

Т. С. Сафонова, М. П. Немерюк, Н. А. Гринева,
М. А. Керемов^а, М. М. Лиховидова

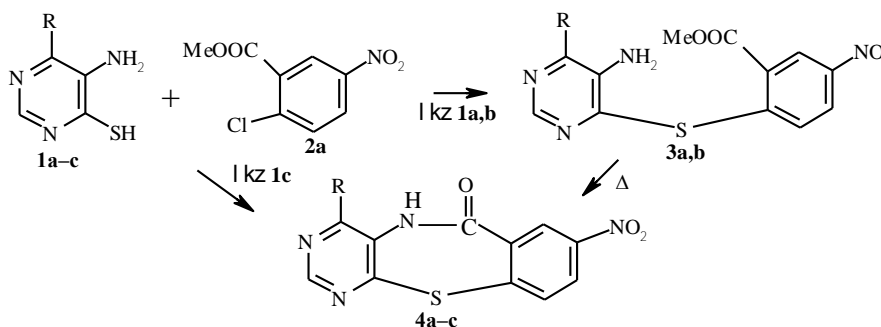
ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТ- И СЕРУСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ

53*. РЕАКЦИИ 5-АМИНО-6-МЕРКАПТОПИРИМИДИНОВ
С ПРОИЗВОДНЫМИ *n*-НИТРОХЛОРБЕНЗОЛА.
СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ –
ПИРИМИДО[4,5-*b*]-1,4-БЕНЗТИАЗЕПИНА

Взаимодействием 5-амино-6-меркаптопиримидинов с производными *n*-нитрохлорбензола, содержащими карбонильную функцию, получен ряд пиримидиларилсульфидов. Исследованы свойства и пути циклизации пиримидиларилсульфидов в производные новой трициклической системы пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина.

Ключевые слова: аминомеркаптопиримидины, пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин, пиримидилариламины, пиримидиларилсульфиды, перегруппировка Смайлса.

В продолжение работ по поиску биологически активных веществ среди би- и трициклических систем 1,4-тиазина и 1,4-тиазепина [1–4] мы предприняли синтез производных не известной ранее гетероциклической системы пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина. В связи с этим исследовано взаимодействие 5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a–e** с производными *n*-нитрохлорбензола **2a–e**. Обнаружено, что первичными продуктами реакции 4-метокси- и 4-диметиламино-5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a,b** с 1-метоксикарбонил-2-хлор-5-нитробензолом **2a** в спиртовом растворе при 60–65 °С в присутствии эквимолярного количества щелочи являются пиримидиларилсульфиды **3a,b**. В ИК спектрах этих соединений имеются полосы поглощения группы NH₂ в области 3380–3480 и группы СО сложного эфира при 1725 см⁻¹, что согласуется с их строением.



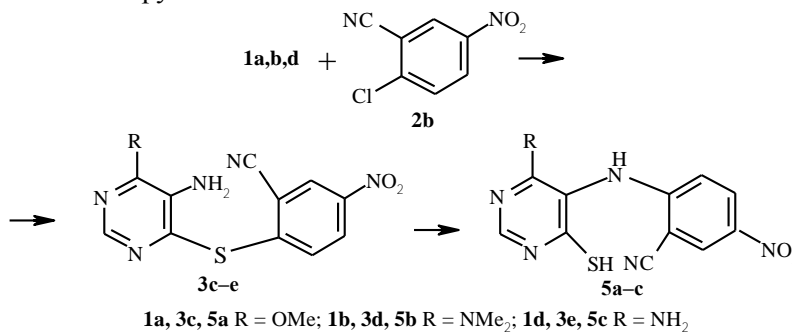
1a, 3a, 4a R = OMe; **1b, 3b, 4b** R = NMe₂; **1c, 4c** R = NHMe

* Сообщение 52 см. [1].

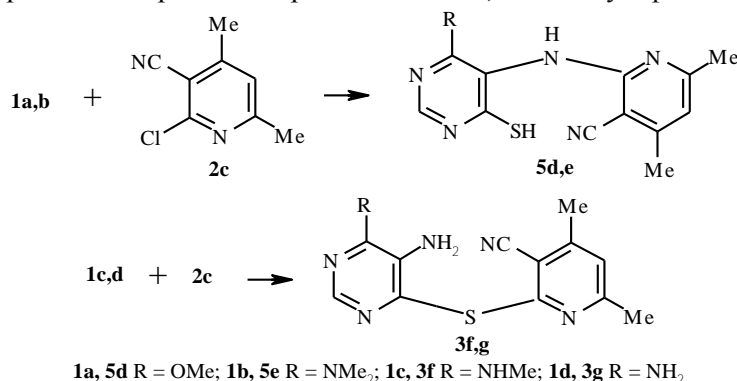
Нагревание сульфидов **3a,b** с избытком щелочи при 60–65 °С приводит к замыканию тиазепинового цикла, в результате чего образуются 4-метокси- и 4-диметиламино-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепины **4a,b**.

