

тельного действия экстрактов из некоторых пряно-ароматических растений в жировых системах (на примере подсолнечного масла). Получены масляные экстракты кориандра (*Coriandrum sativum*), кардамона (*Viridiplantae*), имбиря (*Zingiber*). Для стабилизации масла подсолнечного эффективными оказались масляные экстракты кориандра и имбиря. Но экстракт кардамона имеет лучшее антиокислительное действие при повышенной концентрации.

**Ключевые слова:** антиоксидантный эффект, масляный экстракт, эфирное масло, пероксидное число, процент ингибирования, индукционный период.

**Nikolaychuk Liliya, Litvinchuk Marya, Ovdiychuk Yana, Drahonyuk Mykola, Kadykalo Ella, Marushko Larysa. The Extraction of Biologically Active Substances from Aromatic Plants (Ginger, Coriander, Cardamom) and their Antioxidant Effect in the Fat Systems.** The antioxidant effect of the extracts from certain aromatic plants in fatty systems (for example, sunflower oil) has been evaluated by the determination of the peroxide value, the calculation of the induction period and the % inhibition. The oil extracts of coriander (*Coriandrum sativum*), cardamom (*Viridiplantae*) and ginger (*Zingiber*) have been obtained. The oil extracts of coriander and ginger proved to be effective for sunflower oil stabilization. But cardamom extract has better antioxidative action at higher concentration.

**Key words:** antioxidant effect, oil extract, essential oil, peroxide value, % inhibition, induction period.

Східноєвропейський національний університет  
імені Лесі Українки

Стаття надійшла до редколегії  
10.03.2014 р.

УДК 544.433.22:543.272.45:546.12

Юрій Геваза  
Наталія Сливка  
Наталія Мартинюк

### Синтез алкенілзаміщених похідних 2,4,6-триамінопіримідину та їх галогеноциклізація

Вперше синтезовано алкенілзаміщені похідні 2,4,6-триамінопіримідину. У результаті реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації алкенілзаміщених похідних 2,4,6-триамінопіримідину під дією бромиду та йоду одержано галогеніди – трибромід та трийодид 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бром(йод)метил-4,5-дигідротіазолію. Здійснено спроби бромовання та йодування сумішей алкенілзаміщених похідних сполук амінопіримідину.

**Ключові слова:** ацилювання, електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, бромовання, йодування, 2,4,6-триамінопіримідин, алілізотіоціанат, трибромід, трийодид, тіазольний цикл.

**Постановка наукової проблеми та її значення. Аналіз досліджень цієї проблеми.** Реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації функціонально заміщених алкенів і алкінів набувають все більшого значення в синтезі гетероциклів і гетероциклічних систем. Розробка нових методів одержання гетероциклічних систем на основі похідних піримідину способом електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) має важливе практичне значення, оскільки дає змогу отримати широкий спектр різноманітних сполук, які можуть безпосередньо використовуватись та бути вихідними речовинами для синтезу інших гетероциклів. Похідні 2,4,6-триамінопіримідину успішно використовуються як вихідні реагенти в синтезі поліконденсованих гетероциклів. Серед сполук з подібною структурою знайдено речовини з антианафілактичною та протимікробною активністю. Враховуючи це, розробка зручних методів синтезу таких сполук виявляється дуже актуальною та перспективною.

**Мета дослідження** – реакцією електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації вперше одержати конденсовані циклічні сполуки, що є похідними 2,4,6-триамінопіримідину.

**Матеріали та методи.** Спектри ЯМР <sup>1</sup>H розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі «Varian – 300» ДМСО – d<sub>6</sub>; ПМР – 299,95 МГц (внутрішній стандарт – ТМС (тетраметилсилан)).

Контроль за процесом реакції здійснювали способом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV – 254 (елюент: хлороформ (14 мл) : метиловий спирт (4 мл)).

