

УДК 547.854.1+547.793.4

## ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 4-АМІНО 2-ТІО-6-ПІРИМІДИНОНІВ

Кривов'яз А.О., Фаринюк Ю.І., Лендєл В.Г.

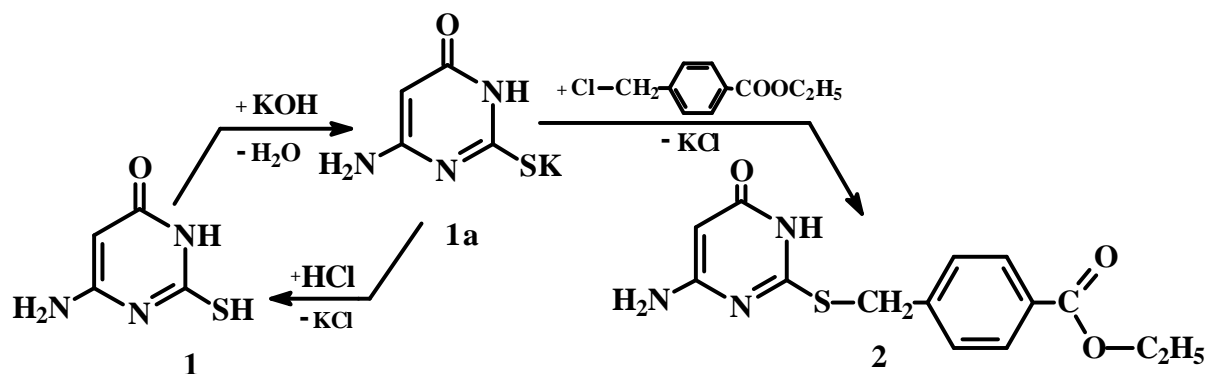
Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

Раніше [1-2], були вивчені реакції циклізації похідних 2-пропенілітію та 2-пропінілітію похідних піримідинонів під дією електрофільних реагентів ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{PhSeBr}_3$ ). Було встановлено, що вихідні сполуки, в умовах експерименту, утворюють продукти циклічної будови. Продовжуючи даний напрямок дослідження, ми планували продовжити подальшу функціоналізацію таких піримідинонів.

Для цього був використаний базовий продукт **1**, який буде служити основою для подальших перетворень.

Слід також відмітити, що така гетероциклічна система в останній час активно стала досліджуватися зарубіжними науковцями через її потенційну здатність проявляти біологічну активність [3-10].

Схема 1



Під дією водного розчину гідроксиду калію одержано стійкий продукт **1a**, який утворює продукт заміщення **2** в реакції з ароматичним галогенопохідним (схема 1).

Подальші перетворення проводилися з калієвою сіллю **1a** та реагентами **3-9**. Реакції відбувалися в середовищі етилового спирту. Така методика синтезу не є новою, проте в нашому випадку вона цікава тим, що сполуки **3-9** використовувались для введення в кінцеві сполуки однакових амідних фрагментів, наявність яких у органічній молекулі робить її потенційно активною до деяких груп мікроорганізмів, що і було продемонстровано в цій роботі (схема 2). Із цієї схеми видно,

наскільки широкі можливості має дана методика.