На примере взаимодействия 5-амино-4-метиламино-6-меркаптопиримидина (**1c**) с соединением **2a** показано, что проведение этой реакции при кипячении исходных веществ в этаноле в присутствии щелочи в течение 5 ч приводит к получению конечного продукта реакции – пиримидобензтиазепина **4c** – без выделения промежуточного пиримидилсульфида, что более удобно в препаративном плане. Строение пиримидобензтиазепинов **4a–c** подтверждено наличием в их ИК спектрах полос поглощения амидных групп NH и CO при 3200–3190 и 1650–1665 см⁻¹ соответственно.

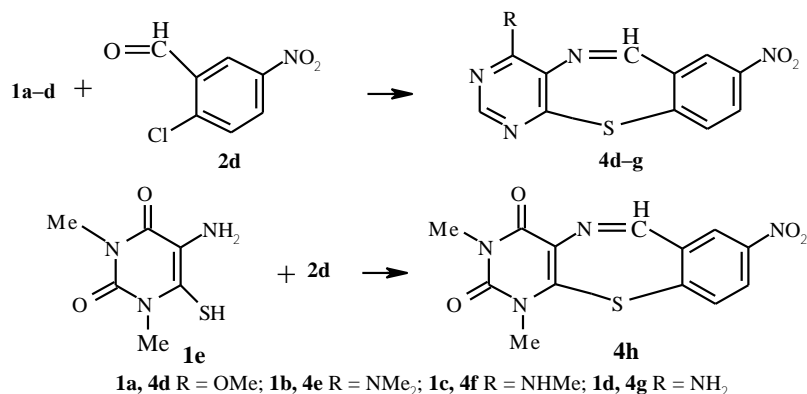
Реакция 5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a,b,d** с 5-нитро-1-циано-2-хлорбензолом (**2b**) в спирте в присутствии щелочи при 60–65 °С приводит к сульфидам **3c–e**. Последние при кипячении с метилатом натрия в метаноле подвергаются перегруппировке Смайла с образованием пиримидилариламинов **5a–c**. Эти соединения, в отличие от сульфидов **3c–e**, растворяются в водных растворах щелочей и имеют в ИК спектрах полосы поглощения вторичной аминогруппы в области 3310–3320 см⁻¹.



Аналогичная реакция соединений **1a–d** с 2,4-диметил-5-циан-6-хлорпиримидином (**2c**) в зависимости от характера заместителей при С₍₄₎ в пиримидиновом кольце приводит к пиримидилпиримидиламинам **5d,e** либо к сульфидам **3f,g**.

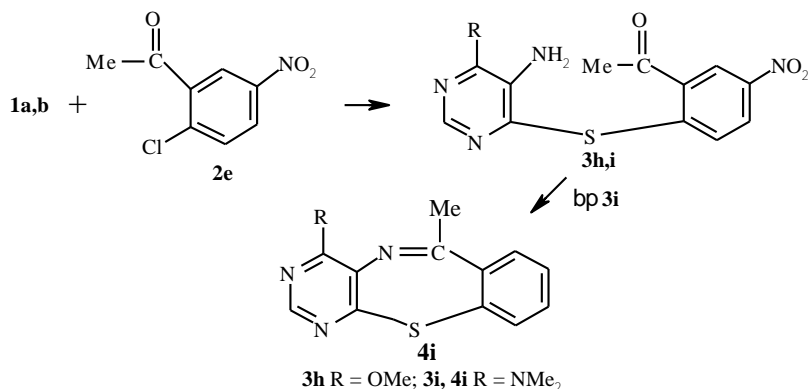


При взаимодействии 5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a–d** и 5-амино-6-меркапто-1,3-диметилаурацила (**1e**) с 5-нитро-1-формил-2-хлорбензолом (**2d**) в спиртовом растворе щелочи гладко образуются производные пиримидобензтиазепина **4d–h**. Их строение подтверждено наличием в масс-спектрах пиков соответствующих молекулярных ионов, а в спектрах ЯМР ¹H – сигналов протона при азометиновой группе в области 8.64–9.67 м. д.

