

В. Якубкене, П. Вайнилавичюс

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-МЕТИЛ-2-МЕТИЛТИО-3-(2-ТИОКСО-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)МЕТИЛ-4(3Н)-ПИРИМИДИНОНА С АМИНАМИ

Изучены реакции 6-метил-2-метилтио-3-(2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-4(3Н)-пиримидинона с бутил- и бензиламином, а также с пиперидином и морфолином. Показано, что первичные амины не только раскрывают 1,3,4-оксадиазольное кольцо, вследствие чего образуются соответствующие тиосемикарбазиды, но и замещают метилтиогруппу в положении 2 пиримидинового цикла. Морфолин способен только раскрыть 1,3,4-оксадиазольное кольцо, а пиперидин, кроме того, может заменить метилтиогруппу и образовать пиперидиниевую соль оксадиазолтиона.

Разнообразные производные 1,3,4-оксадиазол-2-тиона обладают широким спектром биологической активности [1—13]. Среди них имеются соединения, содержащие в качестве заместителя остаток пиримидина в положении 5 1,3,4-оксадиазольного кольца [12, 13]. Такого типа производные, включающие два гетероциклических фрагмента — циклы 1,3,4-оксадиазола и пиримидина — представляют интерес и в химическом плане, поскольку наличие реакционноспособных групп обуславливает разнообразие их превращений.

Цель настоящей работы — найти оптимальные условия синтеза 6-метил-2-метилтио-3-(2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-4(3Н)-пиримидинона (I) и изучить его взаимодействие с первичными и вторичными аминами.

Соединение I синтезировано нами из гидразида 4-метил-2-метилтио-6-оксопиримидинил-1-уксусной кислоты (II). Известны две методики получения 1,3,4-оксадиазол-2-тионов из гидразидов: 1) конденсация гидразида с дисульфидом углерода в присутствии КОН в этаноле [14], 2) взаимодействие гидразида с этилксантогенатом калия в этаноле [15]. В нашем случае более высокого выхода (63 %) соединения I удалось достичь, следуя первой из них и сократив продолжительность реакции до 6 ч. В условиях второй методики наряду с образованием целевого продукта I имеет место замещение метилтиогруппы в положении 2 пиримидинового кольца на гидроксильную и образование пиримидиндиона III, что заметно снижает выход соединения I. Такой же ход реакции наблюдается и при длительном (до 12 ч) кипячении реакционной смеси.

При взаимодействии соединения I с аминами нуклеофильная атака последним теоретически может направляться по двум его электрофильным центрам — положениям 2 пиримидинового и оксадиазольного циклов. После 7-часового выдерживания при 60 °С в ДМСО эквимолярной смеси оксадиазолметилпиримидинона I с бутил- или бензиламином в реакционной смеси, по данным ТСХ, присутствуют новое вещество и исходное соединение I. Добавление соответствующего амина до мольного соотношения реагентов 1 : 2 и дополнительное выдерживание реакционной массы при той же температуре в течение 3 ч приводит к образованию сложной смеси, из которой кристаллизацией и хроматографическими методами не удалось выделить индивидуальные соединения.

Иначе ведут себя в аналогичных условиях вторичные амины — пиперидин и морфолин. После 7-часового выдерживания при 60 °С соединения I с морфолином с выходом 67% был получен тиосемикарбазид

Характеристики соединений IV—VI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C (растворитель)
		C	H	N	
IVa	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂	<u>47,35</u>	<u>6,17</u>	<u>19,64</u>	170...172 (EtOH/H ₂ O)
		47,30	5,95	19,70	
IVб	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ S ₂	<u>44,02</u>	<u>5,46</u>	<u>19,48</u>	212...213 (EtOH)
		43,68	5,36	19,59	
Va	C ₁₆ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	<u>51,80</u>	<u>7,74</u>	<u>22,54</u>	163...165 (EtOH)
		52,15	7,66	22,81	
Vб	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	<u>60,86</u>	<u>5,48</u>	<u>19,38</u>	292...294 (EtOH)
		60,53	5,54	19,25	
VI	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	<u>54,83</u>	<u>7,31</u>	<u>21,48</u>	255...257 (EtOAc)
		55,08	7,19	21,41	

Окончание таблицы 1

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Выход по методикам, %		
		A	B	B
IVa	3266, 3200 (NH); 1682, 1672 (C=O); 1552, 1496, 1328 (C=S); 1176 (N—N)	47	—	—
IVб	3312, 3216 (NH); 1680, 1668 (C=O); 1580, 1492, 1328 (C=S); 1152 (N—N)	67	55	64
Va	3312 (NH); 1700, 1648 (C=O); 1552, 1320 (C=S); 1136 (N—N)	—	49	63
Vб	3296 (NH); 1696, 1648 (C=O); 1496, 1328 (C=S); 1136 (N—N)	—	57	60
VI	3370, 3120 (NH); 1640 (C=O); 1200, 1016 (C—O—C); 952 (N—N)	—	55	56

C=O при 1700...1680, C=S при 1496...1492 и 1328...1320 [18] и N—N при 1176...1136 см⁻¹ [18].

