

КОНДЕНСАЦИЯ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-АМИНО-2-ТИОУРАЦИЛОВ С БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ

К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, М.Ю. Сергеев

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

В настоящей работе взаимодействием 2-аллилсульфанил-, 2-металлилсульфанил- и 2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов с бензальдегидом в концентрированной уксусной кислоте при комнатной температуре получены 5,5'-(фенилметилен)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оны), реакцией 2-аллилсульфанил-, 2-бензилсульфанил- и 2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов с 4,4-диметиламинобензальдегидом и 2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с 3,4-диметоксибензальдегидом в аналогичных условиях получены 5,5'-((4-(диметиламино)фенил)метилен)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оны) и 5,5'-((3,4-диметоксифенил)метилен)бис(2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он), соответственно. Исходные 2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оны получены по известной методике алкилированием 6-амино-2-тиоурацила органилгалогенидами (аллилбромидом, металлилхлоридом, пропаргилбромидом и бензилхлоридом) в водно-спиртовой среде при комнатной температуре в присутствии щелочи. Структуры полученных в результате реакций с ароматическими альдегидами дипиримидинов подтверждены методом протонного магнитного резонанса на приборах Bruker AVANCE-500 и Bruker DRX-400 и методом масс-спектрометрии при электронной ионизации на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu. В ЯМР ¹H спектрах полученных дипиримидинов отсутствует синглет при 4,90–5,05 м.д., принадлежащий протону в 5 положении пиримидинового кольца, но присутствует сигнал СНPh в области 5,35–5,50 м.д. Сигналы монозамещенного фенильного кольца проявились в области 7,00–7,25 м.д., а в случае ди- и тризамещенных производных сигналы в более сильном поле – при 6,55–6,90 м.д. и при 6,60–6,70 м.д., соответственно. Характерной особенностью всех изученных масс-спектров является наличие пика молекулярного иона, а также разрыв связи C⁵-СНPh и образование фенил-катионов. В масс-спектрах всех изученных соединений присутствуют пики, характерные для фрагментации исходных 2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов, что обусловлено разрывом связи C⁵-СНPh. Взаимодействие с замещенными ароматическими альдегидами происходит в две стадии, о чем свидетельствует образование смеси 6-амино-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-металлилсульфанилпиримидин-4(3*H*)-она и 5,5'-(фенилметилен)бис(2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она) при взаимодействии 2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с бензальдегидом при эквимольном соотношении. Все попытки получить трициклическую систему, а именно замещенные пиридо[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидины, внутримолекулярным элиминированием молекулы аммиака оказались безуспешными. Реакция 5,5'-(фенилметилен)бис(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с иодом приводит к образованию иодида 6,6'-(фенилметилен)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния), что доказано методом ЯМР ¹H. В спектре появляется характерный сигнал группы NCH⁺ при 5,29 м.д.

Ключевые слова: 5,5'-(арилметилен)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он), 2-алкенилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он, 2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он, бензальдегид, гетероциклизация.

Введение

Высокую медико-биологическую активность проявляют разнообразные производные урацила. Известно, что синтетические аналоги урацила обладают противовирусной [1, 2], противоопухольевой [3–5] и антимикотической [6–8] активностью. В частности среди производных пиримидинов найдены антиметаболиты фолиевой кислоты [9], доказано, что некоторые производные проявляют противовирусную активность в отношении ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях [10].

Из литературных данных известно, что конденсация 6-метил(фенил, amino, алкиламино, бензиламино)пиримидин-4-онов с альдегидами может привести к образованию дипиримидинов

[11–17]. В случае наличия в 6 положении первичной аминогруппы возможно протекание дальнейшей внутримолекулярной циклизации с образованием замещенных пиридо[2,3-*d'*:6,5-*d''*]дипиримидинов [15, 16], которые также могут быть получены трехкомпонентной циклизацией барбитуровой кислоты с ароматическими альдегидами и аммиаком (или анилином) [17]. В то же время в литературе отсутствуют данные об исследовании 2-бензилсульфанил- (**1a**), 2-пропаргилсульфанил- (**1b**), 2-аллилсульфанил- (**1c**) и 2-металлилсульфанил-6-аминопириимидин-4(3*H*)-онов (**1d**) в реакциях с ароматическими альдегидами, что является целью настоящей работы.