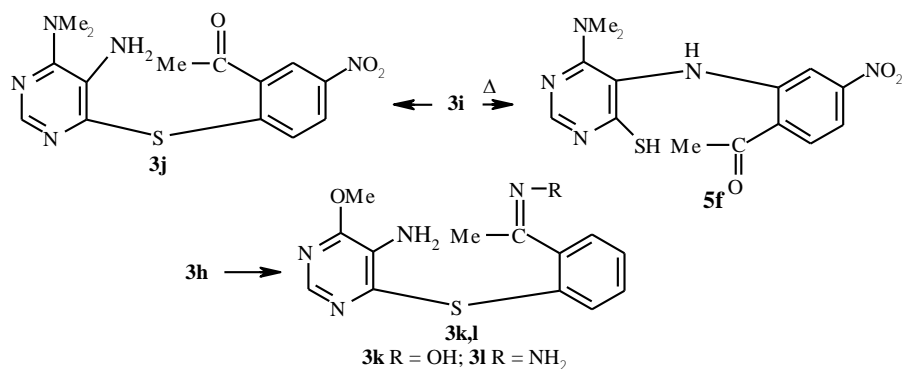


Реакция 5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a,b** с 1-ацетил-5-нитро-2-хлорбензолом (**2e**) приводит к сульфидам **3h,i**. Попытки циклизации сульфида **3h** под действием щелочных и кислых агентов не привели к положительному результату, в то время как сульфид **3i** при нагревании со спиртовым раствором хлористого водорода или хлорокисью фосфора легко образует пиримидобензтиазепин **4i**.

Строение сульфидов **3h,i** и трицикла **4i** подтверждено наличием в масс-спектрах соответствующих пиков молекулярных ионов, в ИК спектрах соединений **3h,i** – полос поглощения групп NH₂ и CO при 3340, 3430 и 1680 см⁻¹ соответственно, а для трицикла **4i** – полос поглощения групп C=C и C=N в области 1600 и 1620 см⁻¹.



При кипячении в спирте сульфид **3i** подвергается перегруппировке Смайлса, что приводит к образованию пиримидилариламина **5f**. Сульфид **3h** подобного превращения не претерпевает.



Соединения **3h,i** дают характерные производные по карбонильной группе (например, оксимы **3j,k** и гидразон **3l**). Их строение подтверждено наличием в масс-спектрах пиков соответствующих молекулярных ионов.

Характеристики синтезированных соединений

Со-едине-ние	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (раствори-тель для кристал-лизации)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Вы-ход, %
		C	H	N	S			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3a	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	<u>46.60</u> 46.50	<u>3.66</u> 3.58	<u>16.54</u> 16.65	<u>9.80</u> 9.53	189–192 (метанол)	1725, 3380, 3480	54
3b	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	<u>48.08</u> 48.14	<u>4.37</u> 4.29	<u>20.16</u> 20.05	<u>9.29</u> 9.17	144–146 (метанол)	1725, 3280, 3370	47
3c	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₃ S	<u>47.33</u> 47.52	<u>2.80</u> 2.97	<u>23.36</u> 23.10	<u>10.49</u> 10.56	147–150 (метанол)	2200, 3260, 3360	69
3d	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₂ S	<u>49.15</u> 49.36	<u>3.67</u> 3.76	<u>26.87</u> 26.58	<u>10.19</u> 10.12	185–187 (метанол)	2217, 3270, 3380	76
3e	C ₁₁ H ₈ N ₆ O ₂ S	<u>45.89</u> 45.83	<u>2.74</u> 2.77	<u>29.34</u> 29.16	<u>10.94</u> 11.11	228–229 (H ₂ O, ДМФА, 1:3)	2219, 3285, 3375	82
3f	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S	<u>54.30</u> 54.54	<u>4.84</u> 4.89	<u>29.42</u> 29.37	–	305–307 (разл.) (ДМФА)	2216, 3270, 3390	78
3g	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ S	<u>52.81</u> 52.94	<u>4.33</u> 4.41	<u>31.14</u> 30.88	<u>11.63</u> 11.76	300 (H ₂ O, ДМФА, 1:3)	2218, 3275, 3385	96
3h	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	<u>48.34</u> 48.75	<u>3.71</u> 3.75	<u>17.83</u> 17.50	<u>9.99</u> 10.00	184–186 (этанол)	1680, 3370, 3470	54
3i	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>50.41</u> 50.45	<u>4.43</u> 4.50	<u>21.21</u> 21.02	<u>9.68</u> 9.61	148–149	1680, 3340, 3430	40
3j	C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₃ S	<u>47.98</u> 48.26	<u>4.63</u> 4.63	<u>24.25</u> 24.13	–	183–185 (этанол)	3170, 3340, 3500	95
3k	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	<u>46.37</u> 46.56	<u>3.85</u> 3.91	<u>20.90</u> 20.89	–	186–188 (этанол)	3200, 3320, 3455	95
3l	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	<u>46.45</u> 46.70	<u>4.06</u> 4.19	<u>25.26</u> 25.14	–	185–187 (этил-ацетат)	1625, 3190, 3410	46
4a	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₄ S	<u>47.30</u> 47.37	<u>2.65</u> 2.63	<u>18.44</u> 18.42	–	265–267 (H ₂ O, ДМФА, 1 : 1)	1665, 3200	62
4b	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	<u>49.32</u> 49.21	<u>3.53</u> 3.47	<u>21.95</u> 22.08	<u>10.18</u> 10.09	280–282 (H ₂ O, ДМФА, 1 : 1)	1660, 3200	71
4c	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₃ S	<u>47.48</u> 47.52	<u>2.99</u> 2.97	<u>23.34</u> 23.40	<u>10.86</u> 10.56	300 (этанол)	1650, 3190, 3420	87

