

## ХИМИЯ

УДК 547.853 3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-1-73-78

*А.Ф. Керемов, И.А. Исмаилов, С.Р. Гамирова*

### **Синтез дипиридимидсульфидов на основе 5-β-бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопириимида**

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

Пиридиновые и подобные структуры являются ключевыми строительными блоками при создании фармацевтических препаратов. Среди них найдено множество антибактериальных, антивирусных, противоопухолевых, противогрибковых, иммунотропных и других лекарственных препаратов.

С целью поиска биологически активных веществ нами на основе 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопириимида синтезированы различные производные дипиридимотиазепинов. Синтезированные соединения обладают способностью тормозить рост перевиваемых опухолей экспериментальных животных.

Взаимодействием 5-β-бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопириимида с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопириимида получен соответствующий дипиридимидсульфид, который далее ацилирован хлорангидридами β-бромпропионовой и хлоруксусной кислот.

**Ключевые слова:** 5-амино-6-меркаптопириимидин, синтез, биологическая активность, алкилирование, ацилирование.

### **Введение**

Как известно, пиридиновые и подобные структуры являются ключевыми строительными блоками при создании фармацевтических препаратов. Среди них найдено множество антибактериальных, антивирусных, противоопухолевых, нейротропных, противогрибковых, иммунотропных и других лекарственных препаратов. С целью поиска биологически активных веществ нами на основе 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопириимида синтезированы различные производные дипиридимотиазепинов. Полученные соединения обладают способностью тормозить рост перевиваемых опухолей экспериментальных животных [1-4].

С той же целью авторами синтезированы адамансодержащие моно- и полициклические пиридиновые производные, а также серия 5-(арилметилен)-гексагидропириимидин-2,4,6-трионов [5; 6].

Авторы в работах [7-9] проводили алкилирование и аминометилирование 2-меркаптобензимидазола различными алкилирующими агентами и получили ряд производных 2-сульфанилбензимидазола.

При взаимодействии 5-амино-4-метокси-6-меркаптопириимида с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты образуются 4-метокси пириимида [4,5-в] [1,5]тиазепин-6 и 4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-β-бромпропиониламино-6'-меркаптопропиониламино-6-меркаптопириимидин (II) [10].

### Методы эксперимента

#### *4-метокси-5- $\beta$ -пропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (III).*

К раствору 1,1 г (0,0037 моль) 4-метокси-5- $\beta$ -пропиониламино-6-меркаптопиримидина в 50 мл этанола, 0,9 г (0,0065 моль)  $K_2CO_3$  прибавляют 6 мл иодистого метила. Реакционную смесь перемешивают 20 часов при 18–20 °C, обрабатывают активированным углем, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха. Кристаллизуют из этанола.

Кремовые кристаллы. Выход 1 г (87 %), Т. пл. 190–191 °C.

ИК спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1661 (CO-NH); 3275 (NH).

ПМР спектр: 8,62 м. д. (2CH); 3,91 м. д. (OCH<sub>3</sub>); 2,53 м. д. (SCH<sub>3</sub>).

$C_9H_{12}BrN_3O_2S$

Найдено, %: C 35,36; H 3,97; Br 25,69; N 13,28; S 10,57.

Вычислено, %: C 35,30; H 3,95; Br 26,10; N 13,72; S 10,47.

#### *4-метокси-5- $\beta$ -(5'-амино-4'-метокси-6'-пиримидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (IV).*

К раствору 0,5 г (0,0032 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 20 мл этанола, содержащему 2,5 мл (0,0032 моль) 10% спиртового раствора KOH, по каплям прибавляют 1 г (0,0032 моль) III в 30 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 12 часов при 18–20 °C. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Кристаллизуют из этанола.

Кремовые кристаллы. Выход 0,75 г (61 %), Т. пл. 206–207 °C.

ИК спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1647 (CO-NH); 3375, 3230 (NH); 3470 (NH<sub>2</sub>).