Обсуждение результатов

Органилсульфиды **1a-d** получены нами в водно-спиртовой среде в присутствии щелочи по методике, описанной в работе [19]. В литературе алкилированием 6-амино-2-тиоурацила получены различные S-замещенные производные, в том числе пропаргилсульфид **1a** [19], аллилсульфид **1b** [19, 20], металлилсульфид **1c** [19, 20] и бензилсульфид **1d** [18].

Нами найдено, что взаимодействие сульфидов **1a-c** с бензальдегидом в соотношении 2:1 протекает с образованием 5,5'-(фенилметил)бис(6-аминопириимидин-4(3*H*)-онов (**2a-c**). Все попытки получить трициклическую систему **A** оказались безуспешными (схема 1).

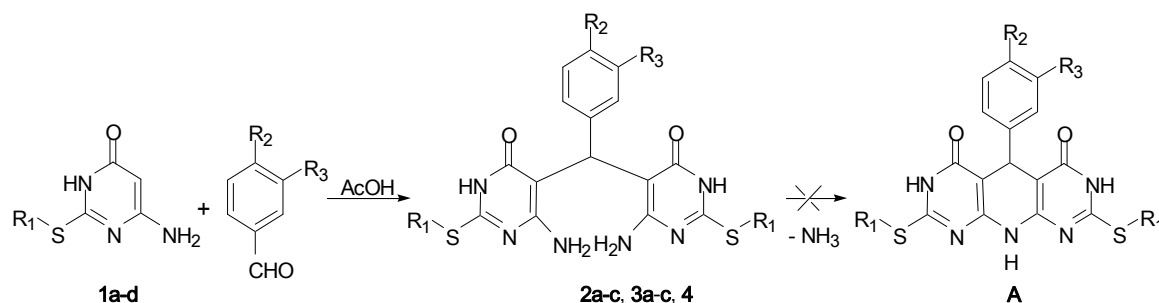


Схема 1

1a, 2a, 3a $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$; **1b, 2b, 3b** $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; **1c, 2c** $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$; **1d, 3c, 4** $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
2a-c $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$; **3a-c** $\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3 = \text{H}$; **4** $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

О протекании реакций с образованием дипиримидинов **2a-c** свидетельствует отсутствие в ЯМР ^1H спектрах синглетов при 4,90–5,05 м.д., принадлежащих протону в 5 положении пириимидинового кольца, а также наличие однопротонного сигнала CHPh в области 5,35–5,50 м.д. и пятипротонного мультиплета фенильного кольца в области 7,00–7,25 м.д. (табл. 1).

