ХИМИЯ

УДК 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-3-89–95

А.Ф. Керемов

Синтез дипиримидилсульфидов на основе 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина и хлорангидрида хлоруксусной кислоты

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

В статье отмечено, что алкилированием йодистым метилом 4-метокси-5- β -пропионил-амино-6-меркаптопиримидина получен 4-метокси-5- β -пропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин. Если реакцию последнего провести с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином, то образуется 4-метокси-5- β -(5'-амино-4'-метокси-6'-пиримидил)-меркаптопропиониламино-6-метилмеркаптопиримидин, который при ацилировании хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты образует соответствующий дипиримидилсульфид. В работе исследованы реакции получения дипиримидилсульфидов, содержащих при N^5 остатки уксусной кислоты, а при $N^{5'}$ – β -бромпропионовой и хлоруксусной кислот.

При ацилировании 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина хлорангидридом хлоруксусной кислоты получают 4-метокси-6-метилмеркапто-5-хлорацетиламинопиримидин. При взаимодействии последнего с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получают соответствующий дипиримидилсульфид, который далее ацилируют по аминогруппе хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот.

Ключевые слова: *хлорангидрид хлоруксусной кислоты, синтез, биологическая активность, ацилирование, дипиримидилсульфиды.*

Введение

В работах [1–3] авторы проводили алкилирование и аминометилирование 2-меркаптобензимидазола различными алкилирующими агентами и синтезировали ряд производных 2-сульфанилбензимидазола.

На основе производных пиримидина и других подобных структур синтезирован ряд фармацевтических препаратов, обладающих разнообразными видами биологической активности: антибактериальной, противогрибковой, противораковой, противоязвенной, нейротропной, антивирусной и другими. Некоторые соединения, синтезированные на основе 5-амино-4-замещенных 6-меркаптопиримидинов, например дипиримидотиазолиноны способны тормозить рост перевиваемых опухолей экспериментальных животных [4; 5].

В работах [6; 7] авторы синтезировали адамантансодержащие моно- и полициклические пиримидиновые производные, обладающие биологической активностью, и ряд 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов и исследовали их антимикобактериальную активность.

В работе [8] представлены результаты исследований по синтезу галогенсодержащих пиримидо [1,2-а]бензимидазол-4(он)-онов и их алкилированию с целью поиска препаратов, обладающих активностью в отношении респираторно-синцитиального вируса, вируса герпеса и ВИЧ.

Взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркапто и 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидинов с хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты получены соответствующие дипиримидилсульфиды [9; 10].

Методика эксперимента

I. 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидин.

а) К раствору 1 г (0,0063 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 50 мл этанола, содержащему 8 мл (0,007 моль) 5% спиртового раствора КОН, прибавляют 4 мл йодистого метила. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °С, фильтруют, фильтрат упаривают досуха, остаток экстрагируют эфиром, эфирный раствор упаривают.

Кристаллизуют из гексана.

Светло-желтые кристаллы.

Выход 0,83 г (78 %), $T_{пл.}$ 70–71 °С.

ИК спектр, $см^{-1}$: 3433 (NH_2).

$C_6H_9N_3OS$

Найдено, %: С 42,40; Н 5,60; N 24,70; S 18,75.

Вычислено, %: С 42,09; Н 5,30; N 24,54; S 18,72.

б) К суспензии 1 г (0,0063 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина, 640 мл безводного ацетона, содержащей 2 г K_2CO_3 , прибавляют 0,8 г (0,0063 моль) диметилсульфата.

Реакционную массу перемешивают 20 часов при 18–20 °С, фильтруют, фильтрат упаривают досуха, остаток экстрагируют эфиром, эфир упаривают и получают 0,4 г 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина. Проба смешения с веществом, полученным по способу а, не дает депрессии $T_{пл.}$, ИК спектры соединений идентичны.

II. 4-метокси-6-метилмеркапто-5-хлорацетиламинопиримидин.

К раствору 0,9 г (0,0052 моль) 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина в 50 мл безводного ацетона, содержащему 0,6 г (0,0065 моль) K_2CO_3 , прибавляют 0,6 г (0,0052 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 18 часов при 18–20 °С, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Остаток обрабатывают водой, отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта и высушивают.

Кристаллизуют из метанола.

Светло-желтые кристаллы.

Выход 0,7 г (54 %), $T_{пл.}$ 182–181,5 °С.

ИК спектр, $см^{-1}$: 1700 (CO-NH); 3230(NH).

$C_8H_{10}ClN_3O_2S$

Найдено, %: С 38,98; Н 4,24; Cl 14,40; N 16,97; S 12,65.

Вычислено, %: С 38,79; Н 4,07; Cl 14,31; N 16,96; S 12,94.