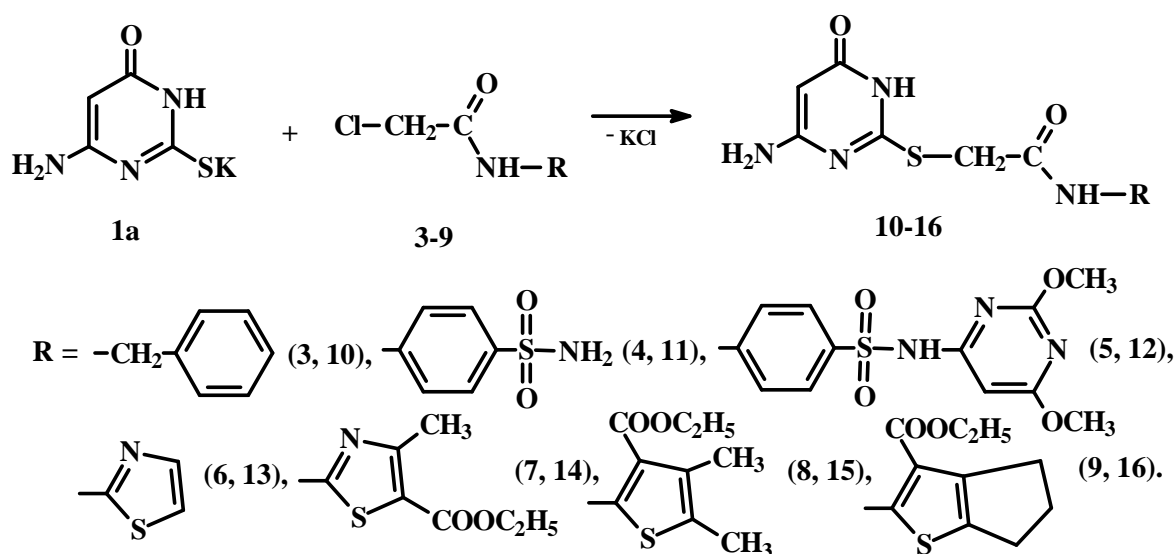
Продукти **2-17** були індивідуально виділені та охарактеризовані даними елементного аналізу (на N) та ЯМР <sup>1</sup>H спектрами.

Всі описані в схемах 1, 2 перетворення відбуваються з високими виходами.

В результаті проведеної роботи можна зробити наступні висновки :

1. Одержано 8 нових гетероциклічних похідних 4-аміно 2-тіо-1,6-піримідинону, що містять амідні фрагменти та залишки лікарських субстанцій (стрептоциду, сульфадиметоксину).

Схема 2



2. Встановлено хімічну будову всіх кінцевих продуктів.

3. На основі проведених синтезів запропоновано препаративні методики одержання таких гетероциклічних систем.

#### Експериментальна частина

Сpektри ЯМР  $^1\text{H}$  зняті на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) в ДМСО- $d_6$  та  $\text{CDCl}_3-d_6$  з внутрішнім стандартом ТМС.

Для дослідження в даній роботі вихідний піримідинон **1** був використаний промислового виробництва.

Вихідні аміни для одержання сполук **4**, **5** були виділені екстракцією хлороформом з відповідних лікарських препаратів.

Спектральні характеристики сполук **3**, **7**, **8**, **9** наведено в роботі [2].

#### 4-Метил(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфометил) бензоат (2).

До 0.05 моль вихідного піримідинону **1** приливають водний розчин (0.06 моль) гідроксиду калію. До утвореного розчину при нагріванні, вносять порціями (0.05 моль) ароматичного галогенопохідного. Реакційну суміш нагрівають 30 хвилин на водяній бані і охолоджують. Утворений білий осад відфільтровують, промивають на фільтрі водою та етиловим спиртом. Сушать в сушильній шафі при  $60^\circ\text{C}$ .

Вихід 82 %.  $T_{\text{топл.}}$   $160-163^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.)  
 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 4.39 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.97 с (1H, CH); 6.57 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.59 д (2H, 2CH); 7.89 д (2H, 2CH); 11.58 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 14.42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 14.31.

#### Загальна методика одержання продуктів (3-9).

Нагрівають (0.30 моль) етилового естеру хлороцтової кислоти в 50 мл етанолу, а потім додають (0.45 моль) відповідного первинного аміну у 30 мл етилового спирту і реакційну суміш нагрівають ( $60+80^\circ\text{C}$ ) протягом 30 хвилин. При цьому спостерігається утворення кристалічного осаду продуктів **10-16**. Розчин охолоджують, фільтрують. Білі кристали промивають водою, етиловим спиртом. Продукт сушать в сушильній шафі при  $60^\circ\text{C}$ .

