

УДК 547 853 3

DOI: 10.21779/2542-0321-2020-35-4-104–109

А.Ф. Керемов

Реакции 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридами галогенкарбоновых кислот

Дагестанский государственный университет; Россия, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; alirzakeremov@mail.ru

Взаимодействием 5-амино-4-этокси и 2,5-диамино-4-метокси-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты получены соответствующие 4-замещенные пиримидотиазины-6. Реакцией 5-амино-4-метилмеркапто и 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты получены соответствующие 4-замещенные пиримидо[4,5-в][1,5]-пиримидотиазелины-6. Полученные соединения представляют собой твердые бесцветные или окрашенные вещества. Строение синтезированных соединений установлено элементным анализом и ИК-спектроскопией.

Ключевые слова: *пиримидотиазины, пиримидотиазепины, 5-амино-6-меркаптопиримидины, синтез, биологическая активность.*

Роль пиримидиновых, пуриновых и подобных структур как ключевых строительных блоков при создании фармацевтических препаратов самого широкого спектра действия чрезвычайно велика. Это относится к антибактериальным и противовирусным, противоопухолевым и нейротропным, противогрибковым, иммуностропным и другим лекарственным препаратам. С целью поиска биологической активности веществ среди би- и трициклических систем 1,4-тиазина и 1,4-тиазепина на основе 5-амино-4-замещенных 6-меркаптопиримидинов и производных 5-формил-6-хлорпиримидина, 1,3-диметил-6-хлорурацила синтезированы соответствующие производные дипиримидотиазепинов. Полученные соединения обладают способностью тормозить рост перерываемых опухолей экспериментальных животных [1–4].

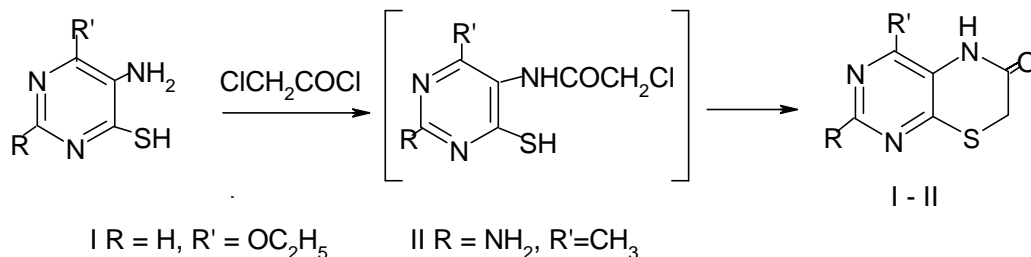
С той же целью авторами синтезированы адамансодержащие моно- и полициклические пиримидиновые производные [5], а также серия 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов [6].

Рядом авторов разработаны методы получения amino-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных цикlopenta[4',5'] пиридо[3',2': 4,5]тиено [3,2-d]пиримидинов и пиримидо[5,4': 2,3]тиено-[2,3-с]изохинолинов [7], 1.5-дигидро-2Н-хромено[2,3-d]-пиримидин-2,4(3Н)-дионов из 6-амино-1,3-диметилурацила, среди которых обнаружены соединения, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью [8], 4-аминозамещенных тетрагидропиримидо[4.5-d]азоцинов, содержащих пиримидиновый фрагмент, которые являются высокоактивными ингибиторами ацетил- и бутирилхомен-эстераз *in vitro* [9], а также новых 8-аминозамещенных пирано [4'',3'':4,5]-пиридо[3,2:4,5]фуоро[3,2-d]пиримидинов [10].

Нами предпринята попытка синтезировать пиримидотиазины и пиримидотиазепины, используя в качестве исходных соединений 5-амино-4-замещенные-6-меркаптопиримидины и хлорангидриды галогенкарбоновых кислот.

Первоначально эту реакцию мы исследовали на примере 5-амино-6-меркаптопиримидинов и хлорангидрида хлоруксусной кислоты, чтобы выяснить приемлемость этого метода для получения пиримидотиазинон-6.

