

ХИМИЯ

УДК 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-4-94-99

А.Ф. Керемов

Реакция ацилирования 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метокси- и 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидинов

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

Ацилированием 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина хлорангидридом хлоруксусной кислоты получен 4-метокси-6-метилмеркапто-5-хлорацетиламинопиримидин, при взаимодействии которого с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получен 4-метокси-5-(5'-амино-4'-метокси-6'-меркаптоацетиламино-6-метилмеркаптопиримидин). Далее последнее ацилировали хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот по свободной аминогруппе и получили соответствующие дипиримидилсульфиды.

В статье ацилировали хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот 5-амино-4-метокси-6-бензилмеркапто- и 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидины и соответственно получили 6-бензилмеркапто-4-метокси-5-хлорацетиламино-, 6-бензилмеркапто-5- β -бромпропиониламино-4-метокси-6-хлорпиримидины и 4-метокси-5-хлорацетиламино-6-хлор- и 5- β -бромпропиониламино-4-метокси-6-хлорпиримидины.

Ключевые слова: *синтез, ацилирование, хлорангидриды кислот, дипиримидилсульфид, биологическая активность.*

Введение

Среди производных пиримидиновых и подобных структур найдено множество фармацевтических препаратов, обладающих антибактериальной, антивирусной, противоопухолевой, нейротропной, противогрибковой, иммунотропной и другими видами биологической активности.

На основе 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопиримидинов синтезированы производные дипиримидотиазепинонов, способные тормозить рост перевиваемых опухолей экспериментальных животных [1; 2].

В работах [3–5] описано, что при взаимодействии 5-ацил-4-хлорпиримидинов с этил-3,3-диаминоакрилатом образуются О- и П-конденсированные гетероциклы, а при реакции этилхлорацетата с тетрагидропиримидин-2-тионами-5Н-триазоло-[3,2-а] – пиримидины. Некоторые из них обладают противобактериальным и туберкулостатическим действием.

Авторы в работах [6–8] реакциями алкилирования и аминометилирования 2-меркаптобензимидазола различными алкилирующими агентами получили ряд производных 2-сульфанилбензимидазола.

В работах [9; 10] изучены реакции взаимодействия 5-амино-4-замещенных-6-меркапто- и 6-метилмеркаптопиримидинов с хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот. В результате этих реакций получены соответствующие пиримидотиазиноны-6, пиримидотиазепиноны-6 и дипиримидилсульфиды.

Методы эксперимента

I. 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидин.

К раствору 1 г (0,0063 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 40 мл этанола, содержащему 3,6 мл (0,0064 моль) 10 % спиртового раствора KOH, прибавляют 0,9 г (0,0071 моль) бензилхлорида. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °C. Фильтруют. Фильтрат упаривают досуха. Маслообразный остаток обрабатывают водой. Выделившееся вещество отфильтровывают и высушивают.

Кристаллизуют из гексана. Бледно-желтые кристаллы.

Выход количественный, Т пл. 60–62 °C.

ИК спектр, см⁻¹: 3415 (NH₂).

C₁₂H₁₃N₃OS

Найдено, %: C 58,70; H 5,42; N 16,91; S 13,21.

Вычислено, %: C 58,27; H 5,30; N 16,99; S 12,97.

II. 6-бензилмеркапто-4-метокси-5-хлорацетиламиноциримидин.

К раствору 2 г (0,0081 моль) 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидина в 90 мл безводного ацетона, содержащему 1,7 г (0,0123 моль) K₂CO₃, прибавляют 1,3 г (0,011 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 20 часов при 18–20 °C, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и высушивают.

Кристаллизуют из метанола. Бесцветные кристаллы.

Выход 2,4 г (92 %), Т пл. 161–162 °C.

ИК спектр, см⁻¹: 1670 (CO-NH); 3235 (NH).

C₁₄H₁₄ClN₃O₃S

Найдено, %: C 52,24; H 4,48; Cl 11,17; N 12,66; S 9,96.

Вычислено, %: C 51,93; H 4,36; Cl 10,95; N 12,98; S 9,90.

III. 5-β-бромпропиониламино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидин.

К раствору 3 г (0,0121 моль) 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидина в 100 мл безводного ацетона, содержащему 2 г (0,0145 моль) K₂CO₃, прибавляют 2,5 г (0,0146 моль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты. Реакционную массу перемешивают 10 часов при 18–20 °C. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из метанола. Кремовые кристаллы.

Выход 3 г (65 %), Т пл. 167–168 °C.

ИК спектр, см⁻¹: 1654 (CO-NH); 3254, 3194 (NH).

C₁₅H₁₆BrN₃O₂S

Найдено, %: C 47,22; H 4,14; Br 21,17; N 11,07; S 8,61.

Вычислено, %: C 47,12; H 4,22; Br 20,90; N 10,99; S 8,39.