В спектрах ПМР соединений IV, V присутствуют сигналы протонов группы NH тиосемикарбазидного фрагмента в области 9,5...9,88 и 10,14...10,24 м. д. В спектре соли VI сигналы в этой области отсутствуют, а синглет метильной группы пиримидинового кольца на 0,79 м. д. смещен в сторону более слабого поля по сравнению с сигналом той же группы исходного соединения I.

Изучена противовоспалительная активность соединений I, IVб, Vб и VI. Обнаружено, что первое из них незначительно подавляет воспалительный процесс.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol UV-254. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-587 A (80 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на спектрофотометре Spesord 80 в суспензии вазелинового масла.

Основные характеристики соединений IV—VI приведены в табл. 1, 2.

Синтез соединения II описан в работе [19].

6-Метил-2-метилтио-3-(2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-4(3H)-пиримидинон (I) и 6-метил-3-(2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-2,4(1H,3H)-пиримидиндион (III). А. Растворяют 2,28 г (10 ммоль) соединения II в 30 мл горячего этанола и добавляют раствор 0,56 г (10 ммоль) КОН и 1,52 г (20 ммоль) дисульфида углерода в 20 мл этанола. Реакционную смесь

Спектры ПМР соединений IV—VI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	CH ₃ * (3H, c)	NCH ₂ (2H, c)	CH (1H, c)	2NHCH ₂ (1H, м)	CONHNH (2H, c, c)	R, R ¹ /R
IVa	2,18	4,70	6,05	—	9,51; 10,15	1,50 (6H, c, 3CH ₂); 3,78 (4H, c, CH ₂ NCH ₂)
IVб	2,18	4,71	6,04	—	9,50...9,88 м; 10,24	3,40...3,92 (8H, м, 4CH ₂)
Va	2,08	4,38	5,30	7,17...7,40; 7,78...8,00	9,55; 10,14	0,70...1,0 (6H, м, 2CH ₂); 1,12...1,6 (8H, м, 2 × 2CH ₂); 3,70 (2H, к, J = 7 Гц, NHCH ₂); 3,44 (2H, к, J = 8 Гц, NHCH ₂)
Vб	2,11	4,52	5,32	7,85...8,12; 8,30...8,57	9,80; 10,24	4,08 (2H, д, J = 7 Гц, NHCH ₂); 4,70 (2H, д, J = 8 Гц, NHCH ₂); 7,23 (10H, c, 2Ph)
VI	* ²	4,70	5,66	—	—	1,56 (12H, c, 2 × 3CH ₂); 2,96 (7H, c, CH ₂ NCH ₂ , CH ₃); 3,27...3,56 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 6,40...7,12 (2H, м, NH ₂)

* Сигнал протонов группы SCH₃ соединений IVa,б имеет вид синглета при 2,51 м. д.

*² Сигнал перекрывается сигналом групп N(CH₂)₂ пиперидина.

кипятят 6 ч, отгоняют 30 мл растворителя, добавляют 50 мл воды и при охлаждении подкисляют конц. HCl до pH 5. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из смеси этанол—вода, 1 : 2. Получают 1,7 г (63%) соединения I, T_{пл} 226...228 °C. ИК спектр: 3368 (NH), 1648 (C=O), 1216, 1032 (C—O—C), 1518, 1296, 960 (C=S), 932 см⁻¹ (N—N). Спектр ПМР: 2,17 (3H, c, CH₃); 2,53 (3H, c, SCH₃); 5,23 (2H, c, NCH₂); 6,06 (1H, c, CH); 14,5 м. д. (1H, шир. c, NH). Найдено, %: C 40,21; H 3,78; N 20,81. C₉H₁₀N₄O₂S₂. Вычислено, %: C 39,99; H 3,73; N 20,73.

Б. Растворяют 2,28 г (10 ммоль) соединения II в 50 мл горячего этанола и добавляют 1,6 г (10 ммоль) этилксантогената калия. Реакционную смесь кипятят 6 ч, отгоняют 40 мл растворителя, добавляют 50 мл воды и при охлаждении подкисляют конц. HCl до pH 6. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из смеси этанол—вода, 1 : 1. Получают 0,92 г (34%) соединения I.

Фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 3. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из воды. Получают 0,38 г (16%) соединения III. T_{пл} 292...294 °C. ИК спектр: 3400 (NH), 1728, 1660 (C=O), 1232, 1040 (C—O—C), 1524, 1308, 960 (C=S), 912 см⁻¹ (N—N). Спектр ПМР: 2,88 (3H, c, CH₃); 4,5 (2H, c, NCH₂); 5,97 (1H, c, CH); 13,77 м. д. (1H, шир. c, NH). Найдено, %: C 40,45; H 3,41; N 23,43. C₈H₈N₄O₃S. Вычислено, %: C 40,0; H 3,36; N 23,32.