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4d	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₃ S	<u>50.00</u> 49.99	<u>2.74</u> 2.79	<u>19.25</u> 19.43	<u>11.31</u> 11.12	270–271 (ДМФА)	–	76
4e	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>51.65</u> 51.81	<u>4.02</u> 3.68	<u>23.17</u> 23.24	<u>10.57</u> 10.64	229–231 (этанол)	–	79
4f	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₂ S	<u>50.11</u> 50.17	<u>3.31</u> 3.13	<u>24.43</u> 24.39	<u>11.44</u> 11.14	235–237 (этанол)	–	94
4g	C ₁₁ H ₇ N ₅ O ₂ S	<u>48.55</u> 48.34	<u>2.57</u> 2.58	<u>25.89</u> 25.63	<u>11.70</u> 11.73	257–259 (ДМФА)	–	93
4h	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	<u>49.15</u> 49.05	<u>3.16</u> 3.16	<u>17.45</u> 17.60	<u>10.22</u> 10.07	242–243 (H ₂ O, ДМФА, 1 : 1)	–	70
4i	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	<u>53.19</u> 53.33	<u>4.18</u> 4.13	<u>22.43</u> 22.22	–	198–199 (этанол)	1600, 1620	84
5a	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₃ S	<u>47.33</u> 47.57	<u>3.00</u> 2.97	<u>23.10</u> 23.10	<u>10.46</u> 10.56	232–234 (H ₂ O)	2210, 3310	90
5b	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₂ S	<u>49.53</u> 49.36	<u>4.01</u> 3.76	<u>26.78</u> 26.58	<u>10.34</u> 10.12	214–216 (метанол)	2205, 3320	89
5c	C ₁₁ H ₈ N ₆ O ₂ S	<u>45.88</u> 45.83	<u>3.00</u> 2.77	<u>29.08</u> 29.16	<u>11.09</u> 11.11	252–254 (этанол)	2218, 3210, 3320	80
5d	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ OS	<u>54.34</u> 54.35	<u>4.27</u> 4.52	<u>24.61</u> 24.39	<u>10.82</u> 11.18	228–230 (этанол)	2220, 3340	77
5e	C ₁₄ H ₁₆ N ₆ S	<u>56.11</u> 56.00	<u>5.23</u> 5.37	<u>28.24</u> 28.00	<u>10.84</u> 10.66	212–213 (этанол)	2225, 3380	71
5f	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>50.59</u> 50.50	<u>4.62</u> 4.50	<u>20.95</u> 21.02	–	228–230 (этанол)	1660, 3200	80

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны в ДМСО-d₆ на приборе Varian XL-200, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MX-1303. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол–этилацетат–этанол, 5 : 5 : 1.5. Проявление в УФ свете.

Данные элементного анализа и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице.

5-Амино-4-метокси-6-(2-метоксикарбонил-4-нитрофенил)тиопиримидин (3a). К раствору 0.79 г (5 ммоль) 5-амино-6-меркапто-4-метоксипиримидина **1a** в 30 мл метанола, содержащего 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия, добавляют раствор 1.08 г (5 ммоль) 5-нитро-1-метоксикарбонил-2-хлорбензола **2a** в 25 мл метанола. Смесь кипятят 3 ч при перемешивании, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Получают 1.8 г соединения **3a**. Аналогично получают соединения **3b–i** с тем отличием, что реакционную смесь кипятят для веществ **3c–e** 1 ч, **3f** – 8 ч, **3g** – 20 ч, **3h,i** – 2 ч.