**2,4,6-триамінопіримідин (1).** Натрій етилат одержують, розчиненням 1,37 г (0,0596 моль) Na (металічного) у 40 мл етилового спирту. До одержаного розчину додають 4,05 г (0,0426 моль) гуанідин хлорид. Утворену суміш кип'яють 20 хв. Осад NaCl відфільтровують, до фільтрату додають при перемішуванні 2,94 мл (0,0468 моль) динітрил маленової кислоти. Суміш кип'яють впродовж 2 годин. По закінченню реакції (контроль за ТШХ, елюент: хлороформ : метиловий спирт – 7:2) осад, що випав, відфільтровують, промивають хлороформом. Відфільтрований жовтий осад сушать при кімнатній температурі.

Вихід 52 %.  $T_{пл.} = 221-223$  °С. Спектр ПМР в ДМСО –  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч., Гц): 4,86 (1H, с, 5H); 5,34 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 5,54 (4H, с, 2NH<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 38,49; Н 5,52; N 55,99. C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 38,40; Н 5,60; N 56,00.

**2-N-алілізотіоціанат-4,6-діамінопіримідин (2).** В одnogорлу колбу місткістю 100 мл, устатковану зворотним холодильником, поміщають 1,37 г (0,011 моль) 2,4,6-триамінопіримідину та 3,35 мл (0,033 моль) алілізотіоціанату в 30 мл етилового спирту. Реакційну суміш кип'яють протягом 6 год. Розчинник випарюють на 2/3 об'єму. Масло, що утворилося затирають в хлороформі. Осад відфільтровують та ідентифікують як сполуку 2.

Вихід 58 %.  $T_{пл.} = 194-195$  °С. Спектр ПМР в ДМСО –  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч., Гц): 3,38 (2H, м, CH<sub>2</sub>-NH); 5,12 та 5,17 (2H, д, CH<sub>2</sub>=); 5,90 (1H, м, CH=); 7,16 (1H, с, 5H); 7,42 (1H, т, NH-CH<sub>2</sub>); 7,57 (1H, с, NH); 8,35 (4H, с, 2NH<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 42,75; Н 5,52; N 37,55; S 14,18. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>S. Розраховано, %: С 42,86; Н 5,35; N 37,50; S 14,28.

Після випарювання розчинника одержують осад, який сушать на повітрі та ідентифікують як суміш сполук 3 і 4.

**Трибромід 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бромметил-4,5-дигідротіазолію (5 а).**

**Синтез 1.** В плоскодонну колбу на 100 мл поміщають 0,62 г (0,0027 моль) сполуки 2 в 9 мл хлороформу і поступово додають з крапельної лійки 0,1 мл (0,0054 моль) бром, розчиненого в 14 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (близько 0 °С) протягом 2 годин. Потім реакційну суміш залишають на 24 год. Після випарювання розчинника на 2/3 об'єму масло, що утворилося, затирають ацетоном. Утворений дрібний осад фільтрують.

Вихід 48 %.

**Синтез 2.** До 0,62 г (0,0027 моль) суміші сполук 2 і 3 в 9 мл хлороформу додають при перемішуванні розчин 0,28 мл (0,0054 моль) бром в 10 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (~ 0 °С) протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш залишають на 24 год. Після випарювання розчинника на 2/3 об'єму, масло, що утворилося, затирають ацетоном. Осад, що утворився, фільтрують.

Вихід 43 %.

**Синтез 3.** У колбу на 100 мл поміщають 0,4 г (0,001 моль) суміші сполук 2, 3 і 4 в 7 мл оцтової кислоти і поступово додають з крапельної лійки 0,1467 мл (0,002 моль) бром, розчиненого в 10 мл оцтової кислоти. Перемішування проводять протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш залишають на 24 год. Розчинник випарюють, масло затирають водою та залишають на добу у холоді. Осад відфільтровують, промивають діетиловим етером і сушать на повітрі.

Вихід 41 %.

