

ХИМИЯ

УДК 547.853 3

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

А.Ф. Керемов, И.А. Исмаилов, С.Р. Гамидова

Синтез дипиримидилсульфидов на основе 5-β-бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина

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

Пиримидиновые и подобные структуры являются ключевыми строительными блоками при создании фармацевтических препаратов. Среди них найдено множество антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых, противогрибковых, иммуностимулирующих и других лекарственных препаратов.

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

Взаимодействием 5-β-бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получен соответствующий дипиримидилсульфид, который далее ацилирован хлорангидридами β-бромпропионовой и хлоруксусной кислот.

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

Введение

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

С той же целью авторами синтезированы адамансодержащие моно- и полициклические пиримидиновые производные, а также серия 5-(арилметил)-гексагидропиримидин-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-меркаптопиримидина с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты образуются 4-метоксипиримидо [4,5-в] [1,5]тиазепинон-6 и 4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-β-бромпропиониламинопиримидил-6')-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин (II) [10].

Методы эксперимента

4-метокси-5-β-пропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (III).

К раствору 1,1 г (0,0037 моль) 4-метокси-5-β-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 °С, обрабатывают активированным углем, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха. Кристаллизуют из этанола.

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

ИК спектр, ν см⁻¹: 1661 (CO-NH); 3275 (NH).

ПМР спектр: 8,62 м. д. (2CH); 3,91 м. д. (OCH₃); 2,53 м. д. (SCH₃).

$C_9H_{12}BrN_3O_2S$

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

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

4-метокси-5-β-(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 КОН, по каплям прибавляют 1 г (0,0032 моль) III в 30 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 12 часов при 18–20 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Кристаллизуют из этанола.

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

ИК спектр, ν см⁻¹: 1647 (CO-NH); 3375, 3230 (NH); 3470 (NH₂).

ПМР спектр: 8,62 м. д. (2CH); 8,22 м. д. (2CH); 3,90 м. д. (OCH₃); 2,51 м. д. (SCH₃); 3,28 м. д. (CO-(CH₂)₂-триплет).

4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-β-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 β-бромпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают. Кристаллизуют из ацетонитрила.

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

ИК спектр, ν см⁻¹: 1670 (CO-NH); 3255 (NH).

$C_{17}H_{21}BrN_6O_4S_2$

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

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

4-метокси-5-β-(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 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают. Кристаллизуют из ацетонитрила.

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

ИК спектр, ν см⁻¹: 1678 (CO-NH); 3240 (NH).

$C_{16}H_{19}ClN_6O_4S_2$

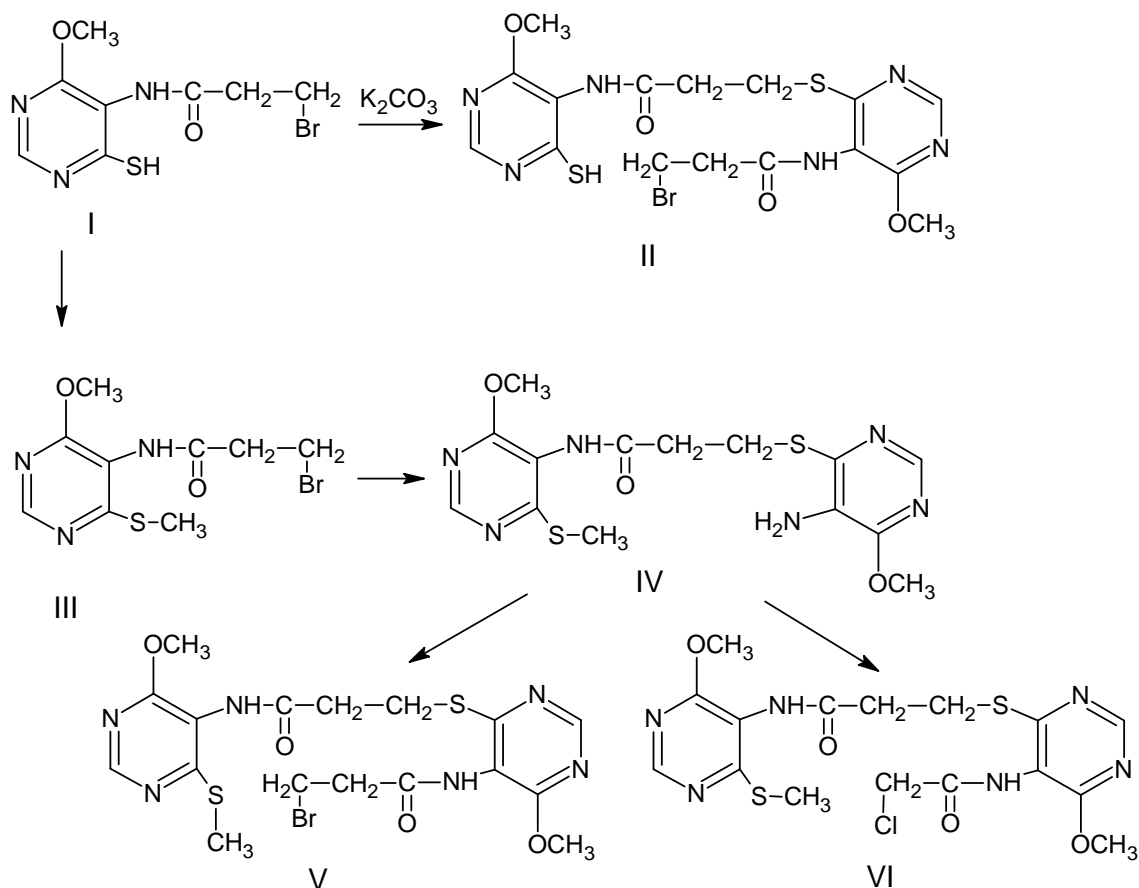
Найдено, %: С 41,64; Н 4,07; Cl 7,83; N 18,28; S 14,17.

