

## ХИМИЯ

УДК 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2022-37-3-70-76

*А.Ф. Керемов*

### **Реакции ацилирования 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина хлорангидридами уксусной и β-пропионовой кислот**

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

Ранее было показано, что при взаимодействии 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты в зависимости от применяемых условий образуются пиримидо [4,5-*b*] [1,5]-тиазепинон-6 или 4-метокси-5-β-(5'-β-бромпропионил-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

В данной работе с целью получения последнего 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидин ацилировали хлорангидридами хлоруксусной и β-бромпропионовой кислот и соответственно получили 4-метокси-5-хлорацетиламино-6-хлор- и 4-метокси-5-β-пропиониламино-6-хлорпиримидины.

Последние соединения ввели в реакцию с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином и получили соответствующие дипиримидилсульфиды.

В дипиримидилсульфиде 4-метокси-5-β-(5'-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-хлорпиримидине действием KSH хлор замещают на меркаптогруппу и получают 4-метокси-5-β-(5'-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

Последнее соединение при взаимодействии с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты образует 4-метокси-5-β-(5'-β-бромпропиониламино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

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

### **Введение**

На основе пиримидиновых и других гетероциклических структур создано множество фармацевтических препаратов. К ним относятся нейротропные, иммуно-тропные, противовирусные, антибактериальные, противогрибковые, противоязвенные, противовоспалительные, противоопухолевые и другие препараты.

На основе 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопиримидинов и производных 5-формил-6-хлорпиримидина, 1,3-диметил-6-хлорурацила получены производные дипиримидотиазепинонов.

Синтезированные вещества обладают способностью тормозить рост перевиваемых опухолей экспериментальных животных [1; 2].

Авторы с целью изучения антимикобактериальной активности синтезировали ряд адамансодержащих моно- и полициклических пиримидиновых производных и 5-(арилметил)-гексагидропиримидин-2,4,6-трионов [3; 4].

Синтезирован ряд производных 2-сульфанилбензимидазола алкилированием и аминотетилированием 2-меркаптобензимидазола, а также синтезированы галогенсодержащие пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-(10Н)-оны с целью поиска препаратов, обладающих активностью в отношении респираторно-носинцитиального вируса, вируса герпеса и ВИЧ [5–8].

Ацилированием 5-амино-4-замещенных-6-меркапто-, 5-амино-4-метокси-6-метилмеркапто-, 5-амино-4-метокси-6-бензилмеркапто-, 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидинов хлорангидридами хлоруксусной и β-бромпропионовой кислот получен ряд производных –дипиримидилсульфидов [9–12].

### Методы эксперимента

IV 4-метокси-5-(5'-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптоацетиламино-6-хлорпиримидин).

К раствору 0,7 г (0,004 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 30 мл этанола, содержащему 1,5 г (0,004 моль) 17 % спиртового раствора КОН, прибавляют постепенно раствор 1 г (0,004 моль) 4-метокси-5-хлорацетиламино-6-хлорпиримидина в 40 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из метанола.

Светло-желтые кристаллы.

Выход 1,25 г (89 %),  $T_{пл}$  188–189 °С.

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1678 (CO–NH); 3425,3325,3240 (NH, NH<sub>2</sub>).

$C_{12}H_{13}ClN_6O_3S$

Найдено, %: С 40,68; Н 3,62; Cl 10,16; N 23,55; S 8,89.

Вычислено, %: С 40,39; Н 3,67; Cl 9,94; N 23,56; S 8,99.

V 4-метокси-5-β-(5'-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-хлорпиримидин.

К раствору 0,75 г (0,0047 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 30 мл этанола, содержащему 1,2 мл (0,0047 моль) 17 % спиртового раствора КОН, прибавляют постепенно раствор 1,4 г (0,0047 моль) III в 40 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 24 часа при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, небольшим количеством спирта и высушивают.

Кристаллизуют из метанола.

Жёлтые кристаллы.

Выход 0,85 г (48 %),  $T_{пл}$  171–172 °С.

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1685 (CO–NH); 3370, 3280 (NH<sub>2</sub>, NH).

$C_{13}H_{15}ClN_6O_3S$

Найдено, %: С 41,80; Н 4,20; Cl 9,80; N 22,51; S 8,49.

Вычислено, %: С 42,10; Н 4,08; Cl 9,56; N 22,66; S 8,65.

VI 4-метокси-5-(5'-амино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптоацетиламино-6-меркаптопиримидин.

К безводному метанольному раствору гидросульфида калия (приготовлен насыщением сероводородом 0,16 г едкого кали в 50 мл безводного метанола) при кипении прибавляют 1 г (0,0026 моль) IV. Реакционную массу перемешивают 4 часа при кипении и 20 часов при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из смеси ацетонитрила и ДМФ (5:1).