#### N1-[4-(2,6-Диметокси-4-піримідинсульфо)феніл]-2-хлороацетамід (5).

Вихід 65 %.  $T_{\text{топл.}}$   $184-187^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.)  
 3.78 д (6H, 2OCH<sub>3</sub>); 4.31 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5.96 с (1H, CH); 7.81 д (2H, 2CH); 7.92 д (2H, 2CH); 10.74 с (1H, NH); 11.58 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 14.48.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$

Знайдено, % N 14.41.

#### Загальна методика одержання продуктів (10-16) взаємодією калієвої солі **1a** з сполуками (3-9).

До (0.030 моль) калієвої солі **1a** розчиненої в 45 мл етилового спирту додають (0.045 моль) відповідного реагенту **3-9** у 30 мл гарячого етилового спирту і реакційну суміш нагрівають (60+80°C) протягом 30 хвилин. При цьому спостерігається утворення осаду КСІ. Гарячий розчин фільтрують і залишають для кристалізації. Білий осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом. Сушать в сушильній шафі протягом 6 годин при 60 °С.

**N1-Бензил-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро -2-піримідинсульфо)ацетамід (10).**

Вихід 71 %.  $T_{\text{топл.}}$  193-196 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 3.81 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.30 д (2H, CH<sub>2</sub>); 4.99 с (1H, CH); 6.47 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.24 м (5H, 5CH); 8.51 м (1H, NH); 11.51 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 19.29. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S  
Знайдено, % N 19.09.

**N1-(4-Сульфамідофеніл)-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфо) ацетамід (11).**

Вихід 71 %.  $T_{\text{топл.}}$  193-196 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 3.99 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.05 с (1H, CH); 6.50 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.24 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.75 м (4H, 4CH); 10.45 с (1H, NH); 11.49 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 19.70. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 19.59.

**N1-[4-(2,6-Диметокси-4-піримідинсульфамідо)феніл]-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфо) ацетамід (12).**

Вихід 73 %.  $T_{\text{топл.}}$  188-192 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 3.78 д (6H, 2 OCH<sub>3</sub>); 3.99 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.04 с (1H, CH); 5.95 с (1H, CH); 6.50 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.79 д (2H, 2CH); 7.88 д (2H, 2CH); 10.56 с (1H, NH); 11.49 м (2H, 2NH).

Розраховано, %:N 19.86. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 19.79.

**N1-(1,3-Тіазол-2-іл)-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфо) ацетамід (13).**

Вихід 71 %.  $T_{\text{топл.}}$  179-183 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 4.10 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.04 с (1H, CH); 6.46 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.23 д (2H, 2CH); 7.48 д (2H, 2CH); 12.08 м (2H, 2NH).

Розраховано, %:N 24.71. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 24.56.

**2- Етил(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро -2-піримідинсульфометилкарбоксамі до)-4-метил-1,3-тіазоло-5-карбоксилат (14).**

Вихід 78 %.  $T_{\text{топл.}}$  179-182 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>); 2.55 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.11 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.23 т (2H, CH<sub>2</sub>); 5.05 с (1H, CH); 6.44 с (2H, NH<sub>2</sub>); 12.13 м (2H, 2NH).

Розраховано, %:N 18.95. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 18.92.

**2-Етил(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро -2-піримідинсульфометилкарбоксамідо)-4,5-диметил-3-тіофенокарбоксилат (15).**

Вихід 78 %.  $T_{\text{топл.}}$  179-182 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 1.29 т (3H, CH<sub>3</sub>); 2.21 д (6H, 2CH<sub>3</sub>); 4.06 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.26 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5.08 с (1H, CH); 6.49 с (2H, NH<sub>2</sub>); 11.53 с (2H, 2NH).

