

УДК 547.793.4

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2-МЕРКАПТО-4,6-ДИМЕТИЛПІРИМІДИНІВ

Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Балог І.М., Лендел В.Г.

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1, 1977andr13@mail.ru

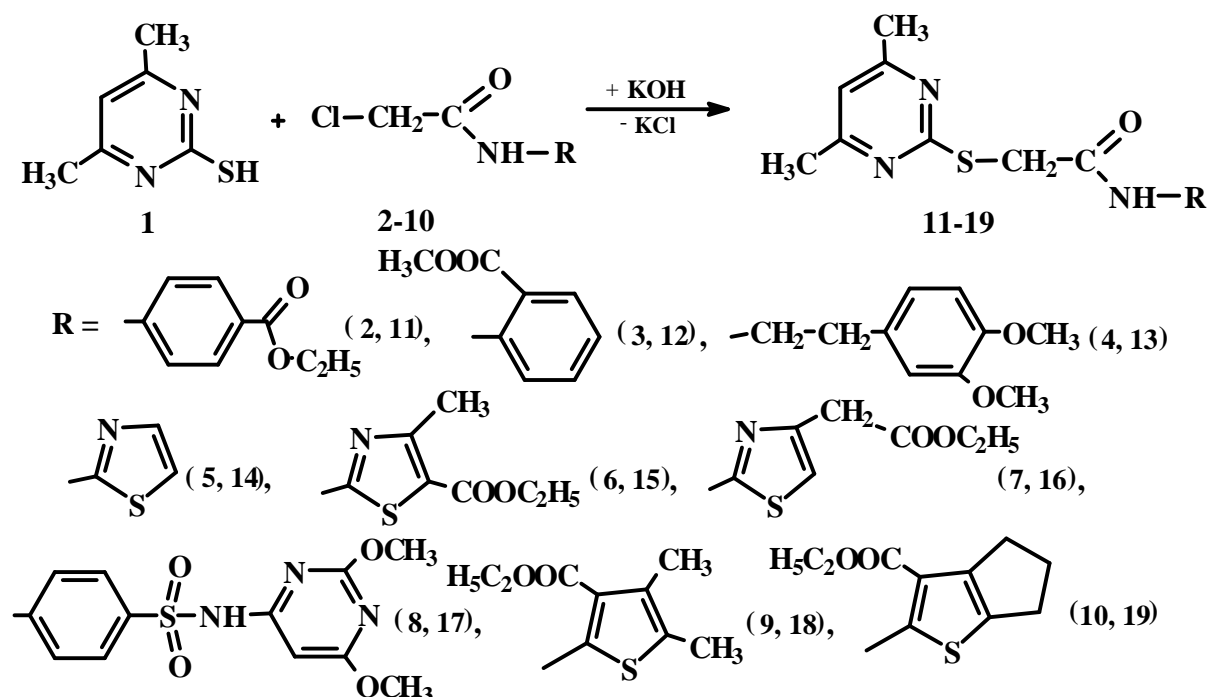
Пошук та розробка простих у виконанні методів синтезу похідних 2-меркапто-4,6-диметилпіримідинів є актуальною задачею, через те, що фрагмент піримідинового гетероциклу є дуже поширеним в органічній природі. Більшість сполук цього ряду відіграють важливу роль в біологічних процесах, а також володіють високою активністю до певних культур мікроорганізмів [1-5].

В попередніх наших роботах [6-8] проведена функціоналізація 4-аміно-2-тіо-6-

піримідинону, де в результаті одержано стійкі кінцеві продукти, що доповнюють існуючі комбінаторні бібліотеки для біологічного скринінгу.

В даному дослідженні, в якості вихідного субстрату ми використали 2-меркапто-4,6-диметилпіримідин **1**. Його реакції з синтонами **2-10** проходять з високими виходами із утворенням продуктів **11-19** (схема 1).

