

УДК 547.854.1+547.793.4

СИНТЕЗ НОВИХ АЦЕТАМІДНИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-2-ТІО-6-ПІРИМІДИНОНУ

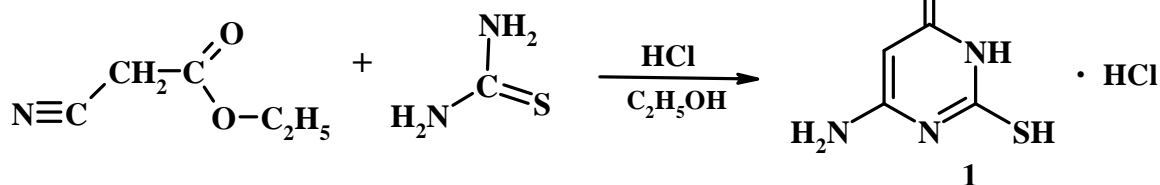
Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Лендел В.Г.

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

В попередньому дослідженні [1] було вивчено приєднання електрофілів (Br_2 , PhSeBr_3) до похідних 2-пропенілію та 2-пропінілію піримідинонів. Було встановлено, що така взаємодія проходить з утворенням продуктів циклічної будови. Так, при дії фенілселенійтриброміду утворюється гетероцикл, що містить у своєму складі чотирикоординований селен. Продовжуючи даний напрямок дослідження, ми використали в якості базової структури

замішений 4-аміно-2-тіо-1,6-піримідинон. Вихідний гетероцикл був отриманий за відомими методиками [2, 3] із тіосечовини, етилового естеру ціаноцтової кислоти та хлоридної кислоти (Схема 1).

Одержаний продукт **1** вже тривалий період цікавить вчених з метою синтезу нових біологічно активних сполук [4-7] та одержання похідних птеридину [8, 9].



Підбір амінів для синтезу сполук **2a-f** проводився після позитивних результатів у програмі PASS [10] та перевірці на токсичність в інтернет-ресурсі [11] (Pharma express, Gusar online).

Далі, використовуючи вдосконалену нами методику проведено реакцію вихідного 4-аміно-2-тіо-1,6-піримідинону **1** з синтонами **2a-f**. Така методика синтезу не є новою, проте в нашому випадку вона цікава тим, що отримані синтони **2a-f** можуть використовуватись для введення в кінцеві сполуки однакових амідних фрагментів,

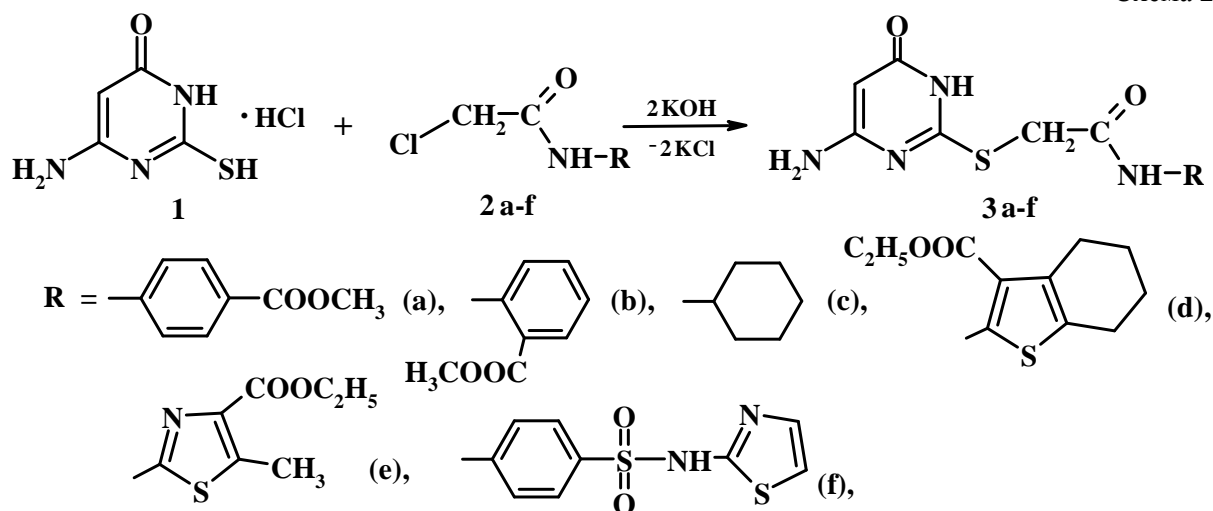
наявність яких у органічній молекулі робить її потенційно активною до ряду мікроорганізмів (Схема 2).

Продукти **3a-f** були індивідуально виділені та охарактеризовані даними елементного аналізу (на Нітроген) та ЯМР ^1H спектром.

В результаті проведеної роботи можна зробити такі висновки :

1. Одержано 5 нових гетероциклічних похідних 4-аміно 2-тіо-1,6-піримідинону, що містять амідні фрагменти та залишки лікарських субстанцій (норсульфазол).

Схема 2



2. Встановлено хімічну будову всіх кінцевих продуктів.

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

Експериментальна частина

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

Загальна методика одержання продуктів 3 a-f.