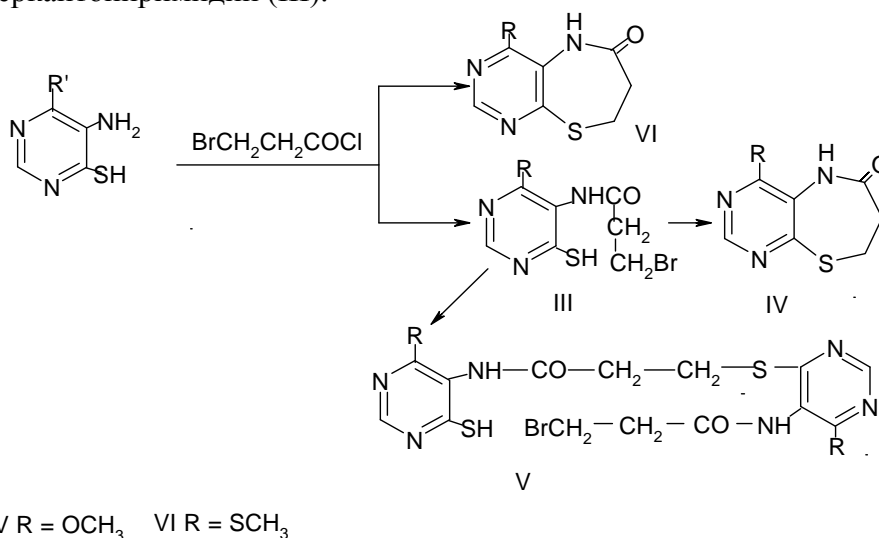
Показано, что при взаимодействии 5-амино-6-меркапто-4-этоксипиримидина и 2,5-диамино-4-метил-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в безводном ацетоне в присутствии поташа образуется 4-этоксипиримидотиазинон-6 и 2-амино-4-метилпиримидотиазинон-6 (1,2).



Первой стадией этой реакции является, вероятно, ацилирование 5-аминогруппы и образование 5-хлорацетиламино-6-меркаптопиримидинов, а затем протекает внутримолекулярное алкилирование меркаптогруппы.

Промежуточное соединение не удалось выделить. Таким образом, было показано, что реакция 5-амино-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридами α-галогенкислот может быть успешно использована для получения пиримидотиазинон-6.

Первичным продуктом при взаимодействии 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты является 5-β-бромпропиониламино-6-меркаптопиримидин (III).



Затем в зависимости от применяемых условий может протекать внутримолекулярное или межмолекулярное алкилирование 6-меркаптогруппы, в результате чего образуется пиримидо[4,5-в][1,5]тиазепинон-6 (IV) или дипиримидилсульфид (V). Если соединение (III) не отделить от реакционной среды, а оставить стоять при 18–20 °С в течение суток, то образуется дипиримидилсульфид (V). Для циклизации соединения (III) в пиримидотиазепинон (IV) его необходимо нагревать в безводном ацетонитриле при 80–90 °С. Взаимодействием 5-амино-4-метилтио-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты получен 4-метилтиопиримидо[4,5-в][1,5]-тиазепинон-6 (IV) без выделения промежуточного соединения.

Таким образом, исследование реакции 5-амино-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты привело к разработке удобного и доступного метода получения гетероциклической системы – пиримидо(4,5-в)(1,5)тиазепинонов-6.

Строение полученных соединений подтверждено их аналитическими и спектральными характеристиками. В ИК-спектре соединения III имеются полосы CO и NH-амида (при 3280 и 1672 см^{-1}), а в спектре ПМР – два триплета с химическими сдвигами 3,78 и 3,16 м. д, относящиеся к протонам двух метиловых групп.

В ИК-спектре IV и VI имеются полосы CO и NH-групп амида (1675–1670 и 3230–3090 см^{-1}), а в ПМР-спектре IV обнаружены сигналы двух CH_2 групп, два триплета с центрами при 3,35 и 3,008 м. д. и сигнал группы OCH_3 при 4,01 м. д.

Некоторые характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК спектр, ν , см^{-1}
I	60	193–194	Этанол+вода	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	Р: спирт, хлороформ, бензол, этилацетат. Н: вода, эфир, петролейный эфир	1678 (C=O); 3325, 3200 (NH)
II	70	>300	ДМФ	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$	Р: спирт, хлороформ, этилацетат Н: вода, эфир	1670 (C=O); 3165,3100 (NH); 3340,3240 (NH ₃);
III	70	-	Этанол	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{OS}$	Р: спирт Н: вода, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир, петролейный эфир	1672 (C=O); 3250, 3220 (NH)
IV	70	160–162	Этанол	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	Р: спирт, хлороформ Н: вода, бензол, этилацетат, эфир, петролейный эфир	1670 (C=O); 3230, 3130 (NH)
V	37	205	Этанол+ДМФ	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{S}$	Р: бензол Н: вода, спирт, хлороформ, эфир, петролейный эфир	1674 (C=O); 3240, 3150 (NH)
VI	70	199–201	Этанол	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$	Р: спирт, хлороформ Н: вода, бензол, этилацетат, эфир, петролейный эфир	1675 (C=O) 3090 (NH)

Экспериментальная часть

*4-этоксипиримидо(4,5-*b*)(1,4)тиазиин-6(I)*

Смесь 2 г (0,0117 ммоль) 5-амино-6-меркапто-4-этоксипиримидина, 1,35 г (0,0119 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты, 1,7 г K_2CO_3 в 50 мл безводного ацетона перемывают 12 часов при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат, кристаллизуют из водного спирта.