Оксим 5-амино-6-(2-ацетил-4-нитрофенил)-4-метокситиопиримидина (3l). К раствору 0.5 г (1.56 ммоль) сульфида **3l** в 30 мл этанола добавляют раствор 0.2 г (2.9 ммоль) гидрохлорида гидросиламина в 15 мл воды и 0.24 г ацетата натрия. Смесь кипятят 5 ч, раствор упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют 1 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.5 г соединения **3l**. Аналогично получают оксим **3k**.

Гидразон 5-амино-6-(2-ацетил-4-нитрофенил)-4-метокситиопиримидина (3m). Раствор 0.5 г (1.55 ммоль) сульфида **3h** и 2 мл гидразингидрата в 10 мл этанола кипятят 1.5 ч, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают. Получают 0.24 г соединения **3m**.

4-Метокси-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (4a). Смесь 0.1 г (2.5 ммоль) гидроксида натрия и 0.64 г (1.9 ммоль) тиоэфира **3a** в 20 мл метанола кипятят 4 ч и упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 10 мл воды, подкисляют 10% HCl до pH 5–6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.36 г соединения **4a**. Аналогично получают бензтиазепин **4b**.

4-Метиламино-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (4c). К раствору 0.78 г (5 ммоль) 5-амино-6-меркапто-4-метиламинопиримидина **1c** и 0.4 г (10 ммоль) гидроксида натрия в 30 мл метанола добавляют раствор 1.08 г (5 ммоль) 1-метоксикарбонил-2-хлор-5-нитробензола **2a** в 20 мл метанола. Смесь нагревают 5 ч при 60–63 °С, затем метанол отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды, раствор подкисляют 10% HCl до pH 5–6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.30 г соединения **4c**.

4-Метокси-8-нитропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазин (4d). К раствору 0.47 г (3 ммоль) 5-амино-6-меркапто-4-метоксипиримидина **1a** в 30 мл метанола, содержащему 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия, добавляют при 60–65 °С 0.56 г (3 ммоль) 5-нитро-1-формил-2-хлорбензола **2b**. Смесь кипятят 2 ч при перемешивании, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.6 г соединения **4d**. Аналогично получают пиримидобензтиазепины **4e–h**.

4-Диметиламино-6-метил-8-нитропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазин (4i). К 1 г (3 ммоль) сульфида **3i** добавляют 15 мл хлорокси фосфора и выдерживают 4 ч при 20 °С. Реакционную смесь разлагают льдом и нейтрализуют водным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.8 г соединения **4i**. M⁺ 315.

6-Меркапто-4-метокси-5-(4-нитро-2-цианфенил)аминопиримидин (5a). К раствору 0.3 г (10 ммоль) сульфида **3a** в 16 мл метанола при 60–65 °С добавляют 2.3 мл 4% метанольного раствора метилата натрия. Реакционную смесь кипятят 1 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток подкисляют 15% HCl до pH 6–7, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, водой и сушат. Получают 0.24 г соединения **5a**. Аналогично получают пиримидилариламины **5b,c**.

6-Меркапто-4-метокси-5-(4,6-диметил-3-цианпиридил-2)аминопиримидин (5d). Смесь 0.78 г (0.05 моль) соединения **1a** и 0.83 г (0.05 моль) 2-хлор-3-циан-4,5-диметилпиридина **2c** в 35 мл этанола кипятят 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 1.1 г соединения **5d**. Аналогично получают соединение **5e**.

4-Диметиламино-6-меркапто-5-(2-ацетил-4-нитрофенил)аминопиримидин (5f). Суспензию 0.92 г (25 ммоль) сульфида **3i** в 30 мл этанола кипятят 40 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.64 г соединения **5f**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. С. Сафонова, А. Ф. Керемов, Ю. А. Ершова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**, № 1, 6 (1999).
2. Т. С. Сафонова, *Целенаправленный поиск новых противоопухолевых и противовирусных препаратов*, Зинатне, Рига, 1978, 51.
3. Т. С. Сафонова, А. Ф. Керемов, Ю. А. Ершова, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 12, 11 (1998).
4. А. Ф. Керемов, М. П. Немерюк, О. Л. Апарникова, Т. С. Сафонова, *ХГС*, 1332 (1977).

Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815, Россия

Поступило в редакцию 30.03.99

^aДагестанский государственный
университет, Махачкала 367010, Россия