Схема 1

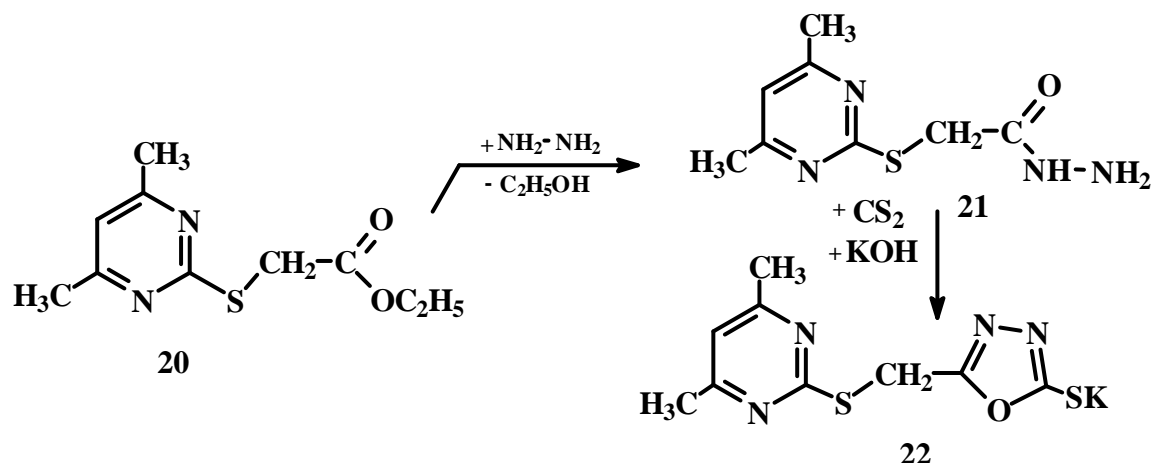


Усі кінцеві продукти **11-19** були індивідуально виділені та ідентифіковані елементним аналізом та ЯМР ^1H спектрами.

З етилового естеру **20** був синтезований відповідний гідрозид **21**, який, в подальшому,

перетворений в 1,3,4-оксадіазольну систему **22**, що як замісник містила 4,6-диметилпіримідиновий фрагмент (схема 2). Така система виявилась цікавою з точки зору її подальшої функціоналізації синтонами **2-7**,

Схема 2

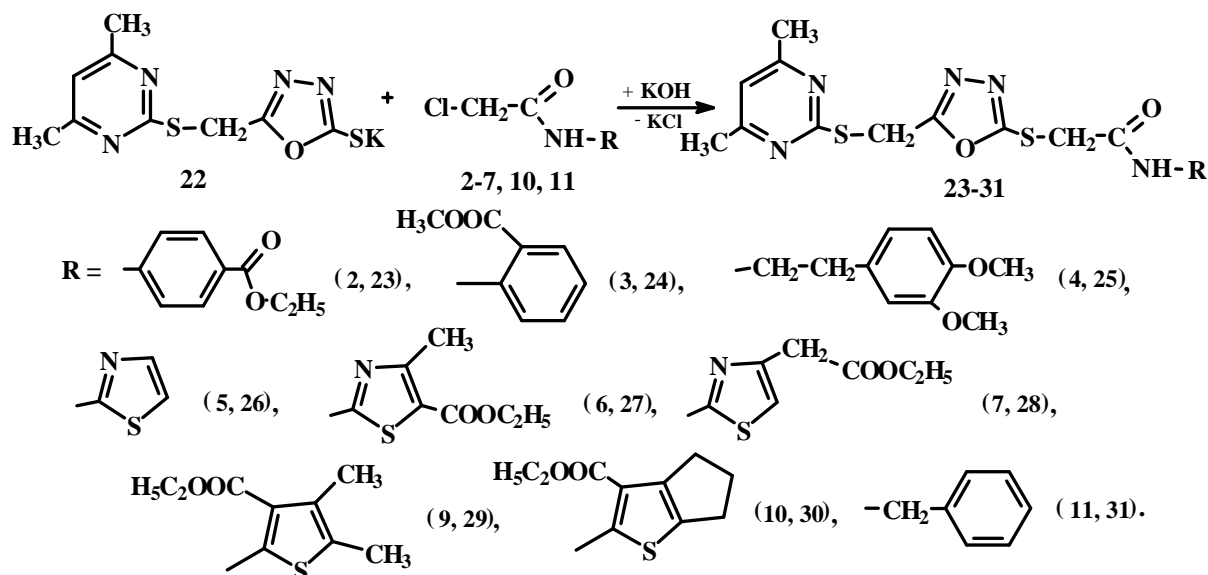


10, 11 з утворенням продуктів 23-31 (схема 3). Такі сполуки цікаві тим, що вони містять такі ж функціональні групи, що і в простих амідах 11-19. І цікавим може виявитись порівняння рівня біологічної дії на різні культури мікроорганізмів продуктів 11-19 та 23-31, що містять оксадіазольне кільце в своєму складі.

В ЯМР ¹H спектрах сполук 11-19 та 23-31 сигнал амідного протону проявляється у вигляді розмитого мультиплету в межах 8.30-12.61 м.ч.

