УДК 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2018-33-1-103-107

А.Ф. Керемов

Синтез 4-замещенных-7-фенацилиденпиримидо[4,5-в][1,4]-тиазинонов-3

Дагестанский государственный университет; Россия, 367001, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; alirzakeremov@mail.ru

Важными задачами в медицине являются выявления природы онкологических заболеваний и их лечение. Рассмотрены вопросы синтеза и химии производных пиримидина, пурина и их аналогов с модифицированной гетероциклической системой на примере пиримидо-, пиразино-, пиридо-1,4-тиазины. Изучение пиримидотиазина и его производных показало, что наиболее активными из них, способными оказывать действие на рост опухоли, являются 6-оксопиримидотиазины.

С целью изучения неизвестных пиримидотиазинонов нами изучены реакции взаимодействия 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с 5-амино-4-метокси-, 5-амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидинами. Реакции идут при комнатной температуре в безводном бензоле.

Полученные пиримидотиазиноны представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях. Их строение установлено элементным анализом и ИК-спектроскопией.

Ключевые слова: *пиримидотиазиноны, 5-амино-6-меркаптопиримидины, 2,3- дигидро-2,3-дионы, синтез, биологическая активность.*

Благодаря повышенной реакционной способности по отношению к нуклеофильным реагентам в последние годы значительный интерес привлекают к себе тетрагидрофуран-2,3-дионы.

В этом отношении перспективны производные 6-меркаптопиримидина, которые могут выступать в качестве антиоксидантов, противовоспалительных, антимикробных, противоопухолевых веществ.

При исследовании реакций различных производных пиримидин-2-тионов с эфирами α -галогенкарбоновых кислот и 3-бромпентандионом-2,4 установлено, что образуются 5Н-тиазоло[3,2а]пиримидины, обладающие широким спектром биологической активности [1, 2].

В работе [3] авторами показано, что реакции взаимодействия 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с о-фенилендиамином приводят к получению 2-фенацилхиноксалонов-3, при взаимодействии с аммиаком, ароматическими аминами раскрывается фурановый цикл с образованием амидов ароилпировиноградных кислот.

Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их эфиров с о-фенилендиамином также приводит к соответствующим производным хиноксалонов-2, среди которых найдены физиологически активные соединения [4, 5].

В работах [6, 7] изучено взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с карбонильными соединениями, тиофенолами и меркаптанами.

В статьях [8–10] показано, что при циклоконденсации этил-3,3-диаминоакрилата с 5-ацетил-4-хлорпиримидинами образуются орто- и параконденсированные гетеро-

циклы, при взаимодействии 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с этилхлорацетатом образуются 5Н-тиазоло-[3,2-а]пиримидины, а циклизацией 6-полифторалкил-2-тиоурацилов с формальдегидом и аминами синтезированы 8-полифторалкилпиримидо-[2,1-в][1,3,5]-тиадиазин-6-оны, среди которых найдены соединения, обладающие антибактериальным и туберкулоостатическим действием.

Известно, что 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы довольно хорошо изучены на реакциях с ароматическими аминами, 1,2-диоксоаминосоединениями, тиофенолами, меркаптанами и другими соединениями ароматического ряда. Важно, что среди продуктов реакций обнаружено немало биологически активных соединений. Поэтому представляется целесообразным исследование реакций взаимодействия 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы с 4-замещенными-5-амино-6-меркаптопиримидинами с целью синтеза новых пиримидотиазинов, которые перспективны в качестве биологически активных веществ.

С этой целью нами впервые изучены реакции взаимодействия 4-замещенных-5-амино-6-меркаптопиримидинов с 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионами.

Схему реакции можно представить следующим образом:

III R=OCH₃, R'=CH₃; IV R=N(CH₃)₂, R'=CH₃;

V R=N(CH₃)₂, R'=Cl; VI R=OCH₃, R'=Cl.

Взаимодействием 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина с 5-(п-толил)-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом получен 4-метокси-7-(п-метилфенацилиден)[4,5-в][1,4]-тиазинов-3(III). Реакция протекает в безводном бензоле при комнатной температуре. По всей вероятности, реакция протекает через образование промежуточного продукта 4-метокси-5-п-толилпирувоиламино-6-меркаптопиримидина, который далее циклизуется в соответствующий пиримидотиазинон (III) с отщеплением воды. Строение полученного продукта установлено ИК спектроскопией и элементным анализом. В его ИК-спектре четко видна полоса в области 3130, 3120 см⁻¹, принадлежащая NH-группе, широкая полоса в области 1700 см⁻¹, характерная C=O группе, 1600, 1555, 1510, 1450 см⁻¹ (полосы поглощения колебаний связей C=C).