$T_{пл.} = 230-231$  °С. Спектр ПМР в ДМСО –  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч., Гц): 3,92 (2H, д, CH<sub>2</sub>-NH); 4,03 (2H, м, CH<sub>2</sub>Br); 5,11 (1H, с, 5H); 5,98 (1H, м, CH) 7,07 (1H, с, NH-CH<sub>2</sub>); 7,24 (1H, с, NH); 7,44 (4H, с, 2NH<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 25,14; Н 3,10; N 21,89; Br 41,68; S 8,19. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>S. Розраховано, %: С 25,07; Н 2,87; N 21,93; Br 41,77; S 8,36.

**Трийодид 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-йодметил-4,5-дигідротіазолію (5 б).**

**Синтез 1.** До 0,62 г (0,00027 моль) сполуки 2 в 9 мл етилового спирту додають при перемішуванні розчин 1,4 г (0,00054 моль) йоду в 15 мл етанолу. Перемішування проводять при охолодженні (~ 0 °С) протягом 2 год. Реакційну суміш залишають на 24 год. Тоді розчинник випарюють на 2/3 об'єму і масло затирають в ацетоні. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають ацетоном, сушать при кімнатній температурі.

Вихід 42 %.

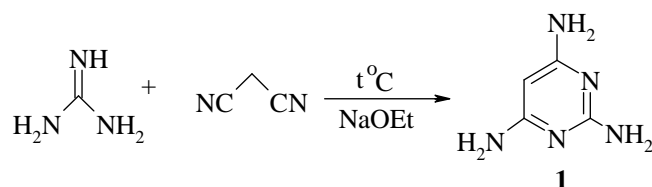
**Синтез 2.** Як вихідну сполуку беруть суміш сполук **2** і **3**. Синтез проводять аналогічно за методикою, поданою вище.

Вихід 38 %.

$T_{пл.} = 235-237 \text{ } ^\circ\text{C}$ . Спектр ПМР в ДМСО –  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч., Гц): 3,23 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ); 3,61 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 5,29 (1H, с, 5H); 5,83 (1H, м, CH) 7,22 (1H, т,  $\text{NH-CH}_2$ ); 7,48 (1H, с, NH); 7,94 (4H, с,  $2\text{NH}_2$ ). Знайдено, %: C 20,02; H 2,41; N 17,75; I 53,08; S 6,74.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_6\text{I}_2\text{S}$ . Розраховано, %: C 20,13; H 2,31; N 17,61; I 53,25; S 6,71.

**Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження.** На початковому етапі було синтезовано вихідну сполуку – 2,4,6-триамінопіримідин **1** через взаємодію гуанідину з динітрилом малонової кислоти. Синтез проводили в натрій етилаті при кип'ятінні та перемішуванні протягом 2 год (схема 1).