Светло-розовые кристаллы.

Выход 0,75 г (75 %),  $T_{пл}$  183 °С.

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1684 (CO–NH); 3435, 3330, 3240, 3210 (&&&NH<sub>2</sub>, NH).

$C_{12}H_{14}N_6O_3S_2$

Найдено, %: С 40,91; Н 3,96; N 23,54; S 18,10.

Вычислено, %: С 40,66; Н 3,98; N 23,71; S 18, 10.

VII 4-метокси-5-β-(5'-амино-4'-метоксипиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

К безводному метанольному раствору гидросульфида калия (приготовлен насыщением сероводородом 0,7 г едкого кали в 100 мл безводного метанола) при кипении прибавляют 2 г (0,0054 моль) V. Реакционную массу перемешивают 2 часа при кипении и 24 часа при 18–20 °С. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают.

Кристаллизуют из этанола.

Розовые кристаллы.

Выход 1,6 г (80 %),  $T_{пл}$  199–200 °С.

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1673 (CO–NH); 3430, 3330, 3230, 3200, 3130 (NH<sub>2</sub>, NH).

$C_{13}H_{16}N_6O_3S_2$

Найдено, %: С 42,35; Н 4,04; N 22,44; S 17,15.

Вычислено, %: С 42,38; Н 4,38; N 22,81; S 17,40.

VIII 4-метокси-5-β-(5'-β-бромпропиониламино-4'-метоксипиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

Смесь 0,6 г (0,0016 моль) VII, 0,3 г (0,0017 моль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты, 0,5 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 70 мл безводного ацетона перемешивают 6 с половиной часов при 18–20 °С.

Выпавшее вещество отфильтровывают, промывают небольшими порциями воды, спирта и высушивают.

Кристаллизуют из этанола.

Кремевые кристаллы.

Выход 0,32 (39 %),  $T_{пл}$  205 °С (с разл.)

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1674 (CO–NH).