Бесцветные кристаллы.

Выход 1,5 г (60 %),

$T_{пл.} = 193–194\text{ }^{\circ}C$,

ИК-спектр, $\nu\text{ см}^{-1}$: 1678 (C=O); 3325, 3200(NH)

$C_8H_9N_3O_2S$

Найдено, %: C 45,19; H 4,09; N 20,20; S 16,37

Вычислено, %: C 45,48; H 4,30; N 19,89; S 15,18

*2-амино-4-метилтирипимидо(4,5-*b*)(1,4)тиазиин-6(II)*

К смеси 1 г (0,0063 ммоль) 2,5-диамино-4-метил-6-меркаптопиримидина в 60 мл безводного ацетона, содержащего 1 г K_2CO_3 , прибавляют 0,86 г (0,0075 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 7 часов при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом, сушат, кристаллизуют из ДМФ.

Белые кристаллы.

Выход 0,85 г (70 %), $T_{пл.} \sim 300\text{ }^{\circ}C$.

ИК-спектр, см^{-1} : 1670 (CO); 3165, 3100 (NH); 3340, 3240 (NH₂)

$C_7H_8N_4OS$

Найдено, %: C 42,45; H 4,24; N 28,74; S 16,13.

Вычислено, %: C 42,85; H 4,08; N 28,56; S 16,32.

4-метокси-5-β-бромпропионамино-6-меркаптопиримидин (III).

Смесь 1 г (0,0063 ммоль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина, 0,9 г (0,0065 ммоль) K_2CO_3 , 1,3 г (0,0068 ммоль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты в 60 мл безводного ацетона перемешивают 2,5 часа при 18–20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и экстрагируют спиртом. Спиртовый и ацетоновый растворы объединяют и упаривают в вакууме досуха. Полученные вещества кристаллизуют из спирта.

Светло-желтые кристаллы, не имеющие определенной $T_{пл.}$.

Выход 1,3 г (70 %).

ИК-спектр, см^{-1} : 1672 (CO); 3260, 3220 (NH).

$C_8H_{10}BrN_3OS$

Найдено, %: C 33,24; H 3,65; Br 27,03; N 14,68; S 11,10.

Вычислено, %: C 32,89; H 3,45; Br 27,35; N 14,38; S 10,98.

*4-метоксипиримидо(4,5-*b*)(1,5)тиазепин-6 (IV).*

Смесь 1 г (0,0063 ммоль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина, 0,9 г (0,0065 ммоль) K_2CO_3 , 1,3 г (0,0068 ммоль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты в 70 мл безводного ацетона перемешивают 6 часов при 18–20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и экстрагируют горячим ацетонитрилом, раствор упаривают, остаток отфильтровывают и высушивают. Кристаллизуют из спирта.

Бесцветные кристаллы.

Выход 0,9 г (70 %), $T_{пл.} \sim 160–162\text{ }^{\circ}C$.

ИК-спектр, см^{-1} : 1670 (CO-NH); 3230, 3130 (NH).

$C_8H_9N_3O_2S$

Найдено, %: C 45,75; H 4,21; N 19,95; S 15,02.

Вычислено, %: С 45,48; Н 4,29; N 19,89; S 15,18.

4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-β-бромпропиониламинопиримидил-6')-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин(V).

Смесь 1 г (0,0063 ммоль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина, 0,9 г (0,0065 ммоль) K₂CO₃ и 1,3 г (0,0063 ммоль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты в 60 мл безводного ацетона перемешивают при 18–20 °С в течение 2-х суток. Выделившийся осадок отфильтровывают, экстрагируют спиртом, спиртовой и ацетоновый растворы объединяют и упаривают в вакууме. Кристаллизуют из спирта.

Кремовые кристаллы.

Выход 1,2 г (37 %), T_{пл.} ~205 °С.

ИК-спектр, ν см⁻¹: 1674(CO-NH).

C₁₆H₁₉BrN₆O₄S₂

Найдено %: С 39,34; Н 3,70; Br 15,83; N 16,86; S 13,15.