До (0.05 моль) вихідного піримідинону **1** приливають водний розчин (0.10 моль) калій гідроксиду. До утвореного розчину при нагріванні, вносять порціями (0.05 моль) відповідного синтону **2a-f**, що містить залишок ароматичного або гетероциклічного аміну. Реакційну суміш нагрівають протягом 60 хвилин на водяній бані і охолоджують. Утворений білий осад продукту **3a-f** відфільтровують, промивають на фільтрі водою та етиловим спиртом. Сушать в сушильній шафі при 60°C .

Метил 4-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідометилкарбоксамідо)бензоат (3a).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}}$ $188-190^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

3.85 с (3H, OCH_3); 4.39 д (2H, SCH_2); 4.96 с (1H, NH); 6.60 д (2H, NH_2); 7.61 д (2H, 2CH); 7.91 д (2H, 2CH); 11.58 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 16.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 16.71.

Метил 2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідометилкарбоксамідо)бензоат (3b).

Вихід 89 %. $T_{\text{топл.}}$ $196-198^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

3.84 с (3H, OCH_3); 4.02 с (2H, SCH_2); 5.05 с (1H, NH); 6.45 д (2H, NH_2); 7.21 т (1H, CH); 7.62 т (1H, CH); 7.92 д (1H, CH); 8.36 д (1H, CH); 11.03 м (1H, NH); 11.48 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 16.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 16.73.

N1-Циклогексил-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідо)ацетамід (3c).

Вихід 92 %. $T_{\text{топл.}}$ $187-189^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.18 м (4H, 2CH_2); 1.68 м (4H, 2CH_2); 3.49 м (2H, CH_2); 3.71 с (2H, CH_2); 4.97 с (1H, NH); 6.52 д (2H, NH_2); 7.94 д (1H, CH); 11.65 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 19.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Знайдено, % N 19.79.

Етил 2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідометилкарбоксамідо)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксамідат (3d).

Вихід 77 %. $T_{\text{топл.}}$ $156-159^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.27 м (3H, OC₂H₅); 1.72 м (4H, 2CH₂); 2.60 м (2H, CH₂); 2.69 м (2H, CH₂); 4.08 с (2H, CH₂); 4.28 м (2H, NH₂); 5.07 м (1H, NH); 6.51 м (1H, CH); 11.61 м (1H, NH).

Розраховано, % N 13.72. C₁₇H₂₀N₄O₄S₂

Знайдено, % N 13.68.

Етил 2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідометил карбоксамідо)-5-метил-1,3-тіазоло-4-карбоксилат (3e).

Вихід 87 %. T_{топл.} 194-196°C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

1.25 т (3H, OC₂H₅); 2.54 с (2H, CH₂); 2.55 с (2H, CH₂); 4.11 с (2H, OC₂H₅); 4.23 м (2H,

SCH₂); 5.05 с (1H, NH); 6.44 с (2H, NH₂); 12.19 с (1H, NH).

Розраховано, % N 18.96. C₁₃H₁₅N₅O₄S₂

Знайдено, % N 18.93.

N1-[4-(1,3-Тіазоло-2-ілсульфамідо)феніл]-2-(4-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-2-піримідинсульфамідо)ацетамід (3f).

Вихід 87 %. T_{топл.} 194-196°C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.)

4.00 с (2H, NH₂); 5.04 с (1H, NH); 6.54 м (2H, CH₂); 6.83 д (1H, CH); 7.26 д (1H, CH); 7.76 м (4H, 4CH); 10.50 (1H, NH).

Розраховано, % N 19.17. C₁₅H₁₄N₆O₄S₃

Знайдено, % N 19.11.

Література

1. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо)гієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00.03. – Київ, – 2005. – С.10.
2. Nakashima Yakugaku Zasshi // Chem. Abstr. – 1977. – Vol. 97. – P. 906–909.
3. Roehrkasten R., Raatz P., Kreher R.P., Blaszkewicz M. Zeitschrift fur Naturforschung. – B: Chemical Sciences. – 1997. – Vol. 52. – № 12. – P. 1526 – 1532.
4. Crepaldi P., Cacciari B., Bonache M. and other. 6-Amino-2-mercapto-3H-pyrimidin-4-one derivatives as new candidates for the antagonism at the P2Y₁₂ receptors // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17. № 13. – P. 4612–4621.
5. Gibson C., Huggan J., Kennedy A. and other. Diversity oriented syntheses of fused pyrimidines designed as potential antifolates // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2009. – Vol. 7. – № 9. – P. 1829 – 1842.

6. Girshovich M.Z., Muravich-Aleksandr X.L., Ragozina T.N. O vzaimodejstvii 5,6-diamino-2-metiltio-4-pirimidinov s tiomochevinov // Zh. Organ. Khimii. – Vol. 23. – 1987. – №11. – S.2454–2458.

7. 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.

8. Guiney D., Gibson C., Suckling C. Syntheses of highly functionalised 6-substituted pteridines // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2003. – Vol. 1. – № 4. – P. 664–675.

9. Gibson C., Rosa S., Suckling C. A traceless solid-phase synthesis of pteridines // Tetrahedron Letters. – 2003. – Vol. 44. – № 6. – P. 1267–1270.

10. Pharmaexpress, Gusar online: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>.

11. Molinspiration Cheminformatics: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.

SYNTHESIS NEW ACETAMIDE DERIVATIVES OF 4-AMINO 2-THIO-6-PYRIMIDINONE

Kryvoviyaz A.A., Kryvoviyaz A.A., 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.

A computer prediction of biological activity PASS program from compounds and identified compounds Leaders. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.