При тех же условиях взаимодействием 5-амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидина с 5-(п-толил)-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом получен 4-диметиламино-7-(п-метил-фенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазинов-3 (IV).

Строение соединения IV установлено также элементным анализом и ИК спектроскопией. В его ИК-спектре найдены полосы поглощения в области 3330, 3320, 3180 см⁻¹ NH группы, широкая полоса при 1690 см⁻¹, характерная для C=O-группы, а также в области 1605, 1570, 1510, 1460 см⁻¹ (полосы поглощения колебаний C=C-связей).

Взаимодействием 5-амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидина с 5-(п-хлорфенил)-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом получен 4-диметиламино-7-(п-хлорфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазинов-3 (V). В его ИК-спектре найдены полосы поглощения в области 3200, 3120 см^{-1} NH-группы, широкая полоса при 1690 см^{-1} (C=O), а также в области 1600, 1570, 1515, 1460 см^{-1} (колебания C=C-связей).

4-метокси-7-(п-хлорфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазинов-3 (VI) синтезирован в аналогичных условиях из 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина и 5-(п-хлорфенил)-2,3-дигидрофуран-2,3-диона. В его ИК-спектре обнаружены полосы в области 3310, 3120 см^{-1} , принадлежащие NH-группе, интенсивная полоса при 1705 см^{-1} , характерная для C=O-группы, при 1600, 1570, 1520, 1470 см^{-1} (полосы поглощения колебаний связей C=C).

Синтезированные пиримидотиазины представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях.

Некоторые характеристики новых синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Температура плавления, °C	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула	Растворитель	ИК-спектр, ν , см^{-1}
III	60,8	197	Вода + спирт	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	Р: хлороформ, спирт, петролейный эфир; Н: вода, эфир, гексан, бензол, этилацетат	1700 (C=O); 3130, 3120 (NH); 1600, 1555, 1510, 1450 (C=C)
IV	количественный	227	Вода + спирт	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	Р: спирт, эфир, толуол, хлороформ, петролейный эфир, этилацетат; Н: вода	1690 (C=O), 3180, 3320, 3330 (NH); 1605, 1570, 1510, 1460 (C=C)
V	количественный	212	Вода + спирт	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	Р: спирт, петролейный эфир, хлороформ, бензол, этилацетат; Н: вода	1690 (C=O); 3200, 3120 (NH); 1600, 1570, 1515, 1460 (C=C)
VI	99	190-192	Спирт	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$	Р: хлороформ, петролейный эфир, этилацетат; Н: эфир, гексан, бензол, толуол, спирт, вода.	1705 (C=O); 3310, 3120 (NH); 1600, 1570, 1520, 1470 (C=C)

Экспериментальная часть

*4-метокси-7-(*n*-метилфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазион-3 (III).*

Смесь 0,5 г (0,0031 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина и 0,6 г (0,0031 моль) 5-*p*-толил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона в 60 мл безводного бензола перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из водноспиртовой смеси (1:1). Кристаллы желтого цвета. Выход – 0,6 г (60,8 %), т. пл. – 197 °С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3130, 3120 (NH), 1600, 1555, 1510, 1450 (C=C).

C₁₆H₁₃N₃O₃S

Найдено, %: C 58,417; H 4,18; N 12,69.

Вычислено, %: C 58,703; H 4,003; N 12,837.

*4-диметиламино-7-(*n*-метилфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазион-3 (IV).*

Смесь 0,5 г (0,0029 моль) 5-амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидина и 0,55 г (0,0029 моль) 5-*p*-толил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона в 70 мл бензола перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из водноспиртовой смеси (1:1). Кристаллы желтого цвета. Выход – 1 г (количественный), т. пл. 227 °С.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O), 3180, 3320, 3330 (NH), 1605, 1570, 1510, 1460 (C=C).

C₁₇H₁₆N₄O₂S

Найдено, %: C 59,540; H 5,01; N 15,60.

Вычислено, %: C 59,982; H 4,738; N 16,460.

*4-диметиламино-7-(*n*-хлорфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазион-3 (V).*

Смесь 0,5 г (0,0029 моль) 5-амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидина и 0,61 г (0,0029 моль) *p*-хлорфенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона в 60 мл бензола перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из водноспиртовой смеси (1:1). Кристаллы оранжевого цвета. Выход – 1 г (количественный), т. пл. 212 °С (разл.).