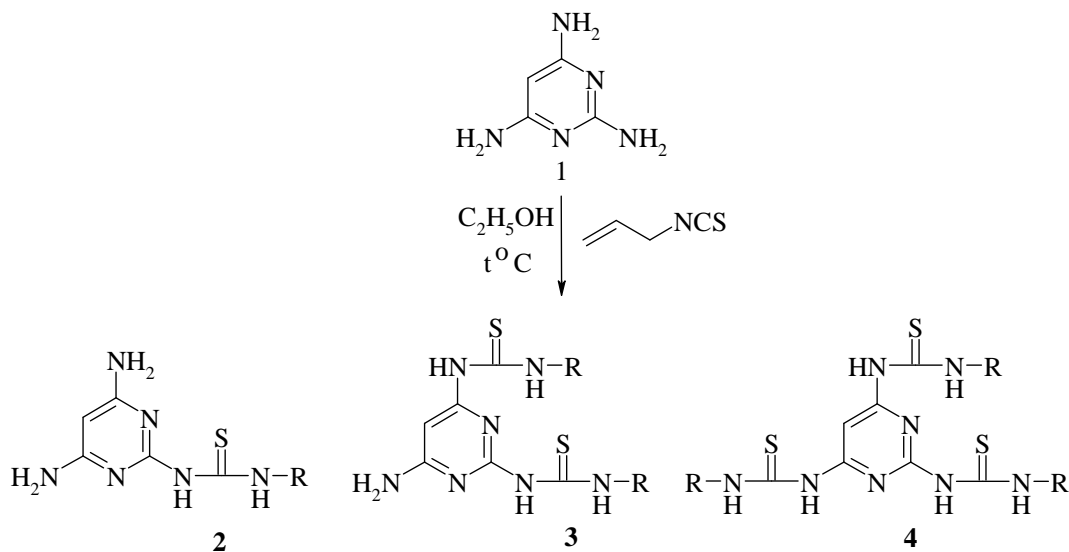
Схема 1



Будову вихідної сполуки доведено результатами ПМР-спектроскопії. У її спектрі є сигнали при 5,34 та 5,54 м. ч., що вказують на наявність  $\text{NH}_2$ -груп та характерний синглет 5H при 4,86 м. ч.

Відомо, що 2,4,6-триамінопіримідину досить реакційноздатна сполука, оскільки містить кілька аміногруп, які легко вступають в реакції ацилювання. Позаяк груп  $-\text{NH}_2$  в 2,4,6-триамінопіримідині є три, то було проведено ряд реакцій ацилювання алілізотіоціанатом у різних співвідношеннях вихідна сполука : алілізотіоціанат: 1:1, 1:2 і 1:3.

Схема 2



У першому синтезі при співвідношенні вихідного 2,4,6-триамінопіримідину до алілізотіоціанату як 1 : 1 реакція ацилювання до кінця не відбувалася. Проаналізувавши результати ТШХ, можна сказати, що вихід продуктів заміщення **2** : **3** : **4** співвідноситься як 30 : 20 : 15. Суміш сполук **2**, **3** і **4** була одержана у вигляді масла.

У другому досліді, коли співвідношення вихідної речовини та ацилюючого реагенту було 1:2, реакція також не відбулася до кінця. На ТШХ спостерігали три продукти заміщення у співвідношенні 40 : 25 : 20. Одержана суміш – масло.

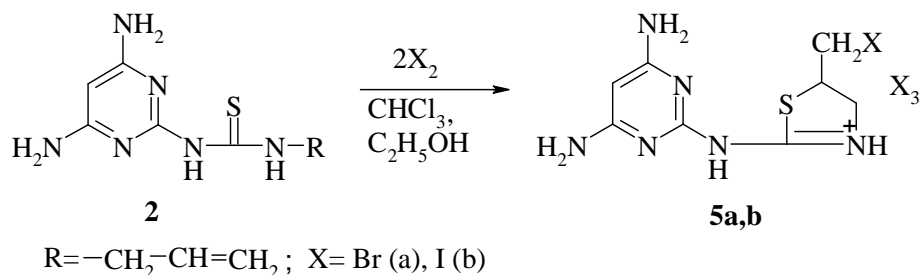
І лише в результаті третього синтезу, коли речовини брали у співвідношенні 1 : 3, не спостерігали вихідного продукту, а наявність на пластинці трьох індивідуальних плям свідчила про закінчення реакції. Проаналізувавши ТШХ, можна припустити, що сполуки **2**, **3** і **4** отримали у співвідношенні 45 : 30 : 25. Суміш трьох гомологічних сполук було отримано у вигляді масла. Це масло розчиняли в ізопропанолі, осад, що випав, відфільтровували та ідентифікували як суміш сполук **3** і **4**, які роз-

ділити в подальшому не вдалося. Фільтрат випарювали на 2/3. Масло, що утворилося, зтирали хлороформом, осад, який одержали, ідентифікували як сполуку **2**.