III. 4-метокси-5-(4'-метокси-5'-аминопиримидил-6')-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин.

К раствору 0,64 г (0,004 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина, 25 мл этанола, содержащему 4,6 мл (0,004 моль) 5% спиртового раствора КОН, прибавляют постепенно 1 г (0,004 моль) II в 640 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °С, выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из метанола.

Светло-желтые кристаллы

Выход 1,15 г (77 %), $T_{пл}$ 194–195 °С.

ИК спектр, $см^{-1}$: 1680 (–CO–NH–); 3460, 3350, 3245(–NH–, –NH₂).

Найдено, %: С 42,56; Н 4,68; N 22,91; S 17,14.

Вычислено, %: С 42,38; Н 4,37; N 22,81; S 17,14.

IV. 4-метокси-5-(4'-метокси-5'-хлорацетиламинопиримидил-6')-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин.

К суспензии 0,5 г (0,013 моль) III, 80 мл безводного ацетона, содержащей 0,3 г (0,0022 моль) K₂CO₃, прибавляют 0,4 г (0,0035 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °С. Разделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из смеси ацетонитрила и ДМФ 3:1.

Светло-желтые кристаллы.

Выход 0,5 г (83,3%), $T_{пл}$ 249 °С.

ИК спектр, $см^{-1}$: 1680 (–CO–NH–); 32,30(–NH–).

Найдено, %: С 40,33; Н 3,63; Cl 8,01; N 19,36; S 14,38.

Вычислено, %: С 40,49; Н 3,85; Cl 7,97; N 18,89; S 14,41.

V. 4-метокси-5-(4'-метокси-5'-β-бромпропиониламинопиримидил-6')-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин.

К суспензии 0,85 г (0,0023 моль) III, 50 мл безводного ацетона, содержащей 0,4 г (0,0029 моль) K₂CO₃, прибавляют 0,8 г (0,0046 моль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из смеси ацетонитрила и ДМФ 3:1.

Бесцветные кристаллы

Выход 0,85 г (73,3 %), $T_{пл}$ 231–232 °С.

ИК спектр, $см^{-1}$: 1680 (–CO–NH–); 3245(–NH–).

Найдено, %: С 38,50; Н 3,90; Br 16,14; N 16,83; S 12,80.

Вычислено, %: С 38,17; Н 3,80; Br 15,88; N 16,70; S 12,74.

Обсуждение результатов

В предыдущих работах показано, что при взаимодействии 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопиримидинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты образуются соответствующие 4-этоксипиримидо(4,5-*b*) (1,4) тиазинон-6 и 2-амино-4-метилпиримидо(4,5-*b*) (1,4) тиазинон-6, а при взаимодействии с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты – 4-метоксипиримидо (4,5-*b*) (1,4) тиазелин-6 и 4-метилмеркаптопиримидо (4,5-*b*) (1,5) тиазелин. На основе

5-β-бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина и 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина получены соответствующие дипиримидилсульфиды [9; 10].

Нам казалось интересным исследовать реакции получения дипиримидилсульфидов аналогичным образом, содержащие при N⁵ остатки уксусной кислоты, а при N^{5'} – β-бромпропионовой кислоты. В этом случае исходят из 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина (I), который ацилируют хлорангидридом хлоруксусной кислоты. При этом получают 4-метокси-6-метилмеркапто-5-хлорацетиламинопиримидин (II).

Таблица. Характеристика синтезированных соединений

Со- еди- не- ние	Вы- ход, %	T _{пл.} , °C	Растворитель для кристалли- зации	Брутто- формула	Растворитель	ИК спектр, ν, см ⁻¹
I	78	70–71	Гексан	C ₆ H ₉ N ₃ OS	Р: спирт, бензол, хлороформ, эти- лацетат, эфир. Н: петролейный эфир, вода.	3433(NH ₂)
II	54	182–182,5	Метанол	C ₈ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	Р: спирт, хлоро- форм, бензол, эти- лацетат, эфир. Н: петролейный эфир, вода.	1700(CO- NH); 3230(NH)
III	77	194-195	Метанол	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	Р: спирт, бензол, хлороформ, эти- лацетат, эфир. Н: петролейный эфир, вода.	1680(CO- NH); 3460, 3350, 3245 (NH ₂ ; NH)
IV	83,3	2449	Ацетонитрил+ +ДМФ	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₆ O ₄ S ₂	Н: спирт, бензол, хлороформ, вода.	1680(CO- NH); 3230(NH)
V	73,3	231–232	Ацетонитрил+ +ДМФ	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₆ O ₄ S ₂	Н: спирт, бензол, хлороформ, эфир, Этилацетат, пет- ролейный эфир, вода	1680(CO- NH); 3245(NH)

При взаимодействии последнего с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином образуется 4-метокси-5-(4'-метокси-5'-аминопиримидил-6')-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин (III), который при действии хлорангидрида хлоруксусной кислоты дает N^5 , $N^{5'}$ -диацетильное производное (IV), а при обработке хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты – соединение (V). Строение соединений I–III подтверждено с помощью ИК и ПМР спектроскопии. В ИК спектре N^5 - моноацильного производного (III) помимо полос CO и NH амида (1680 см^{-1} и 3350 и 3245 см^{-1}) имеется поглощение NH_2 группы 3460 см^{-1} .