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O); 3200, 3120 (NH); 1600, 1570, 1515, 1460 (C=C).

C₁₆H₁₃ClN₄O₂S

Найдено, %: C 54,20; H 3,49; N 15,26.

Вычислено, %: C 53,26; H 3,60; N 15,53.

*4-метокси-7-(*n*-хлорфенацилиден)-пиримидо[4,5-в][1,4]-тиазион-3 (VI).*

Смесь 0,5 г (0,0031 моль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина и 0,67 г (0,0031 моль) *p*-хлорфенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона перемешивали в 60 мл бензола при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из водноспиртовой смеси (1:1). Кристаллы зеленовато-бежевого цвета. Выход 1,1 г (количественный), т. пл. 190–192 °С (разл.).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 (C=O); 3310, 3120 (NH); 1600, 1570, 1520, 1470 (C=C).

Найдено, %: C 51,38; H 2,66; N 11,89.

Вычислено, %: C 51,80; H 2,88; N 12,08.

Литература

1. Ширяев А.К., Барановская Н.С., Еремин М.С. Синтез 5Н-тиазоло[3,2-а]-пиримидинов // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 10. – С. 1662–1667.
2. Попильниченко С.В., Соломянный Р.Н., Броварец В.С. Новый подход к синтезу производных 4,5-диамино-6-арилсульфанилпиримидинов, а также пуринов на их основе // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 4. – С. 597–601.
3. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Плахина Г.Д., Сараева Р.Ф., Тендрякова С.П. 5-арил-2,3-фурандионы // Химия гетероциклических соединений. – 1975. – № 11. – С. 1468–1470.

4. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Тендрякова С.П., Валенчик Я.М. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с аммиаком и ароматическими аминами // Журнал органической химии. – 1978. – Т. XIV, вып. 1. – С. 160–163.
5. Андрейчиков Ю.С., Пиримова С.Г., Сараева Р.Ф., Гейн В.Л., Плахина Г.Д., Воронова Л.А. 3-фенацилхиноксалон-2 и 3-фенациден-3,4-дигидрохинаксалон-2 // Химия гетероциклических соединений. – 1978. – № 3. – С. 407–410.
6. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Плахина Г.Д. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с альдегидами и кетонами // Журнал органической химии. – 1980. – Т. XVI, вып. 11. – С. 2236–2339.
7. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Крылова И.В. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с тиреолами и меркаптанами // Журнал органической химии. – 1982. – Т. XVIII, вып. 1. – С. 193–198.
8. Бакулина О.Ю., Игумнова Е.М., Дарвин Д.В., Лобанов П.С. Реакция этил-3,3-диаминоакрилата с о-хлоркетонами пиримидинового ряда. Синтез пиридо[4,3-д]пиримидинов и 6Н-1,3,6,7-тетраазафеналенов // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 3. – С. 501–506.
9. Ширяев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лапманова Е.А. Алкилирование тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 11. – С. 1812–1817.
10. Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салоцтин В.И. Синтез пиримидо[2,1-в][1,3,5]-тиадиазинонов, содержащих полифторалкильный и аминокислотный фрагменты // Журнал гетероциклических соединений. – 2014. – № 6. – С. 976–982.

Поступила в редакцию 3 марта 2018 г.

UDC 547.853.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2018-33-1-103-107

Synthesis of 4-substituted-7-phenacidenepyrimido[4,5-b][1,4]-thiazinones-3

A.F. Keremov

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

An important task in medicine is the problem of the nature of cancer and its treatment. Chemotherapy takes a leading place in the treatment of malignant tumors compared with other treatments. The problems of synthesis and chemistry of pyrimidine derivatives, purine and their analogs with a modified heterocyclic system, for example, pyrimido, pyrazino, pyrido-1,4-thiazines and 1,4-oxazines, are posed. The study of pyrimidothiazine and its derivatives showed that the most active of them, capable of exerting an effect on growth, are 6-oxopyrimidothiazines.

To learn unknown pyrimidothiazinones, we studied the reactions of 5-aryl-2,3-dihydrofuran-2,3-diones with 5-amino-4-methoxy, 5-amino-4-dimethylamino-6-mercaptopyrimidines. The reactions proceed at room temperature in anhydrous benzene.

The resulting pyrimidothiazinones represent colored crystalline substances soluble in organic solvents. Their structure is determined by elemental analysis and IR spectroscopy.

Keywords: *synthesis, pyrimidothiazinones, 5-amino-6-mercaptopyrimidines, 2,3-dihydro-2,3-diones, biological activity.*

Received 3 March, 2018