ПМР спектр: 8,62 м. д. (2CH); 8,22 м. д. (2CH); 3,90 м. д. (OCH<sub>3</sub>); 2,51 м. д. (SCH<sub>3</sub>); 3,28 м. д. (CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-триплет).

#### *4-метокси-5- $\beta$ -(4'-метокси-5'- $\beta$ -бромпропиониламино-6'-пиримидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (V).*

К суспензии 0,6 г (0,00157 моль) IV, 0,45 г (0,0035 моль)  $K_2CO_3$  в 50 мл безводного ацетона прибавляют 0,3 г (0,0017 моль) хлорангидрида  $\beta$ -бромпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при 18–20 °C. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают. Кристаллизуют из ацетонитрила.

Бесцветные кристаллы. Выход 0,55 г (66 %), Т. пл. 234 °C (разл.).

ИК спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1670 (CO-NH); 3255 (NH).

$C_{17}H_{21}BrN_6O_4S_2$

Найдено, %: C 39,78; H 4,06; Br 15,04; N 16,46; S 12,52.

Вычислено, %: C 39,46; H 4,09; Br 15,45; N 16,24; S 12,39.

#### *4-метокси-5- $\beta$ -(4'-метокси-5'-хлорацетиламино-6'-пиримидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (VI).*

К суспензии 0,5 г (0,0013 моль) IV, 0,8 г (0,0022 моль)  $K_2CO_3$  в 50 мл безводного ацетона прибавляют 0,4 г (0,0035 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 20 часов при 18–20 °C. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают. Кристаллизуют из ацетонитрила.

Бесцветные кристаллы. Выход 0,45 г (75 %), Т. пл. 241 °C (разл.).

ИК спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1678 (CO-NH); 3240 (NH).

$C_{16}H_{19}ClN_6O_4S_2$

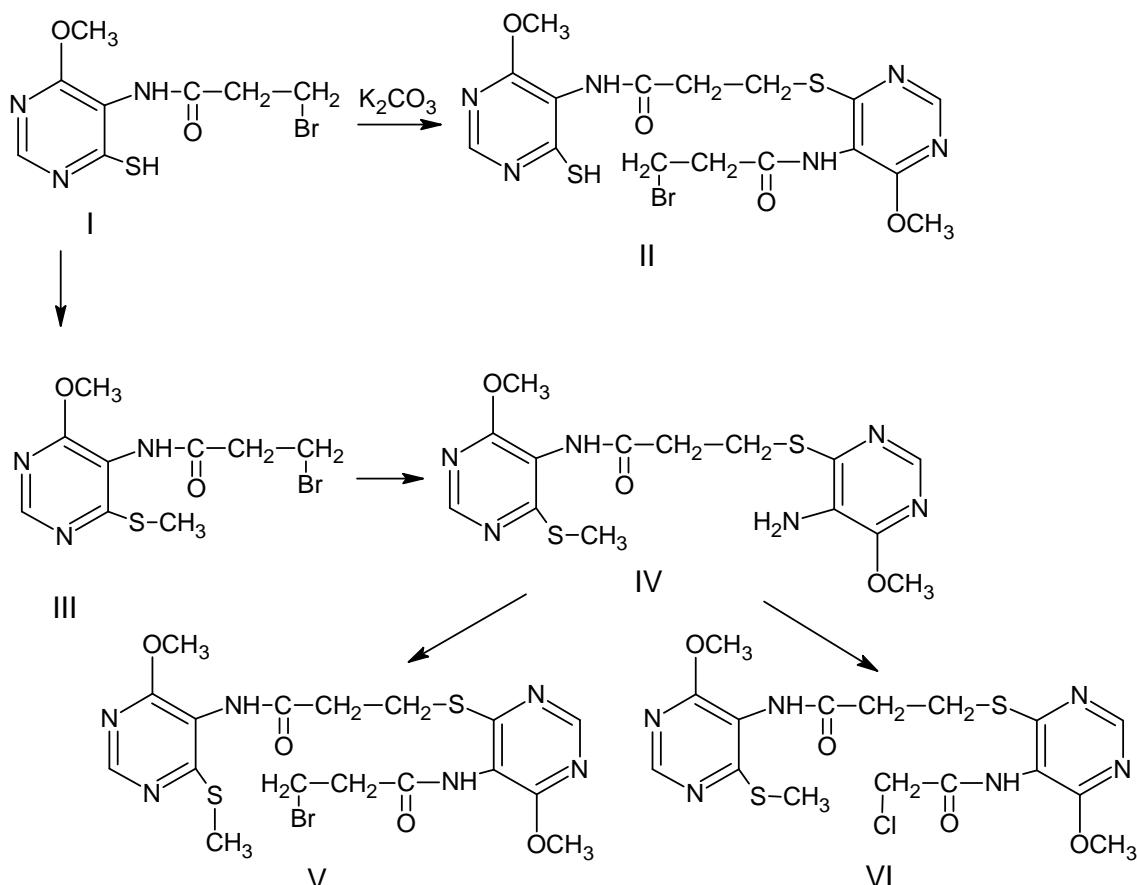
Найдено, %: C 41,64; H 4,07; Cl 7,83; N 18,28; S 14,17.