В результаті проведеної роботи одержано нові амідні гетероциклічні похідні 2-меркапто-4,6-диметилпіримідину та 1,3,4-оксадіазолу, встановлено їх будову. Розроблено оптимальні умови їх препаративного одержання та створено комбінаторні бібліотеки на їх основі. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності програмою PASS одержаних сполук 11-19, 23-31 та виявлено сполуки-лідери.

Схема 3



Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H отримані на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО- d_6 з внутрішнім стандартом ТМС.

Вихідні аміни для одержання сполук **2, 8** були виділені екстракцією хлороформом з лікарських препаратів.

Вихідний 2-меркапто-4,6-диметилпіримідин **1** одержаний за відомою методикою [9-11].

Загальна методика одержання продуктів (**11-19**) та (**23-31**).

Нагрівають (0.50 моль) сполуки **1** в 25 мл етанолу, і до утвореного розчину присипають (0.55 моль) синтону **2-10**. Реакційну суміш нагрівають (60+80°C) протягом 60 хвилин. Після охолодження утворені продукти **11-19** та **23-31** відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом. Сушать на повітрі. Утворені кінцеві продукти можуть бути використані в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

2-(Етиловий естер пара-аміно бензенової кислоти ацетамідо)-тіо-4,6-диметилпіримідин (**11**).

Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}} = 131-132^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.31 т (3H, CH_3); 2.32 с (6H, 2CH_3); 4.07 д (2H, CH_2); 4.29 м (2H, CH_2); 6.96 с (1H, CH); 7.71 м (2H, 2CH); 7.91 м (2H, 2CH); 10.58 с (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.17. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 12.05.

2-(Метилловий естер антранілової кислоти ацетамідо)-тіо-4,6-диметилпіримідин (**12**).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 156-158^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

2.33 с (6H, 2CH_3); 3.81 д (3H, OCH_3); 4.05 с (2H, CH_2); 6.98 с (1H, CH); 7.19 м (1H, CH); 7.62 м (1H, CH); 7.92 м (1H, CH); 8.38 м (1H, CH); 11.13 с (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 12.59.

N1-(3,4-диметоксифенетил ацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (**13**).

Вихід 85 %. $T_{\text{топл.}} = 148-150^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

2.31 с (6H, 2CH_3); 2.63 м (2H, CH_2); 3.30 м (2H, CH_2); 3.71 д (4H, 2CH_2); 3.78 д (4H, 2CH_2); 6.65 м (1H, CH); 6.78 м (2H, 2CH); 6.94 м (1H, CH); 8.10 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 11.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 11.60.

N1-(1,3-тіазолоацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (**14**).

Вихід 62 %. $T_{\text{топл.}} = 144-146^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

2.30 д (6H, 2CH_3); 4.13 д (2H, CH_2); 6.96 с (1H, CH); 7.21 м (1H, CH); 7.48 м (1H, CH); 12.39 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 19.98. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$

Знайдено, % N 19.92.

N1-(5-Етилкарбоксі-4-метил-1,3-тіазоло ацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (**15**).

Вихід 67 %. $T_{\text{топл.}} = 162-164^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.27 т (3H, CH_3); 2.29 д (6H, 2CH_3); 4.14 д (2H, CH_2); 4.24 м (2H, CH_2); 6.96 с (1H, CH); 12.71 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 15.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$

Знайдено, % N 15.19.

N1-(4-Етилацето-1,3-тіазоло ацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (**16**).

Вихід 72 %. $T_{\text{топл.}} = 174-176^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.18 т (3H, CH_3); 2.29 д (6H, 2CH_3); 3.69 д (2H, CH_2); 4.10 м (4H, 2CH_2); 6.96 с (2H, 2CH); 12.43 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 15.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$

Знайдено, % N 15.23.

N1-[4-(2,6-диметокси-4-піримідинсульфамідо)фенілацетамідо]-2-тіо-4,6-диметил піримідин (**17**).

Вихід 62 %. $T_{\text{топл.}} = 151-154^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

2.30 с (6H, 2CH_3); 3.75 д (6H, 2OCH_3); 4.06 д (2H, CH_2); 5.94 с (1H, CH); 6.95 с (1H, CH); 7.76 м (2H, CH_2); 7.87 м (2H, CH_2); 10.65 с (1H, SO_2NH); 11.48 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.13. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$

Знайдено, % N 17.08.

