядром піримідину.

Так, внаслідок нуклеофільного заміщення в реакції 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідину з гліцином (схема 18) отримано сполуку **37**, подальше нагрівання якої в оцтовій кислоті замість перегрупування приводить до циклізації та отримання 8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*]імідазо[1,2-*c*]піримідин-3(2*H*)-ону **38**.



Висока реакційна здатність сполуки **3a** дозволила провести її взаємодію з антраніловою кислотою з утворенням 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти **39**, внутрішньомолекулярна циклізація якої в кислому середовищі приводить до утворення 1,2,3,4-тетрагідро-9*H*-[1]бензотієно[2,3:4,5]піримідо[6,1-*c*]хіназолін-9-ону **40** (схема 19), для якого відома висока біологічна активність. Структури продуктів **37-40** було підтверджено комплексом даних спектрів ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ІЧ- та мас-спектрів. Характерним для продуктів **38** і **40** є положення сигналу протону Н-6, який за відсутності перегрупування піримідинового циклу становить 8.2-8.3 м.д., аналогічно до [1,6-*c*]-триазинів **33a,b**.



Таким чином, нами були знайдені умови селективної гетероциклізації 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]тієно-[2,3-d]-піримідинів в реакції електрофільними реагентами, завдяки чому було синтезовано ряд потенційно корисних гетероциклічних систем, які поєднують у структурі триазиновий, триазоловий або піразольний цикл разом з тієнопіримідиновим.

ВИСНОВКИ

У результаті дослідження було досягнуто основну мету роботи – розроблено нові ефективні методи одержання анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем тієно[2,3-d]піримідинового ряду, в тому числі, на основі перегрупувань, аналогічних перегрупуванню Дімрота та запропоновані перспективні області їх використання.

1 Алкілювання тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів похідними галогеналканів, незалежно від природи реагентів та умов проведення реакції, завжди відбувається по атому N³ піримідинового кільця з утворенням найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3H)-тіонів та 4(3H)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфуру чи Селену.

2. Розроблено методи синтезу нових гетероциклічних систем: тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів – конденсацією 4-гідразино[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з 2,4-дикетоестерами, етилпіруватом або ацетилендикарбоновим естером; в реакції з малеїновим ангідридом утворюються тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c]триазини;

3. Запропоновано і обґрунтовано механізм отримання піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів у кислотному середовищі. Рушійною силою перегрупування є ефективна взаємодія $pN^1 \rightarrow \sigma^*_{C-N(3)}$ в попередньо протонованому піримідиновому кільці, якому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атому N¹: σ -зв'язку C-N³, так і висока нуклеофільність атому N¹.

4. S(Se)-Алкілованні похідні тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-тіо(селен)онів володіють фунгістатичною та бактерицидною активністю.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО У РОБОТАХ:

1. Gajda, K. Synthesis and electronic aspects of tetrahydrobenzothienopyrimidine derivatives / K. Gajda, V. Astakhina, K. Ejsmont, **D. Kolomietsev**, S. Kovalenko, B. Zarychta // J. of Molecular Structure. – 2015. – 1083. – P. 137 – 143.

Особистий внесок: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

2. **Kolomietsev, D.O.** The synthesis, reactivity and the antimicrobial activity of substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-thi(selen)ones / D.O. Kolomietsev, V.I. Markov, V.O. Astakhina, S.I. Kovalenko, S.A. Varenichenko, O.V. Kharchenko // J. of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2015. – Vol. 13, № 52. – P. 32 – 38.

Особистий внесок: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

3. **Kolomieitsev, D.O.** The direction of heterocyclization of 4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidine in reaction with dicarboxylic acid anhydride / D.O. Kolomieitsev, S.A. Varenichenko, V.O. Astakhina, V.I. Markov, S.I. Kovalenko, O.V. Kharchenko // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2016. – Vol. 2, № 106. – P. 32 – 36.

Особистий внесок: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

4. **Коломейцев, Д.О.** Перегруппировка Димрота в синтезе замещённых цикlopента-(гекса)-[4,5]тиено [2,3:4,5]пиримидо[1,6-b][1,2,4]триазинов / Д.О. Коломейцев, В.И. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, С.И. Коваленко, А.В. Харченко, А.В. Мазепа // *Химия гетероциклических соединений.* – 2016. – Vol. 52, № 7. – P. 498 – 502.

Особистий внесок: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

5. **Коломейцев, Д.О.** Гетероциклизации на основе 4-гидразино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидина / Д.О. Коломейцев, В.И. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, С.И. Коваленко, А.В. Харченко // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2016. – Vol. 4, № 108. С.8-13.

Особистий внесок: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

6. **Kolomeitsev, D.** Synthesis and the reaction of alkylation of thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-thiones / D. Kolomeitsev, V. Astakhina, H. Bavykina // *Assets of Chemistry in Drug Discovery: abstract of XXI Journees Jeunes Chercheurs (Montpellier, 24-25 march 2014 year).* – Montpellier (France), 2014. – PO. 096.