Вычислено, %: C 41,89; H 4,17; Cl 7,72; N 18,31; S 13,97.

### Обсуждение результатов

Нам казалось интересным более подробно исследовать условия, приводящие к соединению (II). Было показано, что 4-метокси-5-β-пропиониламино-6-меркаптопириимидин (I) легко алкилируется иодистым метилом с образованием 6-метилмеркаптопириимида (III).

Если реакцию соединения (III) провести с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопириимидином, то легко образуется 4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-амино-6'-пириидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопириимидин (IV).



При исследовании свойств соединения (IV) обнаружено, что оно легко ацилируется хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты, образуя при этом дипиримидилсульфид (V). Успешное получение соединения (V) подтверждало возможность протекания реакций меркаптосоединений I и II межмолекулярно, а также позволило разработать доступный метод синтеза разнообразных дипиримидилсульфидов.

Далее было показано, что при обработке дипиримидилсульфида (IV) хлорангидридом хлоруксусной кислоты в ацетоне в присутствии поташа образуется N'-хлорацетильное производное (VI).

Строение соединений I–VI подтверждено с помощью ИК и ПМР спектроскопии.

В ИК спектре соединений IV помимо полос СО и NH амида (1647 см<sup>-1</sup> и 3230–3375 см<sup>-1</sup>) имеется полоса поглощения первичной NH<sub>2</sub> группы (3475 см<sup>-1</sup>).

В ИК спектрах N<sup>5</sup>, N<sup>5'</sup>-дизамещенных (V, VI) отсутствовали полосы NH<sub>2</sub> группы, а имелись полосы только NH и СО амидных групп.

В ПМР спектре VI имеется триплет с центром при 3,19 м. д. для группы  $\text{CH}_2\text{-CONH}$ , сигнал при 4,60 м. д. принадлежит группе  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . В соединении V мультиплет с центром 3,27 м. д. принадлежит сигналам метиленовых групп, связанных с карбонильной группой (фрагмент  $\text{CH}_2\text{-CO-NH}$ ), а сигналы  $\text{CH}_2\text{Br}$  и  $\text{CH}_2\text{-S}$  фрагментов перекрываются сигналами  $\text{OCH}_3$  групп.