Склад та будову вперше синтезованих сполук доведено методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії. У спектрі сполуки **2** ідентифіковано сигнали алкенільного замісника: мультиплет двох протонів групи  $\text{CH}_2$  при 3,38 м. ч.; дублети двох протонів  $\text{CH}_2$ -групи при 5,12 м. ч. та 5,17 м. ч., мультиплет протона  $\text{CH}$ -групи при 5,90 м. ч.; триплет та синглет протонів  $\text{NH}$ -груп при 7,42 м. ч. та 7,57 м. ч.

Проаналізувавши літературу, реакцію циклізації сполуки **2** проводили в хлороформі під дією бромиду при ретельному перемішуванні та постійному охолодженні льодом (схема 3).

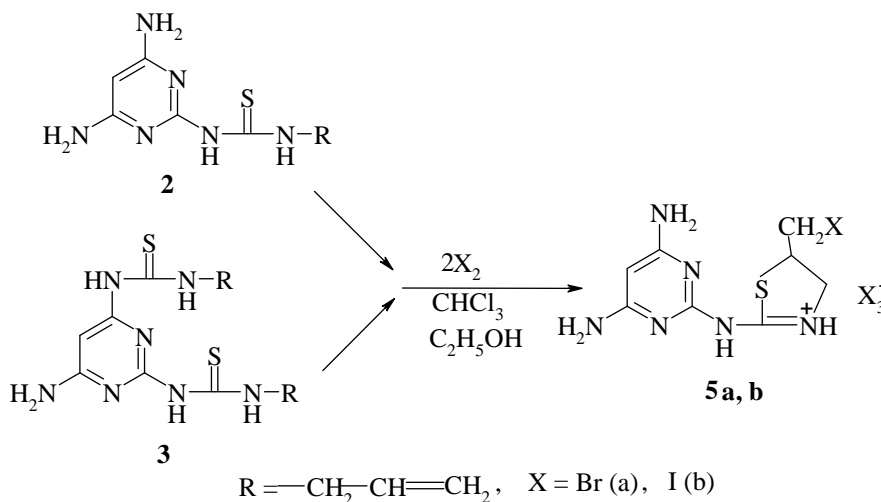
Схема 3



Масло, яке одержали, зтирали ацетоном і отримали осад – трибромід 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бромметил-4,5-дигідротіазолію (**5 a**).

Проходженням реакції контролювали методом ТШХ. Будову сполуки **5 a** підтверджено даними ПМР спектроскопії. Характерною особливістю спектральних даних утворення тіазольного циклу є мультиплет двох протонів групи  $\text{CH}_2\text{Br}$  при 4,03; дублет двох протонів групи  $\text{CH}_2$  при 3,92 м. ч.; мультиплет протону групи  $\text{CH}$  тіазольного кільця при 5,98 м. ч. та синглет протону  $\text{NH}$ -групи при 7,07 м. ч.

Схема 4



Циклізацію сполуки **2** проводили також йодом в етанолі при постійному перемішуванні і охолодженні протягом 2 год (див. схему 3). Після випарювання розчинника виділили осад – трийодид 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-йодметил-4,5-дигідротіазолію. Підтвердженням будови отриманої сполуки **5 b** є спектральні дані. У спектрі сполуки **5 b** характерними є сигнали у вигляді мультиплету двох протонів групи  $\text{CH}_2\text{I}$  при 3,61; мультиплету двох протонів  $\text{CH}_2$ -групи при 3,23 м.ч.; мультиплету протону групи  $\text{CH}$  тіазольного кільця при 5,83 м.ч. та синглету протону  $\text{NH}$ -групи при 7,48 м. ч., що надійно підтверджують будову галогеніду.