7. **Kolomieitsev, D.** Dimroth-like rearrangements in new pyrimido[6,1-c][1,2,4]triazin-4-ones derivatives / D. Kolomieitsev, V. Astakhina, V. Markov, S. Kovalenko // *Chemistry and biology: abstract of 22nd Young Research Fellows Meeting (Paris, 4-6 february 2015 year).* – Paris (France), 2015. – PO. 070.

8. Astakhina, V.O. Synthesis of novel pyrimido[6,1-c][1,2,4]triazinones / V.O. Astakhina, **D.O. Kolomieitsev**, S.A. Varenichenko, V.I. Markov, S.I. Kovalenko, O.V. Kharchenko // *CNCH – 2015: abstract of VII International Conference (Kharkov, 9-13 november, 2015).* – Kharkov, 2015. – P. 48.

9. **Коломейцев, Д.О.** Направление гетероциклизации гидразинпроизводного тиено[2,3-d]пиримидина при реакции с ангидридами / Д.О. Коломейцев, В.И. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, А.В. Харченко // *Наукова Україна: тези допов. Всеукр. студ. наук. конф. з міжнар. участю. (Дніпропетровськ, 21-22 грудня 2015 р.).* – Дніпропетровськ, 2015. – С. 136 – 137.

10. **Коломейцев, Д.О.** Внутримолекулярная перегруппировка Димрота бензотиено[2,3-d]пиримидинов / Д.О. Коломейцев, В.И. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, С.И. Коваленко, А.В. Харченко // *Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. 9-ї Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених з міжнарод. участю (Вінниця, 29-30 березня 2016 р.).* – Вінниця, 2016. – С. 111.

11. **Коломейцев, Д.О.** Направление гетероциклизации 4-гидразин-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидина / Д.О. Коломейцев, В.И. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, С.И. Коваленко, А.В. Харченко // XIV Всеукр. конф. молод. вчених та студ. з актуальних питань сучасної хімії: тези допов. Всеукр. конф. (Дніпропетровськ, 24-26 травня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 37.

12. **Коломейцев Д.О.** Гетероциклізації на основі гідропохідних 4-гідразино-[1]бензотієно[2,3-d]піримідину / Д.О. Коломейцев, В.І. Марков, С.А. Варениченко, В.О. Астахина, С.І. Коваленко, О.В. Харченко // Укр. конф. з органічної хімії: тези допов. XXIV Укр. конф. з орган. хімії (Полтава, 19-23 вересня 2016 р.). – Полтава, 2016. – С. 148.

АНОТАЦІЯ

Коломейцев Д.О. Гетероциклізації на основі тієно[2,3-d]піримідинів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2016.

Було знайдено умови селективної гетероциклізації 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]-тієно-[2,3-d]-піримідинів в реакції з натрієвими солями 2,4-дикетоєстерів в оцтовій кислоті, завдяки чому було синтезовано ряд потенційно корисних гетероциклічних систем, які поєднують у структурі триазиновий цикл разом з тієнопіримідиновим. Взаємодія проходить за механізмом аналогічним механізму перегруповання Дімрота і рушійною силою розкриття попередньо протонованого піримідинового циклу є ефективна взаємодія $pN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$, яка забезпечується паралельним розташування неподіленої пари електронів атому N^1 і σ -зв'язку $CN-N^2$, що забезпечується оптимальним перекриванням взаємодіючих орбіталей і високою нуклеофільністю атому N^4 .

Циклізація до похідних анельованих триазинів без перегруповання піримідинового циклу проходить у випадку взаємодії гідразинопохідних тієно[2,3-d]піримідинів з малеїновим ангідридом, а внаслідок реакції з похідними фталового ангідриду утворюються імідопохідні.

Взаємодія гідразинопохідних тієно[2,3-d]піримідинів з такими електрофільними реагентами як хлорангідрид монохлороцтової кислоти, етилпіруват та диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти (ДМАД) приводить до утворення очікуваних продуктів перегруповання, які містять конденсований триазиновий або триазоловий цикли з тієнопіримідиновим, за аналогічним механізмом.

Оксигенвмісні N-алкілованні похідні тієно[2,3-d]піримідинів та S-(Se)-алкілованні сполуки були протестовані на наявність антимікробної і фунгіцидної активності та виявлені сполуки-лідери.

Ключові слова: тієно[2,3-d]піримідини, анельовані 1,2,4-триазини, перегруповання піримідинового циклу, похідні 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c][1,2,4]-триазин-4-іл)оцтової кислоти

АННОТАЦИЯ

Коломейцев, Д.О. Гетероциклизации на основе тиено[2,3-d]пиримидинов. – **Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2016.