Розраховано, %:N 14.64. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 14.22.

**2- Етил(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро -2-піримідинсульфометилкарбоксамідо)-5,6-дигідро-4H-циклопента[b] тіофено-3-карбоксилат (16).**

Вихід 78 %.  $T_{\text{топл.}}$  179-182 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>); 2.31 м (2H, CH<sub>2</sub>); 2.79 м (4H, 2CH<sub>2</sub>); 4.07 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.23 т (2H, CH<sub>2</sub>); 5.09 с (1H, CH); 6.48 с (2H, NH<sub>2</sub>); 11.39 с (2H, 2NH).

Розраховано, %:N 14.20. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Знайдено, % N 14.12.

пропінілтіо)тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00.03. – Київ, – 2005. – С.10.

2. Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Реакції похідних тіо-1,6-

## Література

1. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-

піримідинонів з електрофільними реагентами // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. - В.19-20. - 2008.-С. 11-15, 29-33.

3. Cosimelli Barbara, Jaganza Mamiela, Spisam Raffaella, Novellino Ettore. New results on the reactivity of 5,6-diamino-4-hydroxy-2-mercaptopurymidine // *J. Heterocycl. Chem.* – Vol. 41. – 2004. – № 6. – P 883-886.

4. Guiney Donie, Gibson Colin L., Sucking Colin J. Syntheses of highly functionalised 6-substituted pteridines // *Organic and biomolecular Chemistry.* – Vol. 1. – 2003. – № 4. – P. 664-675.

5. Kang Yonghan, Kim Seugin, Myoung Youngchan, Baek Daejin. Synthesis of 2-ethylthio-6-(3-hydroxy-1,2-O-isopropylidenepropyl) pteridin-3(3*H*)-one // *Heterocycles.* – Vol. 53. – 2000. – № 6. – P. 1551-1557.

6. Pecorari Piergiorgio, Rinaldi Marcella, Costantino Luca, Prowisionate Alberto, Cernelli Claudio, Potolami Mirinella Synthesis and biological activity of pyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazine, [1,3]thiazine, [1,3]thiazino[3,2-*a*]purine and [1,2,3] thiazolo[4,5-*d*][1,3]thiazino[3,2-*a*]pyrimidine derivatives and

thiazole analogues // *Farmaco.* – Vol. 46. – 1991. – № 7-8. – S. 889-911.

7. Pecorari Piergiorgio, Rinaldi Marcella, Costi Maria Paola. New Heterocyclic structures. [1,3]Thiazino[3,2-*a*]purine and [1, 2, 3]thiazolo[4, 5-*d*][1, 3]thiazino[3, 1-*a*]pyrimidine // *J. Heterocycl. Chem.* – Vol. 26. – 1989. – P. 1701-1705.

8. Hurst Derek T., Beaumont Claire, Jones Derek T.E. The Chemistry of pyrimidinethiols. The preparation and reactions of some 2-arene-carbonylmethylthiopyrimidines // *Austral. J. Chem.* – Vol. 41. – 1988. – P. 1209-1219.

9. Girshovich M.Z., Muravich-Aleksandr X.L., Ragozina T.N. O vzaimodejstvii 5,6-diamino-2-metil'tio-4-pirimidinov s tiomochevinoj // *Zh. Organ. Khimii.* – Vol. 23. – 1987. – №11. – S.2454-2458.

10. Talukdar P.B., Sengupta S.K., Datta A.K. Formation of mesoionic thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines from 2-thiouracil derivatives // *Indian J. Chem.* – Vol. 25. – 1986. – № 3. – P. 275-278.

## FUNCTIONALIZATION OF 4-AMINO 2-THIO-6-PYRIMIDINONE

**Kryvovyyaz A.A., Farinyuk Yu. I., Lendel V.G.**

The preparative procedures of synthesis of new functional derivatives on base of 4-amino-2-thio-1,6-pyrimidinone have been elaborated. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.