Вычислено, %: С 41,89; Н 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-меркаптопиримидин (I) легко алкилируется иодистым метилом с образованием 6-метилмеркаптопиримидина (III).

Если реакцию соединения (III) провести с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином, то легко образуется 4-метокси-5-β-(4'-метокси-5'-амино-6'-пиримидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин (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 CO и NH амида (1647 см^{-1} и $3230\text{--}3375\text{ см}^{-1}$) имеется полоса поглощения первичной NH_2 группы (3475 см^{-1}).

В ИК спектрах N^5 , $\text{N}^{5'}$ -дизамещенных (V, VI) отсутствовали полосы NH_2 группы, а имелись полосы только NH и CO амидных групп.

В ПМР спектре VI имеется триплет с центром при 3,19 м. д. для группы CH₂-CONH, сигнал при 4,60 м. д. принадлежит группе CH₂Cl. В соединении V мультиплет с центром 3,27 м. д. принадлежит сигналам метиленовых групп, связанных с карбонильной группой (фрагмент CH₂-CO-NH), а сигналы CH₂Br и CH₂-S фрагментов перекрываются сигналами OCH₃ групп.

Таблица 1. Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	T пл., °C	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК спектр, ν, см ⁻¹
III	87	190–191 (разл.)	этанол	C ₉ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	Р: спирт, хлороформ, бензол, этилацетат, эфир Н: вода, петролейный эфир	1661 (CO-NH); 3375, (NH)
IV	61	206–207	этанол	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₃ S ₂	Р: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир Н: вода, петролейный эфир	1647 (CO-NH); 3375, 3230 (NH); 3470(NH ₂)
V	66	234 (разл.)	ацетонитрил	C ₁₇ H ₂₁ BrN ₆ O ₄ S ₂	Р: спирт Н: вода, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир, петролейный эфир	1670 (CO-NH); 3250 (NH)
VI	75	241 (разл.)	ацетонитрил	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₆ O ₄ 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 β-бромпропионовой кислоты образуется 4-метоксипиримидо – [4,5-в][1,5] тиазепинон-6; а при взаимодействии 5-β-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 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., 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 адамансодержащих моно и полициклических пиримидиновых 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-(арилметил) гексагидропиримидин-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-mercaptobenzimidazole and some of its derivatives // Journal of Al-Nahrain University. – 2013. – Vol. 16(2). – Pp. 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 аминотетилирование 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-дигидропиримидин-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-меркаптопиримидинов 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-β-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-mercaptopyrimidines. The synthesized compound have the ability to inhibit the growth of transplanted tumors in experimental animals.

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

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

Received 19 February 2021