Таблица 1

Спектральные данные соединений **2a-c, 3a-c, 4**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (<i>J</i> , Гц)
2a	3,21 с (2H, $\equiv\text{CH}$), 4,02 с (4H, SCH_2), 5,50 с (1H, CHPh), 7,03 д (2H, <i>орто</i> -Ph, <i>J</i> 7,6 Гц), 7,11 д (1H, <i>пара</i> -Ph, <i>J</i> 6,7 Гц), 7,21 м (2H, <i>мета</i> -Ph, <i>J</i> 7,6; 6,7 Гц), 12,07 с (2H, NH)
2b	3,80 д (4H, SCH_2 , <i>J</i> 5,7 Гц), 5,14 д (2H, $=\text{CHH}$, <i>J</i> 9,9 Гц), 5,35 д (2H, $=\text{CHH}$, <i>J</i> 17,0 Гц), 5,50 с (1H, CHPh), 5,95 м (2H, $=\text{CH}$, <i>J</i> 5,7; 9,9; 17,0 Гц), 7,06–7,21 м (5H, Ph), 11,91 с (2H, NH)
2c	1,80 с (6H, CH_3), 3,85 с (4H, SCH_2), 4,89 и 5,10 с (2H, CHH), 5,45 с (1H, CHPh), 7,01–7,23 м (5H, Ph), 12,00 с (4H, NH)
3a	2,82 с (6H, NCH_3), 3,16 с (2H, $\equiv\text{CH}$), 4,00 с (4H, SCH_2), 5,42 с (1H, CHPh), 6,59–6,87 м (4H, Ph), 11,91 (4H, NH_2)
3b	3,76 д (4H, SCH_2 , <i>J</i> 6,1 Гц), 5,11 д (2H, $=\text{CHH}$, <i>J</i> 10,0 Гц), 5,32 д (2H, $=\text{CHH}$, <i>J</i> 16,9 Гц), 5,40 с (1H, CHPh), 5,92 м (2H, $=\text{CH}$, <i>J</i> 6,1, 10,0, 16,9 Гц), 6,55 д (2H, <i>мета</i> -Ph, <i>J</i> 8,4 Гц), 6,87 д (2H, <i>орто</i> -Ph, <i>J</i> 8,4 Гц), 11,81 с (2H, NH)
3c	2,87 с (6H, NCH_3), 4,37 с (4H, SCH_2), 5,35 с (1H, CHPh), 6,56 д (2H, <i>мета</i> -Ph, <i>J</i> 8,4 Гц), 6,89 д (2H, <i>орто</i> -Ph, <i>J</i> 8,4 Гц), 7,23 д (2H, <i>пара</i> -Ph, <i>J</i> 7,5 Гц), 7,30 т (4H, <i>мета</i> -Ph, <i>J</i> 7,5, 7,6 Гц), 7,42 д (2H, <i>орто</i> -Ph, <i>J</i> 7,6 Гц), 11,41 (2H, NH)
4	3,66 с (3H, <i>пара</i> - OCH_3), 3,72 с (3H, <i>мета</i> - OCH_3), 4,35 с (4H, SCH_2), 5,45 с (1H, CHPh), 6,59 д (1H, <i>J</i> 8,1 Гц), 6,61 с (1H), 6,71 д (1H, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,22 т (2H, <i>орто</i> -Ph, <i>J</i> 7,3 Гц), 7,28 т (4H, <i>мета</i> -Ph, <i>J</i> 7,3 Гц), 7,42 т (2H, <i>пара</i> -Ph, <i>J</i> 7,3 Гц), 11,87 (4H, NH_2)

Органическая химия

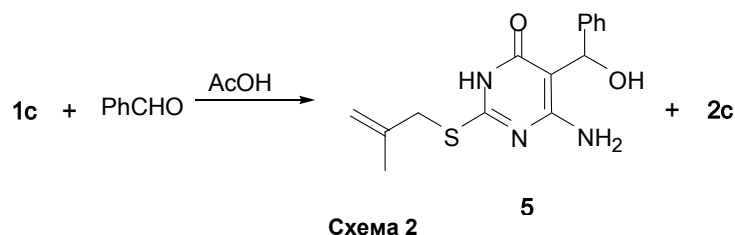
В масс-спектрах дипиримидинов **2a-c** присутствует пик молекулярного иона, характерным является образование фенол-катионов и разрыв связи C⁵-CHPh, обуславливающий наличие в масс-спектрах пиков характерных для фрагментации исходных 2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов.

Найдено, что взаимодействие сульфидов **1a, b, d** с 4,4-диметиламинобензальдегидом приводит к образованию 5,5'-((4-(диметиламино)фенил)метил)ен)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов) (**3a-c**), а реакция бензилсульфида **1d** с 3,4-диметоксибензальдегидом – к образованию 5,5'-((3,4-диметоксифенил)метил)ен)бис(2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она) (**4**).

В спектрах ЯМР ¹H дипиримидинов **3a-c** и **4**, как и в спектрах соединений **2a-c**, присутствует однопротонный сигнал CHPh. Сигналы ароматических колец проявились в более сильном поле – при 6,55–6,90 м.д., что обусловлено влиянием электронодонорных заместителей в кольце.

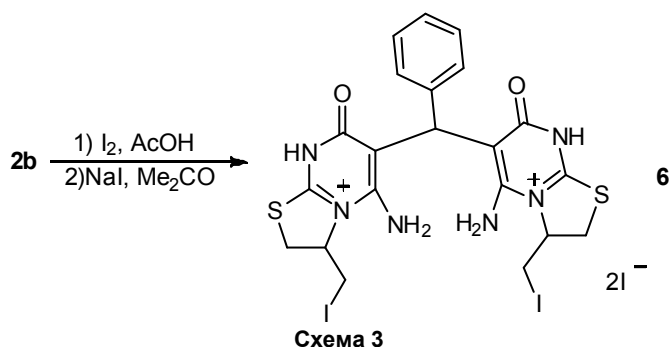
В масс-спектре соединения **4** отсутствует пик молекулярного иона, но присутствует пик с *m/z* 383, обусловленный разрывом связи C⁵-CHAr. Максимальной интенсивностью обладает пик тропилий-катиона (*m/z* 91).