Взаимодействие соединения I с аминами. А. Смесь 2,7 г (10 ммоль) соединения I и 10 ммоль соответствующего амина в 3 мл сухого ДМСО выдерживают при 60 °C 7 ч. В случае бутил-, бензиламина или пиперидина добавляют дополнительно 10 ммоль того же амина и выдерживают смесь при той же температуре еще 3 ч. Реакционную массу охлаждают, добавляют 100 мл воды и хорошо перемешивают. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют. Из пиперидина и морфолина получают тиосемикарбазиды IVa,б соответственно. В опытах с бутил- и бензиламином получается не поддающаяся разделению смолообразная смесь.

Б. Реакцию 10 ммоль соединения I и 20 ммоль соответствующего амина проводят как описано выше (см. метод А). В случае пиперидина после охлаждения реакционной смеси добавляют 100 мл ацетона, массу хорошо перемешивают, осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Получают тиосемикарбазиды IVб, Va,б соответственно, из пиперидина — пиперидиниевую соль оксадиазолтиона VI.

В. Смесь 10 ммоль соединения I и 20 ммоль соответствующего амина выдерживают на масляной бане с температурой 130...140 °C 1 ч (в случае морфолина), 90...100 °C 2 ч (в случае первичных аминов) или 110...120 °C 1 ч (в случае пиперидина). Реакционную массу охлаждают, добавляют 100 мл диэтилового эфира (для вторичных аминов) или воды (для первичных аминов)

и хорошо перемешивают. Осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром или водой и кристаллизуют. Из бутил-, бензиламина и морфолина получают тиосемикарбазиды Va, б, IVб соответственно, а из пиперидина — соль VI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Boschelli D. H., Connor D. T., Bornemeier D. A., Dyer R. D., Kennedy J. A., Kuipers P. J., Okonkwo G. C., Schrier D. J., Wright C. D.* // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 1802.
2. *Авакян А. С., Вартанян С. О., Маркрян Э. А., Мартиросян О. М., Авакян О. М.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1988. — № 6. — С. 683.
3. *Kalsi R., Pande K., Barthwal J. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1988. — Vol. 27B. — P. 197.
4. *Singh I. P., Saxena A. K., Shankar K.* // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1986. — Vol. 21. — P. 267.
5. *Varma R. S., Shuhla A., Chatterjee R. K.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1993. — Vol. 32B. — P. 697.
6. *Nigam R., Swarup S., Saxena V. K., Singh H. K.* // *J. Indian Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 69. — P. 692.
7. *Saxena S., Verma M., Saxena A. K., Shankar K.* // *Indian J. Pharm. Sci.* — 1992. — Vol. 117. — P. 184259.
8. *Tantavy A., Barghash A. E. M.* // *Alexandria J. Pharm. Sci.* — 1988. — Vol. 2. — P. 50.
9. *Pat. 05124948 Jpn / Yamamoto S.* // *C. A.* — 1993. — Vol. 119. — 146370.
10. *Pat. 533276 EP / Bettarini F., Capuzzi L., La Porta P., Massimini S., Caprioli V.* // *C. A.* — 1993. — Vol. 119. — 49400.
11. *Pat. 449211 EP / Boschelli D. H., Connor D. T., Kostlan C. R., Kramer J. B., Mullican M. D., Sircar J. Ch.* // *C. A.* — 1992. — Vol. 116. — 6570.
12. *Pat. WO9213844 PCT Int. / Belliotti T. R., Connor d. T., Kostlan C. R.* // *C. A.* — 1993. — Vol. 118. — 6990.
13. *Pat. 371925 EP / Eckhardt W., Beriger E., Zondler H.* // *C. A.* — 1990. — Vol. 113. — 191385.
14. *Ainswort C.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1956. — Vol. 78. — P. 4475.
15. *Мякушкене Г., Вайнилавичюс П., Гетуцайм А., Шематович Р.* // *ХГС.* — 1993. — № 5. — С. 770.
16. *Charistos D. A., Vagenas g. V., Tzavellas L. C., Tsoleridis C. A., Rodios N. A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 31. — P. 1593.
17. *Imai J.* // *Makromol. Chem.* — 1965. — Vol. 83. — P. 170.
18. *Келарев В. И., Швехгеймер Г. А., Лушин А. Ф.* // *ХГС.* — 1984. — № 9. — С. 1271.
19. *Вайнилавичюс П., Сядрявичюте В., Моцишките С.* // *ХГС.* — 1992. — № 12. — С. 1655.

Вильнюсский университет, Вильнюс 2734,
Литва
e-mail: virginija.jakubkiene@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 01.10.97