Вычислено, %: С 38,17; Н 3,80; Br 15,87; N 16,70; S 12,75.

4-метилмеркаптопиримидо (4,5- b)(1,5) тиазепинон-6 (VI)

Смесь 1 г (0,0057 ммоль) 5-амино-4-метилмеркапто-6-меркаптопиримидина, 1,6 г (0,0116 ммоль) K₂CO₃, 1,2 г (0,0062 ммоль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты в 100 мл безводного ацетона перемешивают 8 часов при 18–20 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают и экстрагируют горячим ацетонитрилом, раствор упаривают, остаток отфильтровывают и высушивают. Кристаллизуют из спирта.

Белые кристаллы.

Выход 0,9 г (70 %), T_{пл.} ~199–201 °С.

ИК спектр, ν см⁻¹: 1675 (CO-NH); 3090 (NH).

C₈H₉N₃OS₂

Найдено, %: С 42,10; Н 4,01; N 18,40; S 27,94.

Вычислено, %: С 42,27; Н 3,99; N 18,48; S 28,21.

Литература

1. Сафонова Т.С., Немерюк М.П., Лиховидова М.М., Гринева Н.А., Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Керемов А.Ф. Синтез, свойства и превращения производных 1,3-диметил-6-(51-аминопиримидилтио-61) урацилов // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 13–16.
2. Сафонова Т.С., Немерюк М.П., Гринева Н.А., Лиховидова М.М., Керемов А.Ф. Синтез и свойства производных дипиримидо[4,5-b][5,4-f]1,4-тиазепина // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 10–13.
3. Safonova T.S., Nemeryuk M.P., Likhovidova M.M., Grineva N.A., Soloveva N.P., Anisimova O.S., Keremov A.F. Synthesis, properties and reactions of derivatives of 1,3-dimethyl-6-(-51-aminopyrimidyethio-61)uracils // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 11–14.
4. Safonova T.S., Nemeryuk M.P., Likhovidova M.M., Grineva N.A., Keremov A.F. Synthesis and properties of dipyrimido[4,5-b][5,4-f]-1,4-thiazepine derivatives // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 60–63.
5. Шокова Э.А., Ковалев В.В. Биологическая активность адамансодержащих моно и полициклических пиримидиновых производных. // Химик-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 2. – С. 3–15.
6. Лужкова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. Синтез и антибактериальная активность 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 12. – С. 12–14.

7. Пароникян Е.Г., Дамян Ш.Ш., Норавян А.С., Минасян Н.С. Синтез производных цикlopenta [4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-с][3,2-д]пиримидинов и пиримидо[5'4':2,3]тиено[2,3-с] изохинолинов // *Химия гетероциклических соединений*. – 2014. – № 8. – С. 1286–1292.
8. Осянин В.А., Осипов Д.В., Павлов С.А., Климочкин Ю.Н. Новый метод синтеза 1,5-дигидро-2Н-хромено [2,3-д] пиримидин-2,4 (3Н)-дионов // *Химия гетероциклических соединений*. – 2014. – № 8. – С. 1293–1295.
9. Воскресенский Л.Г., Овчаров М.В., Борисова Т.Н., Листратова А.В., Куликова Л.Н., Сорокина Е.А., Громов С.П., Варламов А.В. Синтез 4-аминозамещенных тетрагидропиримидо [4,5-д] азоцинов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2013. – № 8. – С. 267–1274.
10. Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Гусакиан М.С., Норавян А.С. Синтез 8-аминопроизводных конденсированных фуоро[3,2-д]-пиримидинов // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – № 6. – С. 912–918.

Поступила в редакцию 21 июля 2020 г.

UDC 547 853 3

DOI: 10.21779/2542-0321-2020-35-4-104–109

Reactions of 5-amino-4-substituted-6-Mercaptopyrimidines with Halogencarboxylic Acid Chlorides

A.F. Keremov

Dagestan State University; Russia, 367000, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a; alir-zakeremov@mail.ru

The reaction of 5-amino-4-ethoxy and 2,5-diamino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidines with chloroacetic acid chloride gave the corresponding 4-substituted pyrimidothiazinones-6. The reaction of 5-amino-4-methylmercapto and 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidines with β -bromopropionic acid chloride gave the corresponding 4-substituted pyrimido-1,5-pyrimidothiazepinones-6. The resulting compounds are colorless or colored solids. The structure of the synthesized compounds was established by elemental analysis and IR spectroscopy.

Keywords: *pyrimidothiazinones, pyrimidothiazepinones, 5-amino-6-mercaptopyrimidines, synthesis, biological activity.*

Received 21 July's 2020