При взаимодействии сульфида **1c** с бензальдегидом при эквимольном соотношении образуется смесь 6-амино-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-металлилсульфанилпиримидин-4(3H)-она (**5**) и дипиримидина **2c** (схема 2). По-видимому, реакция протекает в две стадии: на первой происходит образованием 5-(гидрокси(фенил)метил)-2-органилсульфанилпиримидинов, которые на второй стадии реагируют со второй молекулой пиримидина, что сопровождается элиминированием воды и образованием дипиримидинов **2–4**.



Из литературных данных [17, 18] известно, что аллилсульфид **1c** с иодом вступает в реакцию иодциклизации с образованием тиазолопиримидиновых систем.

На примере дипиримидина **2c** нами изучено взаимодействие с иодом. Реакция приводит к образованию иодида 6,6'-(фенилметил)ен)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния) (**6**) (схема 3). В спектре ЯМР ¹H иодида **6**, в отличие от спектра аллилсульфида **2b**, отсутствуют сигналы терминальных протонов аллильной группы, но присутствует сигнал CH₂I при 3,62 м.д. и появляется сигнал протона NCH⁺ при 5,29 м.д.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H (500 МГц) соединений **3c, 3b, 4** записаны на приборе Bruker AVANCE-500. Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) соединений **2a-c, 3a, 5, 6** записаны на приборе Bruker DRX-400. Внутренний стандарт – ТМС, растворитель – ДМСО-d₆.

Масс-спектры электронного удара соединений **2a–c** и **4** сняты на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ).

Синтез соединений **2a–c**, **3a–c**, **4**. Общая методика

К раствору 0,5 ммоль сульфидов **1a–d** в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0,25 ммоль бензальдегида, 4,4-диметиламинобензальдегида или 3,4-диметоксибензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты и оставляли на 48 часов. Полученный осадок отфильтровывали, сушили.

5,5'-(фенилметил)бис(2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2a)

Выход 0,105 г (93 %), белый порошок, т. пл. 225–226 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3444 о.с (NH₂), 3342 о.с (NH₂), 3184 (NH₂), 3292 ($\equiv\text{CH}$), 3026 (C–H), 1614 (C=O), 1568 (C–C_{аром}), 1494 (C–C_{аром}), 1290 ($\equiv\text{C–H}$), 651 ($\equiv\text{C–H}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 450 [M]⁺ (10,3), 336 (5,1), 309 (5,0), 269 [C₁₄H₁₁N₃OS]⁺ (10,2), 181 [M – C₁₄H₁₁N₃OS]⁺ (35,9), 156 (20,5), 153 (15,4), 141 (9,8), 127 (12,8), 114 [C₃H₄N₃S]⁺ (100), 105 (10,0), 77 (15,4), 72 (41,0), 71 (50,3), 68 (24,6), 45 (27,3).

5,5'-(фенилметил)бис(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2b)

Выход 0,082 г (72 %), бежевый порошок, т.пл. 279–282 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,80 д (4H, SCH₂, J 5,7 Гц), 5,14 д (2H, =CHH, J 9,9 Гц), 5,35 д (2H, =CHH, J 17,0 Гц), 5,50 с (1H, CHPh), 5,95 м (2H, =CH, J 5,7, 9,9, 17,0 Гц), 7,06–7,21 м (5H, Ph), 11,91 с (2H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 454 (100) [M]⁺, 413 [M – C₃H₅]⁺ (14,6), 396 (7,3), 354 [M – CO – C₃H₄]⁺ (24,4), 337 [M – CO – C₃H₄ – NH₃]⁺ (68,3), 311 [M – CO – C₃H₄ – NH₃ – C₂H₂]⁺ (9,8), 297 [M – CO – C₃H₄ – NH₃ – C₃H₄]⁺ (15,1), 272 [C₁₄H₁₄N₃OS]⁺ (19,5), 254 (10,4), 238 (10,8), 230 (14,6), 221 (6,3), 210 (5,4), 195 (9,8), 183 (22,4), 168 (49,31), 155 (21,0), 150 (24,4), 143 (19,0), 140 (12,2), 128 (19,5), 122 (9,8), 117 (29,3), 115 (17,0), 110 (17,2), 105 (16,9), 95 (12,2), 91 (20,0), 85 (14,6), 83 (14,1), 77 [C₆H₅]⁺ (25,0), 68 (43,4), 60 (12,7), 55 (14,6), 51 (14,1), 45 (24,3).