В ИК спектрах N^5 , $N^{5'}$ -дизамещенных (IV,V) отсутствовали полосы NH_2 -группы, а имелись полосы NH и CO амидных групп. В ПМР спектре IV обнаруживаются сигналы группы SCH_3 при 2,46 м.д.; двух OCH_3 групп (3,85 м. д.), сигнал метиленовой группы во фрагменте $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}$ (4,51 м. д.) и сигнал группы $-\text{CH}_2\text{Cl}$ (4,60 м. д.). При сравнении спектра IV со спектром V видно, что при введении в соединение V β -бромпропионильного остатка в спектре появляются сигналы двух расположенных рядом групп: триплет с центром при 3,33 м. д., относящихся к группе $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$, а сигналы второй метиленовой группы, связанной с атомом брома, перекрываются с сигналами метоксильных групп, что приводит к уширению этого сигнала. $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}-$ такое же, как и для соответствующих групп в IV.

Заключение

При ацилировании 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина хлорангидридом хлоруксусной кислоты получен 4-метокси-6-метилмеркапто-5-хлорацетиламинопиримидин. При взаимодействии последнего с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получен 4-метокси-5-(4'-метокси-5'-аминопиримидил-6')-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин, который при ацилировании по аминогруппе хлорангидридами хлоруксусной и

β -бромпропионовой кислот способствует получению соответствующих дипиримидилсульфидов. Строение полученных соединений установлено элементным анализом, ИК и ПМР спектроскопией.

Литература

1. *Mohammed R. Ahamed, Shetha F. Narren and Amals. Sadiq. Synthesis of 2 – mercaptobenzimidazole and some of its derivatives // Journal of AL-Nahrain University. – 2013. – Vol. 16 (2). – Pp. 77–83.*
2. *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.*
3. *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 йодметаном и алкил (хлорметил) сульфидами // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 2. – С. 248.*
4. *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.*
5. *Сафонова Т.С., Немерюк М.П., Гринева Н.А., Лиховидова М.М., Керемов А.Ф. Синтез и свойства производных дипиримидо(4,5-б)(5,4-ф)-1,4-тиазелина // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 10–13.*
6. *Шокова Э.А., Ковалев В.В. Биологическая активность адамантансодержащих моно- и полициклических пиримидиновых производных // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 2. – С. 3–15.*
7. *Лужнова С.А., Тырков А.Т., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. Синтез и антибактериальная активность 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-тринов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 12. – С. 12–14.*
8. *Уломский Е.Н., Ельцов О.С., Борисов С.С., Саватеев К.В., Воинков Е.К., Федотов В.В., Русинов В.Л. Галогенсодержащие 2-метилпиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(10Н)-оны // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 7. – С. 1090–1099.*
9. *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, вып. 4. – С. 104–109.*
10. *Керемов А.Ф., Исмаилов И.А., Гамидова С.Р. Синтез дипиримидилсульфидов на основе 5- β -бромпропиониламино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина // Вестник Дагестанского государственного университета. Сер. 1: Естественные науки. – 2021. – Т. 36, вып. 1. – С. 73–78.*

Поступила в редакцию 1 июня 2021 г.

UDC 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-3-89-95

Synthesis of Dipyrimidylsulfides Based on 5- Amino-4-Methoxy-6-Methylmercaptopyrimidine and Chloroacetic Acid Chloride

A.F. Keremov

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

The research has shown that alkylation of 4-methoxy-5-b-propionylamino-6-mercaptopyrimidine with methyl iodide gave 4-methoxy-5-b-propionylamino-6-methylmercaptopyrimidine. If the reaction of the latter is carried out with 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidine, then 4-methoxy-5-b- (5'-amino-4'-methoxy-6'-pyrimidyl) -mercaptopropionylamino-6-methylmercaptopyrimidine is formed, which, when acylated with b-propionic acid chloride, forms the corresponding dipyrimidylsulfide.

Further the reactions of obtaining dipyrimidyl sulfides containing at N⁵- acetic acid residue, and at N⁵-b-propionic and chloroacetic have been investigated

Acylation of 5-amino-4-methoxy-6-methylmercaptopyrimidine with chloroacetic acid chloride gives 4-methoxy-6-methylmercapto-5-chloroacetylaminopyrimidine. When the latter is reacted with 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidine, the corresponding dipyrimidylsulfide is obtained, which is then acylated at the amino group with chloroacetic and b-propionic acid chlorides.

Keywords: *chloroacetic acid chloride, synthesis, biological activity, acylation, dipyrimidylsulfides.*

Received 1 June 2021