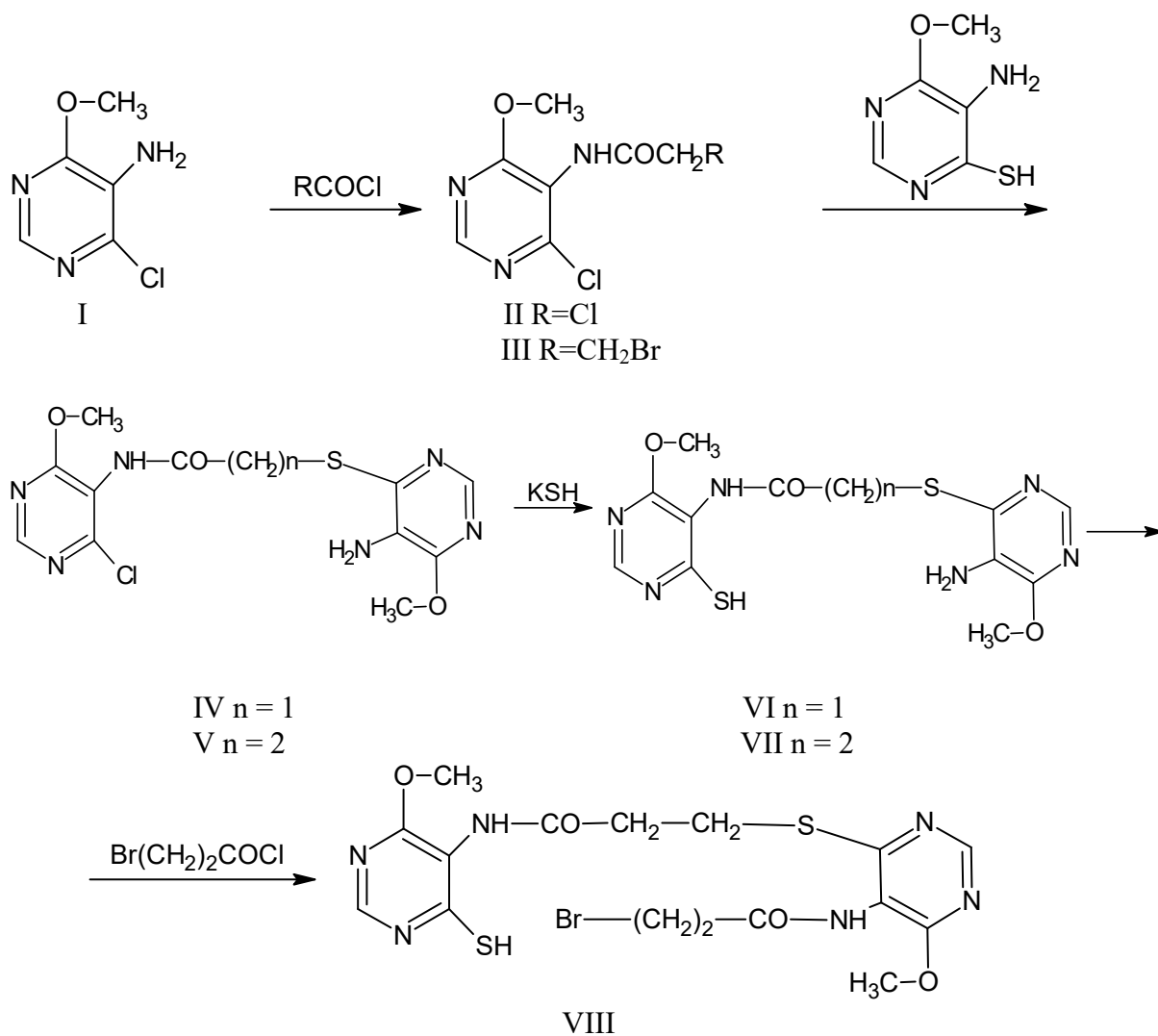
$C_{16}H_{19}BrN_6O_4S_2$

Найдено, %: С 38,71; Н 3,90; Br 15,67; N 16,89; S 12,43.

Вычислено, %: С 38,17; Н 3,78; Br 15,90; N 16,70; S 12,72.

### Обсуждение результатов

В работе [12] описано получение соединений II и III исходя из 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина (I) с целью синтеза соединения VIII.



При взаимодействии II с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получено с высоким выходом соединение IV.

Если соединение IV нагревать с безводным метанольным раствором KSH в течение 4 часов, а затем реакцию оставить на 18–20 часов при комнатной температуре, то с выходом 75 % образуется соединение VI.

Строение VI подтверждено данными ИК спектра (присутствием полос поглощения NH<sub>2</sub>, NH и CO-групп).

При взаимодействии III с 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидином получено соединение V. Однако в этом случае реакция протекает гораздо труднее, чем при синтезе соединения IV. Выход дипиримидилсульфида V сильно зависит от количества используемой щелочи, порядка прибавления компонентов, их концентрации в растворе, температурных условий и продолжительности реакции. Замена хлора на группу SH в соединении V осуществляется аналогично IV – при нагревании V с метанольным раствором KSH. Выход VII составил 80 %. Строение VII подтверждено данными ИК-спектра (присутствием полос поглощения NH<sub>2</sub>, NH и CO-групп).

Далее при взаимодействии меркаптопроизводного VII с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты получен дипиримидилсульфид VIII. Строение VIII дока-

зано данными ИК-спектра. В его ИК спектре отсутствуют полосы поглощения NH<sub>2</sub>-группы и обнаружены полосы NH и CO-амида (при 3254 и 1674 см<sup>-1</sup>).

**Таблица. Характеристика синтезированных соединений**

Соединение	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup>
IV	89	188–189	метанол	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<i>p</i> : спирт, бензол, хлороформ, этилацетат; <i>n</i> : эфир, петролейный эфир, вода.	1678(CO–NH); 3425, 3325, 3240(NH, NH <sub>2</sub> ).
V	48	171–172	метанол	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<i>p</i> : спирт, бензол, хлороформ, этилацетат; <i>n</i> : эфир, петролейный эфир, вода.	1685(CO–NH); 3380, 3280(NH <sub>2</sub> , NH).
VI	75	183	ацетонитрил + ДМФ	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<i>p</i> : ДМФ, пиридин <i>n</i> : бензол, спирт, хлороформ, вода	1684(CO–NH); 3330, 3245, 3240, 3210(NH <sub>2</sub> , NH).
VII	80	199–200	этанол	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<i>p</i> : слабо в спирте <i>n</i> : бензол, хлороформ, этилацетат, эфир, вода	1673 (CO–NH); 3430, 3330, 3230, 3200, (NH <sub>2</sub> , NH).
VIII	39	205 (разл.)	этанол + ДМФ	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	<i>n</i> : спирт, хлороформ, этилацетат, вода	1674 (CO–NH).

### Заключение

В работе синтезирован 4-метокси-5-β-(5'-β-бромпропиониламино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин исходя из 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидина, который ранее был получен взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты. Сначала 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидин ацилировали хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты и получили 4-метокси-5-β-пропиониламино-6-хлорпиримидин. Последнее соединение далее целым рядом реакций превратили в 4-метокси-5-β-(5'-β-бромпропиониламино-4'-метокси-пиримидил-6'-)-меркаптопропиониламино-6-меркаптопиримидин.