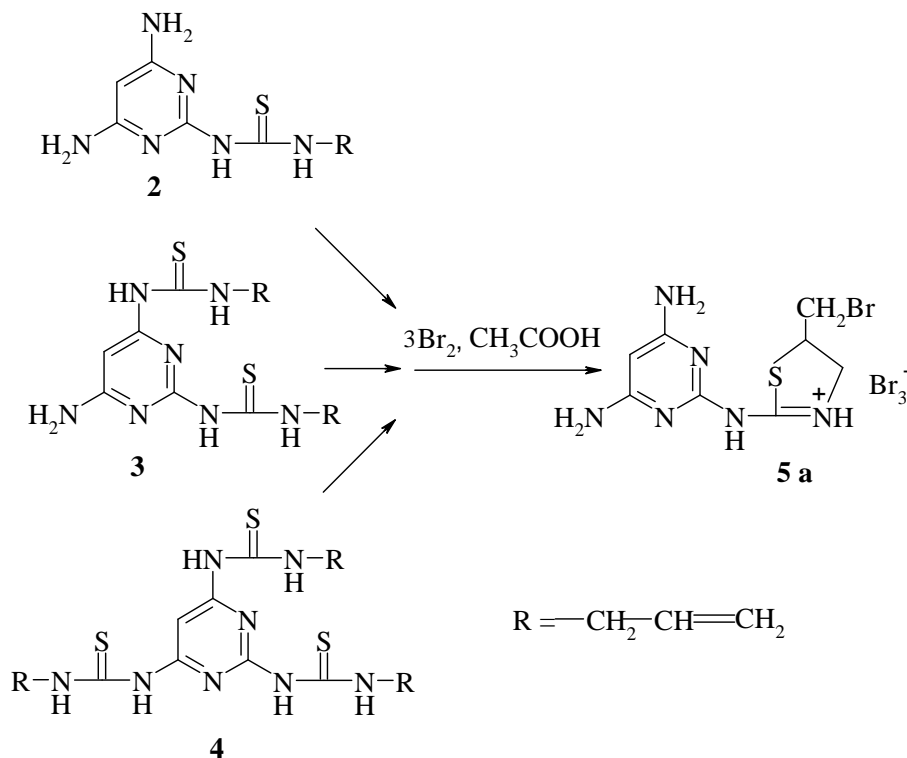
У реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації з бромом в хлороформі та з йодом в етанолі вводили суміш сполук моно- і диалкілзаміщеного 2,4,6-триамінопіримідину (**2** і **3**). Синтези тривали впродовж 2-х год при постійному перемішуванні та охолодженні в льоді. Осади, які вдалося виділити по закінченню реакцій, ідентифікували як трибромід і трийодид 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бром(йод)метил-4,5-дигідротіазолію **5 a**, **б**. Контроль повноти перебігу реакції здійснювався методом ТШХ. Підтвердженням будови тригалогенідів є дані ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії, що надійно підтверджують утворення одного тіазольного циклу.

Отже, диалкенілзаміщений піримідин **3** не вступив в реакцію циклізації.

Суміш сполук ди- і триалкенілзаміщеного амінопіримідину (**3** і **4**) також було введено в реакцію галогеноциклізації з електрофільним реагентом бромом. Циклізацію проводили в оцтовій кислоті, проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. По закінченню реакції утворилося масло, яке у вигляді осаду виділити не вдалося.

Було проведено кілька спроб введення в реакцію циклізації суміші сполук N-алкенілзаміщених похідних 2,4,6-триамінопіримідину (**2**, **3** і **4**). Циклізацію проводили бромом в оцтовій кислоті при постійному перемішуванні протягом 1,5 год. Осад, що випав, ідентифікували як трибромід **5 а**. У фільтраті, за даними ТШХ, залишились вихідні сполуки **3** і **4**, які не брали участі в реакції галогеноциклізації (схема 5).

Схема 5



Отже, у результаті проведеної реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації суміші гомологічних похідних 2,4,6-триамінопіримідину виділено лише один галогенід – трибромід 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бромметил-4,5-дигідротіазолію **5 а**, що містить п'ятичленний цикл у своїй будові. Одержання сполук з тіазольним циклом пояснюється, виходячи з будови алільного замісника. Одержання лише однієї циклічної сполуки можна пояснити введенням в реакцію галогеноциклізації недостатньої кількості броду для повної циклізації ди- та триалкенілзаміщених піримідинів **3**, **4**, а також складністю проходження реакції циклізації, яка зумовлена стеричним фактором, а саме досить об'ємними алкенільними замісниками у складі цих сполук.