5,5'-(фенилметил)бис(2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2c)

Выход 0,090 г (75 %), белый порошок, т. пл. 251–254 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 482 [M]⁺ (9,5), 351 (7,1), 285 (9,4), 270 (11,9), 268 (14,3), 230 (22,4), 197 (33,3), 182 (90,5), 172 (8,5), 164 (59,5), 143 (69,0), 128 (16,7), 115 (45,2), 110 (50,0), 104 (16,7), 102 (9,5), 97 (23,8), 95 (19,5), 91 (32,4), 85 (28,6), 77 (14,3), 68 (100), 59 (17,1), 55 (69,0), 53 (23,8), 51 (13,3), 45 (16,7). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3178 (NH₂), 3082 (=CH₂), 3026 (C–H), 1687 (C=C), 1614 (C=O), 1562 (C–C_{аром}), 1492 (C–C_{аром}).

5,5'-((4-(диметиламино)фенил)метил)бис(2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (3a)

Выход 0,092 г (74 %), масло.

5,5'-((4-(диметиламино)фенил)метил)бис(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (3b)

Выход 0,108 г (87 %), голубой порошок, т. пл. 267–268 °С.

5,5'-((4-(диметиламино)фенил)метил)бис(2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (3c)

Выход 0,120 г (80 %), голубой порошок, т. пл. 208–210 °С.

5,5'-((3,4-диметоксифенил)метил)бис(2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (4)

Выход 0,115 г (75 %), бежевый порошок, т. пл. 272–273 °С.

Взаимодействие 2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она с бензальдегидом

К раствору 0,099 г (0,5 ммоль) 2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она **1c** в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0,05 мл (0,5 ммоль) бензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты и оставляли на 48 часов. Полученный осадок смеси соединений **2c** и **4** отфильтровывали, сушили. Выход смеси 0,089 г (59 %).

6-Амино-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-металлилсульфанилпиримидин-4(3H)-он (5) (в смеси с 2c). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,91 с (3H, CH₃), 3,33 с (2H, SCH₂), 4,71 и 5,36 с (2H, CHH), 6,36 с (1H, CHPh), 6,77 с (2H, NH₂), 6,80 с (1H, OH), 7,05–7,23 м (5H, Ph).

Иодид 6,6'-(фенилметил)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидропиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (6). К раствору 45 мг (0,1 ммоль) соединения **2b** в 2 мл уксусной кислоты при перемешивании прибавляют раствор 102 мг I₂ (0,4 ммоль) в 3 мл того же растворителя. Смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Растворитель испаряют, остаток обрабатывают раствором NaI в ацетоне. Выпавший желтый осадок отфильтровывают. Выход 0,030 г (32 %), желтый порошок, т. пл. 219–220 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,46 д (2H, SCH₂, J 9,0 Гц), 3,62 м

(4H, CH₂I), 3,99 д (2H, SCH₂, J 9,0 Гц), 5,29 м (2H, NCH), 5,63 с (1H, CPh), 7,11–7,28 м (5H, Ph), 7,97 с (4H, NH₂).

Выводы

Таким образом, 2-алкенил(бензил, пропаргил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оны вступают в реакцию конденсации с ароматическими альдегидами с образованием замещенных 5,5'-арилметилена)бис(2-алкенил(бензил, пропаргил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов. Реакция 5,5'-(фенилметилена)бис(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с иодом приводит к образованию иодида 6,6'-(фенилметилена)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидропиримидино[3,2-*a*]пиримидиния).

Статья выполнена в рамках государственного задания (№ 4.9665.2017/8.9).