N1-(3-Етилкарбоксі-4,5-диметилтіофен-ацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (**18**).

Вихід 66 %. $T_{\text{топл.}} = 149-151^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.28 т (3H, CH₃); 2.17 д (6H, 2CH₃); 2.33 с (6H, 2CH₃); 4.10 д (2H, CH₂); 4.26 м (2H, CH₂); 7.00 с (1H, CH); 11.50 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 11.07. C₁₇H₂₁N₃O₃S₂
Знайдено, % N 11.01.

N1-(3-Етилкарбоксо-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофенацетамідо)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (19).

Вихід 66 %. T_{топл.} = 149-151 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.26 т (3H, CH₃); 2.31 д (6H, 2CH₃); 2.77 м (4H, 2CH₂); 4.12 д (2H, CH₂); 4.20 м (2H, CH₂); 6.99 с (1H, CH); 11.34 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 10.73. C₁₈H₂₁N₃O₃S₂
Знайдено, % N 10.69.

2-(Гідразидацето)-2-тіо-4,6-диметилпіримідин (21).

До (0.05 моль) вихідного естеру піримідину **20** приливають 20 мл етанолу, а потім (0.06 моль) гідрозин гідрату. Утворену суспензію нагрівають водяною банею протягом 6 год. Білі кристали продукту **21** відфільтровують і сушать на повітрі.

Вихід 81 %. T_{топл.} = 181-183 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

2.35 с (6H, 2CH₃); 3.79 д (2H, CH₂); 4.34 м (2H, CH₂); 6.97 с (1H, CH); 9.23 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 26.39. C₈H₁₂N₄OS
Знайдено, % N 26.30.

Калієва сіль 2-тіо-5-(4,6-диметилпіримідинтіометил)-1,3,4-оксадіазолу (22).

До (0.05 моль) вихідного гідрозиду **21** додають (0.06 моль) сірковуглецю та приливають (0.06 моль) спиртового розчину гідроксиду калію. Утворену суспензію нагрівають водяною банею протягом 6 год. Жовті кристали продукту **22** відфільтровують і сушать на повітрі.

Вихід 91 %. T_{топл.} >250 °C.

(4-Етиловий естер пара-амінобензенової кислоти ацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (23).

Вихід 87 %. T_{топл.} = 168-170 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.31 т (3H, CH₃); 2.32 с (6H, 2CH₃); 4.28 м (4H, 2CH₂); 4.62 с (2H, CH₂); 6.97 с (1H, CH); 6.67 м (2H, 2CH); 7.91 м (2H, 2CH); 10.68 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 15.24. C₂₀H₂₁N₅O₄S₂
Знайдено, % N 15.22.

(4-Метилловий естер антранілової кислоти ацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (24).

Вихід 78 %. T_{топл.} = 164-166 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

2.30 с (6H, 2CH₃); 3.82 с (3H, CH₃); 4.28 д (2H, CH₂); 4.63 с (2H, CH₂); 6.93 с (1H, CH); 7.23 м (1H, CH); 7.62 м (1H, CH); 7.91 м (1H, CH); 8.23 м (1H, CH); 11.07 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 15.72. C₁₉H₁₉N₅O₄S₂
Знайдено, % N 15.52.

N1-(3,4-Диметоксифенетилацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (25).

Вихід 63 %. T_{топл.} = 172-174 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

2.34 с (6H, 2CH₃); 2.63 м (2H, CH₂); 3.29 м (2H, CH₂); 3.72 д (6H, 2OCH₃); 3.99 с (2H, CH₂); 4.63 с (2H, CH₂); 6.69 м (1H, CH); 6.79 м (1H, CH); 6.84 м (1H, CH); 7.00 с (1H, CH); 8.32 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 14.73. C₂₁H₂₅N₅O₄S₂
Знайдено, % N 14.69.

N1-(1,3-Тіазолацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (26).

Вихід 85 %. T_{топл.} = 194-196 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

2.33 с (6H, 2CH₃); 4.34 с (2H, CH₂); 4.62 с (2H, CH₂); 6.99 с (1H, CH); 7.25 м (1H, CH); 7.49 м (1H, CH); 12.51 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 21.30. C₁₄H₁₄N₆O₂S₃
Знайдено, % N 21.28.

N1-(4-Метил-5-етилкарбоксо-1,3-тіазол ацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (27).