IV. 4-метокси-5-хлорацетиламино-6-хлорпиримидин.

К раствору 1 г (0,0063 моль) 5-амино-4-метокси-4-хлорпиримидина в 50 мл безводного ацетона, содержащему 0,42 г (0,0034 моль) K₂CO₃, прибавляют 0,35 г (0,0075 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 12 часов при 18–20 °C, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха. Остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и высушивают.

Кристаллизуют из эфира. Бесцветные кристаллы.

Выход 0,6 г (41 %), Т пл. 128–129 °C.

ИК спектр, см⁻¹: 1700 (CO-NH); 3230 (NH).

C₇H₇Cl₂N₃O₂

Найдено, %: С 35,33; Н 3,27; Cl 30,41; N 17,48.

Вычислено, %: С 35,61; Н 2,99; Cl 30,04; N 17,80.

V. 5- β -бромпропиониламино-4-метокси-6-хлорпиримидин.

К раствору 1 г (0,0063 моль) 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина в 60 мл безводного ацетона, содержащему 0,7 г (0,005 моль) K_2CO_3 , прибавляют 1,3 г (0,0075 моль) хлорангидрида β -бромпропионовой кислоты. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °C, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха. Остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и высушивают.

Кристаллизуют из воды. Бесцветные кристаллы.

Выход 1,2 г (64 %), Т пл. 143–144,5 °C.

ИК спектр, см^{-1} : 1690 (CO-NH); 3270 (NH).

$C_8H_9BrClN_3O_2$

Найдено, %: С 32,55; Н 3,03; Br и Cl 39,55; N 14,01.

Вычислено, %: С 32,62; Н 3,08; Br и Cl 39,27; N 14,27.

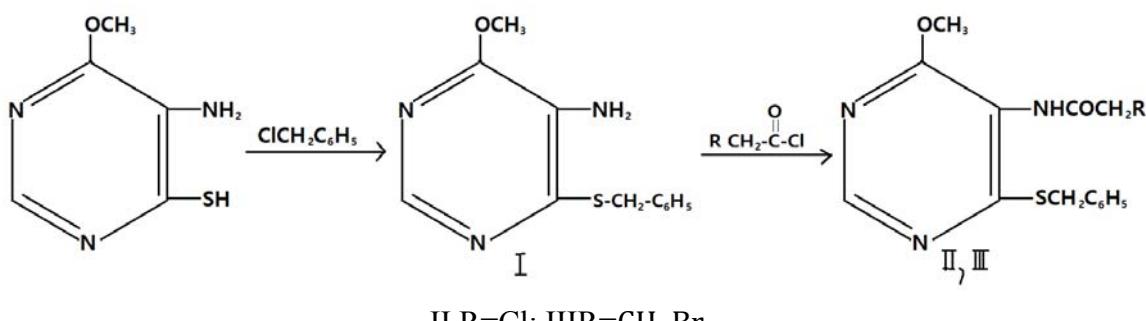
Обсуждение результатов

В работе [9] приведен синтез 4-метокси-5- β -(5'- β -бромпропиониламино-4'-метоксикиримидил-6')-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидина взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты.

Для подтверждения строения этого соединения нами была проведена попытка его получения, исходя из 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидина, надеясь на снятие бензильной группы в более мягких условиях, чем метильная группа.

С этой целью взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с бензилхлоридом нами получен 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидин (I). Строение его подтверждено элементным анализом и ИК-спектроскопией. В ИК спектре его сохраняется полоса в области 3415 см^{-1} , принадлежащая NH_2 -группе.

При обработке 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидина хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот получены 5-ациламино-6-бензилмеркапто-4-метоксикиримидины (II, III).



II R=Cl; III R=CH₂Br

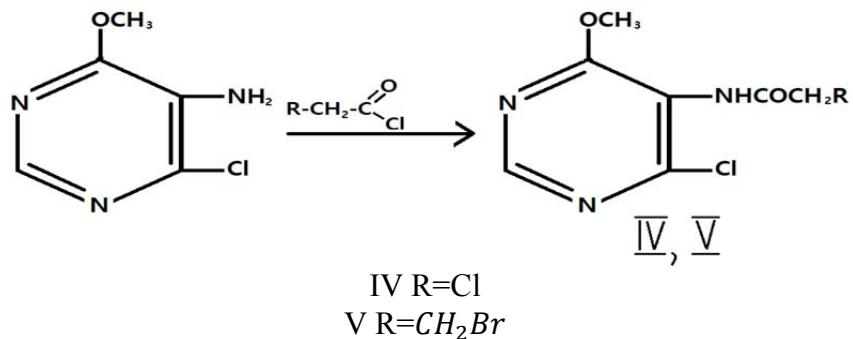
Их строение также подтверждено аналитическими и спектральными характеристиками.

В ИК-спектре 6-бензилмеркапто-4-метокси-5-хлорацетиламиноимидина (II) найдены полосы в области 1670 см^{-1} , принадлежащие CO-NH-группе, и в области 3235 см^{-1} , характерные для NH-группы.

В ИК спектре 5- β -бромпропиониламино-6-бензилмеркапто-4-метоксипиримидина также обнаружены полосы в области 1654 cm^{-1} (CO-NH) и в области 3254, 3194 (NH).