Литература

1. Solution-Phase Parallel Synthesis of S-DABO Analogues / A. Togninelli, C. Carmi, E. Petricci et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – № 47. – P. 65–67. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.10.142.
2. Synthesis and Antiviral Evaluation of 3-(2,3-Dihydroxypropyl)furo[2,3-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-ones / Z. Janeba, A. Holý, R. Snoeck et al. // *Antiviral Res.* – 2010. – V. 86, № 1. – P. 57. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.02.442.
3. Ondi, L. Brominated 4-(Trifluoromethyl)pyrimidines: A Convenient Access to Versatile Intermediates / L. Ondi, O. Lefebvre, M. Schlosser // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – P. 3714–3718. DOI: 10.1002/ejoc.200400209.
4. Новаков, И.А. Синтез новых N₂-адамантилпроизводных 2-амино-6-метил-4(3*H*)-пиримидинона – потенциальных активаторов выработки фактора некроза опухоли / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон // *Химия гетероциклических соединений.* – 2006. – № 10. – С. 1541–1544.
5. Abu-Hashem, A. Synthesis and Antitumor Activity of New Pyrimidine and Caffeine Derivatives / A. Abu-Hashem, H. Hussein // *Lett. Drug Des. Discovery.* – 2015. – V. 12, № 6. – P. 471–478. DOI: 10.2174/1570180812666150429234237.
6. Fathalla, O.A. Synthesis of New 2-Thiouracil-5-sulphonamide Derivatives with Antibacterial and Antifungal Activity / O. A. Fathalla, S. M. Awad, M. S. Mohamed // *Arch. Pharmacol. Res.* – 2005. – V. 28, № 11. – P. 1205–1212. DOI: 10.1007/bf02978199.
7. Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of Novel Substituted Pyrimidine-5-Carboxamides Bearing the Pyridine Moiety / S.-C. Wang, F.-X. Wan, S. Liu et al. // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2018. – V. 65, № 4. – P. 445–451. DOI: 10.1002/jccs.201700310.
8. Miyamoto, Y. Synthesis and Antifungal Activity of [1,2,4]Triazolo-[1,5-*c*]pyrimidine Derivatives / Y. Miyamoto // *J. Pestic. Sci.* – 1986. – V. 11, № 1. – P. 39–48. DOI: 10.1584/jpestics.11.39.
9. Vaidya, C. Synthesis and Antifolate Activity of New Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and Thieno[2,3-*d*]pyrimidine Inhibitors of Dihydrofolate Reductase / C. Vaidya, J.E. Wright, A. Rosowsky // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41, № 5. – P. 787–793. DOI: 10.1002/jhet.5570410523.
10. Сим, О.Г. Синтез биологически активных новых 5-замещенных производных 2-аминопиримидин-4(3*H*)-она: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О.Г. Сим. – Волгоград, 2006. – 22 с.
11. Lam, B.L. An Acid-catalyzed Hydroxyalkylation of Uracil: a Facile Synthesis of 5-(Arylhoxymethyl)uracils / B.L. Lam, L.N. Pridgen // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51, № 13. – P. 2592–2594. DOI: 10.1021/jo00363a036.
12. Facile Synthesis of 5,5'-Methylenebis[1,3-disubstituted 6-methyl-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione] Derivatives / T. Kinoshita, M. Kondo, H. Tanaka et al. // *Synthesis.* – 1986. – № 10. – P. 857–859. DOI: 10.1055/s-1986-31806.
13. Kinoshita, T. Synthesis of 5, 5'-Methylenebispyrimidine Derivatives and 3, 4-Dithia[6.1](1.5)pyrimidinophane / T. Kinoshita, H. Tanaka, S. Furukawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1986. – V. 34, № 4. – P. 1809–1813. DOI: 10.1248/cpb.34.1809.
14. Jezequel, H. Structure of Phenylbis(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidin-5-yl)methane / H. Jezequel, T.J. Willcox // *Chem. Ind.* – 1980. – № 2. – P. 82–83.

15. Youssif, Sh. 6-Amino-2-thio- and 6-Aminouracils as Precursors for the Synthesis of Antiviral and Antimicrobial Methylenebis(2-thiouracils), Tricyclic Pyrimidines, and 6-Alkylthiopurine-2-ones / Sh. Youssif, S.F. Mohamed // *Monatsh. Chem.* – 2008. – V. 139, № 2. – P. 161. DOI: 10.1007/s00706-007-0753-8.