Строение полученных соединений установлено элементным анализом и ИК-спектроскопией.

### Литература

1. Сафонова Т.С., Немерюк М.П., Лиховидова М.М., Гринёв Н.А., Керемов А.Ф., Соловьёва 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., Гринёв 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. Шокова Э.А., Ковалев В.В. Биологическая активность адамансодержащих моно- и полициклических пиримидиновых производных // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50, № 2. – С. 3–15.
4. Лужнова С.А., Тырков А.Т., 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.
5. Mohammed R. Ahamed, Shetha F. Narren and Amal S. Sadiq. Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole and some of its derivatives // Journal of Al-Nahzain University. 2013. Vol. 16 (2). – Pp. 77–83.
6. 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-2H-бензимидазол-2-тиона // Химия гетероциклических соединений. 2014. № 11. – С. 1684–1696.
7. Ротили Д., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Май А., Артикул М., Еремичук А.С., Гордеева Е.А., Брунимена Л.Л., Эсте Х.А. О специфике взаимодействия производных 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4-(1H)-она с иодметанами алкил(хлорметил)сульфидами // Химия гетероциклических соединений. 2010. № 2. – С. 248–254.
8. Уломский Е.Н., Ельцов О.С., Борисов С.С., Саватеев К.В., Воинов Е.К., Федотов В.В., Русинов В.Л. Галогенсодержащие 2-метилпиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(10H)-оны // Химия гетероциклических соединений. 2014. № 7. – С. 1090–1099.
9. Керемов А.Ф. Реакции 5-амино-4-замещенных-6-меркаптопиримидинов с хлорангидами 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.
11. Керемов А.Ф. Синтез дипиримидилсульфидов на основе 5-амино-4-метокси-6-метилмеркаптопиримидина и хлорангида хлоруксусной кислоты // Вестник Дагестанского государственного университета. Сер. 1: Естественные науки. 2021. Т. 36, вып. 3. – С. 89–95.
12. Керемов А.Ф. Реакция ацилирования 5-амино-6-бензилмеркапто-4-метокси- и 5-амино-4-метокси-6-хлорпиримидинов // Вестник Дагестанского государственного университета. Сер. 1: Естественные науки. 2021. Т. 36, вып. 4. – С. 94–99.

Поступила в редакцию 30 мая 2022 г.

UDC 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2022-37-3-70-76

## The Acylation Reactions of 5-Amino-4-Methoxy-6-Chloropyrimidine With Acetic and $\beta$ -Propionic Acid Chlorohydrides

*A.F. Keremov*

*Dagestan State University; Russia, 367001, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a; alirza.keremov@mail.ru*

The previous researches have shown that the interaction of 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidine with  $\beta$ -bromopropionic acid chlorohydride, depending on the conditions used, produces pyrimido [4,5-b] [1,5]-thiazelinone-6 or 4-methoxy-5- $\beta$ -(5'-bromopropionylamino-4'-methoxypyrimidyl-6'-) mercaptopropionylamino-6-mercaptopyrimidine.

In the given research, in order to obtain the latter, 5-amino-4-methoxy-6-chloropyrimidine was acylated with chloroacetic and  $\beta$ -bromopropionic acid chlorohydrides and, respectively, 4-methoxy-5-chloroacetyl-amino-6-chlorine and 4-methoxy-5- $\beta$ -propionylamino-6-chloropyrimidines were obtained. The compounds were reacted with 5-amino-4-methoxy-6-mercaptopyrimidine and the corresponding dipyrimidyl sulfides were obtained.

In dipyrimidyl sulfide 4-methoxy-5- $\beta$ -(5'-amino-4'-methoxypyrimidyl-6'-) mercaptopropionylamino-6-chloropyrimidine, chlorine is replaced by a mercapto group by the action of KSH and 4-methoxy-5- $\beta$ -(5'-amino-4'-methoxypyrimidyl-6'-) mercaptopropionylamino-6-mercaptopyrimidine. The latter compound, when interacting with  $\beta$ -bromopropionic acid chlorohydride, forms 4-methoxy-5- $\beta$ -(5'- $\beta$ -bromopropionylamino-4'-methoxypyrimidyl-6'-) mercaptopropionylamino-6-mercaptopyrimidine.

Keywords: *synthesis, chloroacetic acid chlorohydride, spectra, acylation, dipyrimidyl sulfides.*

*Received 30 May 2022*