Вихід 81 %. T_{топл.} = 163-165 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.28 т (3H, CH₃); 2.32 с (6H, 2CH₃); 2.55 с (3H, CH₃); 4.23 м (2H, CH₂); 4.33 с (2H, CH₂); 4.62 (2H, CH₂); 6.96 с (1H, CH); 12.82 с (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.49. C₁₈H₂₀N₆O₄S₃
Знайдено, % N 17.39.

N1-(4-Етилацето-1,3-тіазолацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (28).

Вихід 72 %. T_{топл.} = 166-169 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.19 т (3H, CH₃); 2.33 с (6H, 2CH₃); 2.69 с (2H, CH₂); 4.10 м (2H, CH₂); 4.29 с (2H, CH₂);

4.61 с (2H, CH₂); 6.97 с (2H, CH₂); 12.49 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.49. C₁₈H₂₀N₆O₄S₃

Знайдено, % N 17.44.

N1-(3-Етилкарбоксі-4,5-диметилтіофен ацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (29).

Вихід 69 %. T_{топл.} = 123-124 °С.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.31 т (3H, CH₃); 2.19 д (6H, 2CH₃); 2.21 д (6H, 2CH₃); 4.26 м (2H, CH₂); 4.35 м (2H, CH₂); 4.62 с (2H, CH₂); 6.95 с (1H, CH); 11.47 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 14.19. C₂₀H₂₃N₅O₄S₃

Знайдено, % N 14.12.

N1-(3-Етилкарбоксі-4,5,6,7-тетрагідробензо [b]тіофенацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (30).

Вихід 58 %. T_{топл.} = 154-156 °С.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.29 т (3H, CH₃); 1.72 м (4H, 2CH₂); 2.92 д (6H, 2CH₃); 2.64 м (4H, 2CH₂); 4.24 м (2H, CH₂); 4.35 с (2H, CH₂); 4.61 с (2H, CH₂); 6.95 с (1H, CH); 11.50 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 13.48. C₂₂H₂₅N₅O₄S₃

Знайдено, % N 13.39.

N1-(Бензилацетамідо)-2-тіо-[5-(4,6-диметил-2-піримідинтіометил)]-1,3,4-оксадіазол (31).

Вихід 61 %. T_{топл.} = 123-124 °С.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

2.34 с (6H, 2CH₃); 4.08 с (2H, CH₂); 4.29 д (2H, CH₂); 4.62 с (2H, CH₂); 7.01 с (1H, CH); 7.26 м (5H, 5CH); 8.77 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.44. C₁₈H₁₉N₅O₂S₂

Знайдено, % N 17.39.

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

7. Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. // Науковий вісник ужгородського університету. Серія: Хімія. – Випуск 19. – 2008. – С. 11–15.

8. Кривов'яз А.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. // Науковий вісник ужгородського університету. Серія: Хімія. – Випуск 22. – 2009. – С. 123–126.

9. Nitto Boseki Co. Ltd. // Patent: US3932375 A1. – 1976.

10. Nigam S. C., Saharia G. S., Sharma H. R. // Journal of the Indian Chemical Society. – 1983. – Vol. 60. – P. 583–584.

11. Ouf N. H. // Bollettino Chimico Farmaceutico. – 2004. – Vol. 143. – № 7. – P. 275–279.

Література

1. Fedotov K. V.; Romanov N. N., Tolmachev A. I. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1983. – Vol. 19. – № 5. – P. 492–498.
2. Arief M. M. H., Essawy S. A., Wasfy A. A. F., Nassar S. A., Hashish A. A. // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 1994. – Vol. 91. – № 1–4. – P. 1–8.
3. Yassin F. A. // Egyptian Journal of Chemistry. – 2003. – Vol. 46. – № 1. – P. 107–120.
4. Masoud M. S., Mostafa M. Abd El Zaher, Ahmed R. H., Moneim N. H. Abd El // Molecules. – 2003. – Vol. 8. – № 5. – P. 430–438.
5. Bristol-Myers Squibb Company // Patent: US2009/130057. – A1. – 2009.
6. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-

FUNCTIONALIZATION OF 2-MERCAPTO-4,6-DYMETHYLPIRYMIDYNES

Kryvoviyaz A.A., Kryvoviyaz A.A., Balog I.M., Lendel V.G.

As a result of the work is obtained new heterocyclic amide derivatives of 2-mercapto-4,6-dymethylpyrimidynes and 1,3,4-oxadiazole, determined their structure. The optimal conditions to obtain preparatyves and created a combinatorial library based on them. A computer prediction of biological activity PASS program from compounds and identified compounds Leaders. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.