**Висновки.** Реакцією ацилювання 2,4,6-триамінопіримідину алілізотіоціанатом одержано суміш сполук моно-, ди- та триалкенілзаміщеного піримідину, з якої індивідуально виділили лише монозаміщений – 2-N-алілізотіоціанат-4,6-діамінопіримідин. Реакцією електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації алкенілзаміщених похідних 2,4,6-триамінопіримідину синтезовано трибромід(трийодид) 2-(4,6-діаміно-2-піримідиніл)аміно-5-бром(йод)метил-4,5-дигідротіазолію. Показано, що на проходження реакції галогеноциклізації впливає будова алкенільного замісника, тому розмір утвореного циклу визначається його довжиною.

#### Джерела та література

1. Галогеноциклізація алілтіосечовин, одержаних на основі 2-метил-(2'-алкенілтіо)-4,6-діамінопіримідинів / Н. Ю. Сливка, Ю. І. Геваза, В. І. Станінець, С. І. Корольчук // Укр. хім. журн. – 2010. – Т. 76, № 8. – С. 102–107.

2. Геваза Ю. И. Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации алкенил- и алкинилзамещенных гетероциклов, протекающих с участием их нуклеофильных центров / Ю. И. Геваза, В. И. Станинец // Укр. хим. журн. – 2002. – Т. 68, № 12. – С. 67–76.
3. Ким Д. Г. Йодциклизация 2-аллилтио-4(3Н)-пиримидинов / Д. Г. Ким, В. И. Шмыгарев // ХГС. – 1995. – № 2. – С. 211–213.
4. Сливка Н. Ю. Галогенциклизация замещенных 2-(алкенилтио)пиримидин-6-онов / Н. Ю. Сливка, Ю. И. Геваза, В. И. Станинец // ХГС. – 2004. – № 5. – С. 776–783.

**Геваза Юрий, Сливка Наталия, Мартынюк Наталия. Синтез алкенилзамещенных производных 2,4,6-триаминопиримидину и их галогеноциклизация.** Впервые синтезированы алкенилзамещенные производные 2,4,6-триаминопиримидину. В результате реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации алкенилзамещенных производных 2,4,6-триаминопиримидину под действием брома и йода получены галогениды – трибромид и трийодид 2-(4,6-диамино-2-пиримидинил)амино-5-бром(йод)метил-4,5-дигидротиазолия. Совершены попытки бромирования и йодирования смесей алкенилзамещенных производных соединений аминопиримидина.

**Ключевые слова:** ацилирование, электрофильная внутримолекулярная циклизация, бромирование, йодирование, 2,4,6-триаминопиримидин, алилизотиоцианат, трибромид, трийодид, тиазольного цикл.

**Gevaza Yuriy, Slyvka Natalia, Martynyuk Natalia. First Synthesized Alkenilsubstituted Derivative Compound 2,4,6-Tryaminopyrimidyna.** The reaction of electrophilic intramolecular cyclization alkenilzamischenyh derivatives of 2,4,6-tryaminopyrimidyna under the action of bromine and iodine halides obtained – 2-(4,6-diamino-2-pyrimidinil)amino-5-brom(iod)methyl-4,5-digidrothiazolium tribromide and triiodide. There have been attempts bromination and iodination mixture alkenilsubstituted aminopyrimidyna related compounds.

**Key words:** Acylation, Intramolecular Electrophilic Cyclization, Bromination, Iodination, 2,4,6-Tryaminopyrimidyn, Alilizotiotsianat, Tribromide, Triiodid, Thiazole Cycle.

Східноєвропейський національний університет  
імені Лесі Українки

Стаття надійшла до редколегії  
19.05.2014 р.