Однако соединения II и III нам не удалось ввести во взаимодействие с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином. Неудача на этой стадии, вероятно, обусловлена пространственными затруднениями, возникшими наличием в положении 6 объемной бензильной группы.

Впоследствии для получения 4-метокси-5- β -(5'- β -бромпропиониламино-4'-метоксипиримидил-6')-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидина в качестве исходного соединения мы использовали 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидин:



Взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты получен 4-метокси-5-хлорацетиламино-6-хлорпиримидин (IV). Строение его подтверждено элементным анализом и ИК-спектроскопией. В его ИК спектре обнаружены полосы в области 1700 cm^{-1} (CO-NH) и в области 3230 cm^{-1} , принадлежащие NH-группе.

А при взаимодействии 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина с хлорангидридом β -бромпропионовой кислоты получен 5- β -бромпропиониламино-4-метокси-6-хлорпиримидин (V). В его ИК спектре найдены полосы, принадлежащие CO-NH в области 1690 cm^{-1} , и полосы в области 3270 cm^{-1} , характерные для NH-группы.

Таблица. Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т пл., $^{\circ}\text{C}$	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК спектр, cm^{-1}
I	Количественный	60–62	гексан	$C_{12}H_{13}N_3OS$	P: спирт, бензол, хлороформ, эфир, этилацетат. Н: петролейный эфир, вода	3415(NH ₂)
II	92	161–162	метанол	$C_{14}H_{14}ClN_3OS$	P: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат. Н: петролейный эфир, вода	1670(CO-NH) 3235(NH)

III	65	167–168	метанол	$C_{15}H_{16}BrN_3S$	P: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат. H: петролейный эфир, вода	1654(CO-NH) 3254,3194(NH)
IV	41	128–129	этанол	$C_7H_7Cl_2N_3O$	P: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир. H: петролейный эфир, вода	1678(CO-NH) 3230(NH)
V	64	143–144,5	вода	$C_8H_9BrClN_3$	P: спирт, бензол, хлороформ, этилацетат, эфир. H: петролейный эфир, вода	1690(CO-NH) 3270(NH)

Выводы

1. Взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с бензилхлоридом получен 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксипиримидин.
2. Ацилированием 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метоксипиримидина хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот получены 5-ациламино-6-бензилмеркапто-4-метоксипиримидины.
3. Взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина с хлорангидридами хлоруксусной и β -бромпропионовой кислот синтезированы 5-ациламино-4-метокси-6-хлорпиримидины.
4. Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом и ИК-спектроскопией.

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. Бакукина О.Ю., Игумнова Е.М., Дарвин Д.В., Лобанов П.С. Реакция этил-3,3-диамноакрилата с О-хлоркетонами пиримидинового ряда. Синтез пиридо [4,3 – d] пиримидинов и 6Н-1,3,6,7-тетраазафеналенов // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 3. – С. 501–506.
4. Ширяев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лашманова Е.А. Алкилирование тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 11. – С. 1812–1817.
5. Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салотцин В.И. Синтез пиримидо [2,1 – b][1,3,5]-тиадиазинов, содержащих полифторалкильный и аминокислотный фрагменты // Журнал гетероциклических соединений. – 2014. – № 6. – С. 976–982.
6. Mohammed R. Ahamed, Shetha F. Narrer and Amal S. Sad: Synthesis of 2-merkaptobenzimidazole and Some of its derivatives // Jurnal of Al-Nahrain Vniversity. – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 77–83.

7. 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.

8. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Mai A., Артико М., Ротили Д., 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. 248–254.

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 дипиридимидсульфидов 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 29 августа 2021 г.

UDC 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2021-36-4-94-99

Acylation Reactions 5-Amino-6-Benzylmercaptopo-4-Metoxi-and 5-Amino-4-Metoxi-6-Chloroperimidines

A.F. Keremov

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

Acylation of 5-amino-4-methoxi-6-methylmercaptopyrimidine with chloroacetic acid chloride yielded 4-methoxi-6-methylmercaptopo-5-chloroacetylaminopyrimidine, the interaction of which with 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidine gave 4-methoxy-5(5'-amino-4'-methoxypyrimidyl-6')-mercaptopoacetylaminopyrimidine. Then the latter was acylated with chloroacetic and β-bromopropionic acid chlorides at the free amino group to obtain the corresponding dipyrimidyl sulfides.

In this work, 5-amino-4-methoxy-6-benzylmercaptopo- and 5-amino-4-methoxy-6-chloropyrimidines were acylated with chloroacetic and β-bromopropionic acid chlorides and, accordingly, 6-benzylmercaptopo-4-methoxy-5-chloroacetylaminopyrimidine, 6-benzylmercaptopo-5-β-bromopropionylaminopyrimidine and 4-methoxy-5-chloroacetylaminopyrimidine and 5-β-bromopropionylaminopyrimidine.

Keywords: *synthesis, acylation, acid chlorides, dipyrimidyl sulfide, biological activity.*

Received 29 August 2021