16. Yoneda, F. A New Synthesis of Pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)diones (5-Deazaalloxazines) by Oxidative Cyclization of Aryl-bis(6-amino-1,3-dimethyluracil-5-yl)-methanes with Diethyl Azodicarboxyle / F. Yoneda, F. Takayama, A. Koshiro // *Chem. Pharm. Bull.* – 1979. – V. 27, № 10. – P. 2507–2510. DOI: 10.1248/cpb.27.2507.

17. Москвин, А.В. Конденсация гидроксипиримидинов с карбонильными соединениями: 1. Барбитуровые кислоты / А.В. Москвин, Н.Р. Резникова, Б.А. Ивин // *Журнал органической химии.* – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 487–498.

18. Discovery and Optimization of Aminopyrimidinones as Potent and State-dependent Nav1.7 Antagonists / H.N. Nguyen, H. Bregman, J.L. Buchanan et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 2. – P. 1055–1060. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.11.111.

19. Ким, Д.Г. Галогенциклизация 2-аллилсульфанил- и 2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов / Д.Г. Ким, К.Ю. Ошеко, Т.В. Фролова // *Журнал органической химии.* – 2017. – Т. 53, № 12. – С. 1863.

20. Сливка, Н.Ю. Галогенциклизация замещенных 2-(алкенилтио)пиримидин-6-онов / Н.Ю. Сливка, Ю.И. Геваза, В.И. Станинец // *Химия гетероциклических соединений.* – 2004. – Т. 40, № 5. – С. 776–783.

Петрова Ксения Юрьевна – аспирант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: osheko_kseniya@mail.ru

Ким Дмитрий Гыманович – доктор химических наук, профессор, кафедра прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: kim_dg48@mail.ru

Сергеев Михаил Юрьевич – студент кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: misha.sergeev.o.o@gmail.com

Поступила в редакцию 10 октября 2019 г.

DOI: 10.14529/chem200109

CONDENSATION OF S-SUBSTITUTED 6-AMINO-2-THIOURACILS WITH BENZALDEHYDES

K.Yu. Petrova, osheko_kseniya@mail.ru

D.G. Kim, kim_dg48@mail.ru

M.Yu. Sergeev, misha.sergeev.o.o@gmail.com

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

In the present study 5,5'-(phenylmethylene)bis(2-organylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones) were obtained by the interaction of 2-allylsulfanyl-, 2-methylsulfanyl- and 2-propargylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones with benzaldehyde with ratio of 2:1 in concentrated acetic acid at room temperature. At the same conditions 5,5'-((4-(dimethylamino)phenyl)methylene)bis(2-organylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones) and 5,5'-((3,4-dimethoxyphenyl)methylene)bis(2-benzylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one) were prepared by the reaction of 2-allylsulfanyl-, 2-benzylsulfanyl-, 2-propargylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones with 4,4-dimethylaminobenzaldehyde and 2-benzylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one with 3,4-dimethoxybenzaldehyde, respectively. The initial 2-

organylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones were prepared by the known method of 6-amino-2-thiouracil alkylation by organylhalides (allyl bromide, methallyl chloride, propargyl bromide, benzyl chloride) in aqueous ethanol at room temperature in the presence of alkali. The structures of dipyrimidines were confirmed by ¹H NMR spectroscopy and gas chromatography–mass spectrometry. The NMR spectra were recorded on a Bruker DRX-400 and a Bruker AVANCE-500 spectrometers. The mass spectra were obtained on a Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra instrument. The ¹H NMR spectra of obtained dipyrimidines contained no singlets of the pyrimidine ring characteristic for the 5-H proton at δ 4.90–5.05 ppm, but they contained the signals of the CHPh proton at δ 5.35–5.50 ppm. The monosubstituted phenyl ring had signals at δ 7.00–7.25 ppm, while the protons of di- and trisubstituted phenyl ring characteristically appeared in a higher field at δ 6.55–6.90 ppm and 6.60–6.70 ppm, respectively. The characteristic features of all analyzed mass spectra were the molecular ion peak, as well as the C⁵-CHPh bond rupture and formation of phenyl cation. The mass spectra of all studied compounds contained peaks, characteristic for fragmentation of initial 2-organylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones. Interaction with aromatic aldehydes proceeded in two stages, which was proved by the formation of 6-amino-5-(hydroxy(phenyl)methyl)-2-methallylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one and 5,5'-(phenylmethylene)bis(2--methallylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one) mixture in the reaction of 2-methallylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one with benzaldehyde with equimolar ratio. All attempts to obtain the tricyclic system, namely, substituted pyrido[2,3-*d*:6,5-*d'*] dipyrimidines by the intermolecular elimination of the ammonia molecule were unsuccessful. The reaction of 5,5'-(phenylmethylene)bis(2-allylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one) with iodine led to formation of 6,6'-(phenylmethylene)bis(5-amino-3-(iodomethyl)-7-oxo-2,3,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium) iodide, as proved by ¹H NMR. The ¹H NMR spectrum contained the characteristic signal of the NCH⁺ proton at δ 5.29 ppm.