Были найдены условия селективной гетероциклизации 4-гидразиноциклопента(гекса)-[4,5]-тиено-[2,3-d]-пиримидинов в реакции с натриевыми солями 2,4-дикетозэфиров в уксусной кислоте, благодаря чему был синтезирован ряд потенциально полезных гетероциклических систем, которые объединяют в структуре триазиновый цикл вместе с тиенопиримидиновым. Взаимодействие проходит по механизму аналогичному механизму перегруппировки Димрота и движущей силой раскрытия предварительно протонированного пиримидинового цикла является эффективное взаимодействие $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$, которое обеспечивается параллельным расположением неподеленной пары электронов атома N^1 и σ -связи $CN-N^2$, благодаря оптимальному перекрытию взаимодействующих орбиталей и высокой нуклеофильности атома N^4 . Интересным аспектом строения полученных производных 1,2,4-триазинов, является вероятность их существования в нескольких таутомерных формах: кетоиминная, енаминная и енольная. Согласно данным спектров 1H ЯМР кетоиминная форма является одной из предпочтительных.

Циклизация к производным анелированных триазинов без перегруппировки пиримидинового цикла проходит в случае реакции гидразинопроизводных тиено[2,3-d]пиримидинов с малеиновым ангидридом при кипячении в уксусной кислоте. Отсутствие перегруппировки объясняется наличием активной двойной связи, поскольку скорость циклизации до [6,1-c]-триазина больше изомеризации с раскрытием пиримидинового цикла. Взаимодействие с фталевым и нитрофталевым ангидридами на первой стадии проходить аналогичным образом. Но дальнейшее кипячение в уксусной кислоте приводит к образованию имидопроизводных.

Взаимодействие гидразинопроизводных тиено[2,3-d]пиримидинов с такими электрофильными реагентами как хлорангидрид монохлоруксусной кислоты, этипируат, бензоилхлорид и диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМДА) приводит к образованию ожидаемых продуктов перегруппировки, которые содержат конденсированный триазиновый или триазоловый циклы с тиенопиримидиновым, по аналогичному механизму.

С помощью спектральных данных и квантово-химических расчетов было установлено, что независимо от природы реагента алкилирование тиено[2,3-d]пиримидинов-4(3H)-онов проходить по атому азота N^3 , с образованием наиболее термодинамически устойчивого продукта. Для серо- и селенопроизводных тиено[2,3-d]пиримидинов независимо от условий проведения реакции алкилирование проходит по более нуклеофильному атому серы или селена.

Кислородсодержащие N-алкилированные производные тиено[2,3-d]пиримидинов и S-(Se)-алкилированные соединения были протестированы на

наличие антимикробной и фунгицидной активности, вследствие чего были найдены соединения-лидеры

Ключевые слова: тиено[2,3-d]пиримидины, анелированные 1,2,4-триазины, перегруппировка пиримидинового цикла, производные 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагидро-2H-бензо[4',5']тиено[2',3':4,5]пиримидо[6,1-с][1,2,4]-триазин-4-ил) уксусной кислоты

ABSTRACT

Kolomietsev, D. O. Heterocyclization based on thieno[2,3-d]pyrimidines. – Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidate's Degree in Chemistry on speciality of 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, 2016.

We identified reaction conditions for selective heterocyclization of 4-hydrazinocyclopenta(hexa)[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidines with such electrophilic agents as sodium salts of methyl 4-aryl(heteryl)-2,4-dioxobutanoates. Refluxing of the starting components in acetic acid led to formation of compounds, with structures that combine triazine and thienopyrimidine rings. Interaction according to a mechanism analogous that to of Dimrot rearrangement and ring-opening driving force pre-protonated pyrimidine cycle is effective interaction $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{CN2}$ which ensured a parallel arrangement of the lone pair of electrons an atom N^1 and σ -bond $CH-N^2$, through the optimal overlap of the interacting orbitals and high nucleophilicity N^4 atom.

An interesting structural feature of 1,2,4-triazine derivatives was the likely presence of several tautomers: the ketoimine, enamionone, and enol forms. According to 1H NMR spectral data, the ketoimine form dominated in $DMSO-d_6-CCl_4$ solutions.

Interaction of the hydrazine derivatives thieno[2,3-d]pyrimidine with maleic anhydride in refluxing acetic acid led to the formation 2-(3-oxo-3,4,9,10,11,12-hexahydro-2H-benzo[4,5]thieno[2,3:4,5]pyrimido[6,1-c][1,2,4]triazine-4-yl)acetic acid. The reaction with phthalic and nitrophthalic anhydrides proceeded similarly at the first stage. But their further heating in acetic acid led to the formation of imides.

It was found that interaction of the hydrazine derivatives thieno[2,3-d]pyrimidine with electrophilic reagents such as acetyl chloride, ethyl pyruvate, benzoyl chloride and dimethyl but-2-ynedioate led to the formation the corresponding 1,2,4-triazin via an mechanism analogous to Dimroth-like rearrangement.

O-containing N-alkyl derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine and S-(Se)-alkyl compounds were tested for the presence of antimicrobial and fungicidal activity of the compound and identified compound-leaders.

Key words: thieno[2,3-d]pyrimidines, annulate 1,2,4-triazine, pyrimidine ring rearrangement, derivatives of 2-(3-oxo-3,4,9,10,11,12-hexahydro-2H-benzo[4',5']thieno[2',3':4,5]pyrimido[6,1-c][1,2,4]-triazin-4-yl)acetic acid