**Таблица 1. Характеристика синтезированных соединений**

Соединение	Выход, %	Т пл., $^{\circ}\text{C}$	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$
III	87	190–191 (разл.)	этанол	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$	Р: спирт, хлороформ, бензол, этилацетат, эфир Н: вода, петролейный эфир	1661 (CO-NH); 3375, (NH)
IV	61	206–207	этанол	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$	Р: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир Н: вода, петролейный эфир	1647 (CO-NH); 3375, 3230 (NH); 3470(NH2)
V	66	234 (разл.)	ацетонитрил	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{S}_2$	Р: спирт Н: вода, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир, петролейный эфир	1670 (CO-NH); 3250 (NH)
VI	75	241 (разл.)	ацетонитрил	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}_2$	Р: спирт, бензол, хлороформ, эфир, этилацетат Н: вода, петролейный эфир	1678 (CO-N); 3240 (NH)

### Выводы

При взаимодействии 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом  $\beta$ -бромпропионовой кислоты образуется 4-метоксипиримидо-[4,5- $\beta$ ][1,5]тиазепинон-6; а при взаимодействии 5- $\beta$ -бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получен соответствующий дипиримидилсульфид.

### Литература

1. Сафонова Т.С., Немерюк М.П., Лиховидова М.М., Гринева Н.А., Керемов А.Ф., Соловьева Н.П., Анисимова О.С. Синтез, свойства и превращения производных 1,3-диметил-6-(5'-аминопиримидилтио-6')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 дипириимило[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., Solov'eva N.P., Anisimova O.S., Keremov A.F. Synthesis, properties, and reactions of derivatives of 1,3-dimethyl-6- (5'-aminopyrimidylthio-6')uracils // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 11–14.
4. Safonova T.S., Nemeryuk M.P., Grineva N.A., Likhovidova M.M., 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 адамансодержащихmono и полициклических пиридиновых производных // Химико-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-(арилметилен) гексагидропириимидин-2,4,6-трионов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 12. – С. 12–14.
7. Mohammed R. Ahamed, Shetha F. Narren and Amal S. Sadiq. Synthesis of 2-mercaptopbenzimidazole and some of its derivatives // Journal of Al-Nahrain University. – 2013. – Vol. 16(2). – Рр. 77–83.
8. Беспалов А.Я., Горчакова Т.Л., Иванов А.Ю., Кузнецов М.А., Кузнецова Л.М., Панькова А.С., Прокопенко Л.И., Авдонцева М.С. Алкилирование и аминометилирование 1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-тиона // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 11. – С. 1684–1696.
9. Ротили Д., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Май А., Артико М., Еремийчук А.С., Гордеева Е.А., Брунилина Л.Л., Эсте Х.А. О специфике взаимодействия производных 2-тиоксо-2,3-дигидропириимидин-4(1Н)-она с иодметаном и алкил(хлорметил)сульфидами // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 2. – С. 248.
10. Керемов А.Ф. Реакции 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопириимидинов с хлорангидридами галогенкарбоновых кислот // Вестник Дагестанского государственного университета. Сер. 1: Естественные науки. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 104–109.

Поступила в редакцию 19 февраля 2021 г.

UDC 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-1-73-78

## Synthesis of Dipyrimidylsulfides Based on 5- $\beta$ -Bromopropionylamino-4-methoxy-6-methylmercaptopyrimidine

*A.F. Keremov, I.A. Ismailov, S.R. Gamidova*

*Dagestan State University; Russia, 367000, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a;;  
alirza.keremov@mail.ru*

Pyrimidine and similar structures are key building blocks in pharmaceutical formulation. A number of antibacterial, antiviral, antitumor, antifungal, immunotropic and other drugs are found among them. In order to search for biologically active substances, we synthesized various derivatives of dipirimidothiazepines based on 5-amino-4-substituted-6-mercaptopirimidines. The synthesized compound have the ability to inhibit the growth of transplanted tumors in experimental animals.

The reaction of 5- $\beta$ -bromopropionylamino-4-methoxy-6-methylmercaptopirimidine with 5-amino-4-methoxy-6-methylmercaptopirimidine gave the corresponding dipyrimidyl sulfide, which was further acylated with  $\beta$ -bromopropionyl and chloroacetic acid chlorides.

**Keywords:** *5-amino-6-methylmercaptopirimidine, synthesis, biological activity, alkylation, acylation.*

*Received 19 February 2021*