Keywords: 5,5'-(arylmethylene)bis(2-organylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one), 2-alkenylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one, 2-propargylsulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one, benzaldehyde, heterocyclization.

References

1. Togninelli A., Carmi C., Petricci E., Mugnaini C., Massa S., Corelli F., Botta M. Solution-phase Parallel Synthesis of S-DABO Analogues. *Tetrahedron Lett.*, 2006, vol. 47, no. 1, pp. 65–67. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.10.142.
2. Janeba Z., Holý A., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E., Balzarini J. Synthesis and Antiviral Evaluation of 3-(2,3-Dihydroxypropyl)furo[2,3-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-ones. *Antiviral Res.*, 2010, vol. 86, no. 1, pp. 57. DOI:10.1016/j.antiviral.2010.02.442.
3. Ondi L., Lefebvre O., Schlosser M. Brominated 4-(trifluoromethyl)pyrimidines: A Convenient Access to Versatile Intermediates. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, pp. 3714–3718. DOI: 10.1002/ejoc.200400209.
4. Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Nawrozki M.B., Savel'ev E.N., Novikova G.A. Synthesis of Novel N2-adamantyl Derivatives of 2-Amino-6-methyl-4(3*H*)-pyrimidinone as Potential Activators of Tumor Necrosis Factor (TNF) Release. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2006, vol. 42, no. 10, pp. 1331–1333. DOI: 10.1007/s10593-006-0243-7.
5. Abu-Hashem A., Hussein H. Synthesis and Antitumor Activity of New Pyrimidine and Caffeine Derivatives. *Lett. Drug Des. Discovery*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 471–478. DOI: 10.2174/1570180812666150429234237.
6. Fathalla O.A., Awad S.M., Mohamed M.S. Synthesis of New 2-Thiouracil-5-sulphonamide Derivatives with Antibacterial and Antifungal Activity. *Arch. Pharmacol Res.*, 2005, vol. 28, no. 11, pp. 1205–1212. DOI: 10.1007/bf02978199.
7. Wang S.-C., Wan F.-X., Liu S., Zhang S., Jiang L. Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of Novel Substituted Pyrimidine-5-Carboxamides Bearing the Pyridine Moiety. *J. Chin. Chem. Soc.* 2018, vol. 65, no. 4, pp. 445–451. DOI: 10.1002/jccs.201700310.
8. Miyamoto Y. Synthesis and Antifungal Activity of [1,2,4]Triazolo-[1,5-*c*]pyrimidine Derivatives. *J. Pestic. Sci.*, 1986, vol. 11, no. 1, pp. 39–48. DOI: 10.1584/jpestics.11.39.
9. Vaidya C., Wright J.E., Rosowsky A. Synthesis and Antifolate Activity of New Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and Thieno[2,3-*d*]pyrimidine Inhibitors of Dihydrofolate Reductase. *J. Heterocycl. Chem.*, 2004, vol. 41, no 5, pp. 787–793. DOI: 10.1002/jhet.5570410523.

10. Sim, O.G. *Sintez biologicheskii aktivnykh novykh 5-zameschennykh proizvodnykh 2-aminopyrimidin-4(3H)-ona* Avtoref. kand. diss. [Synthesis of Biologically Active New 5-Substituted Derivatives of 2-Aminopyrimidin-4(3H)-one. Abstract of cand. diss.]. Volgograd, 2006. 22 p.
11. Lam B.L., Pridgen L.N. An Acid-Catalyzed Hydroxyalkylation of Uracil: a Facile Synthesis of 5-(Arylhydroxymethyl)uracils. *J. Org. Chem.*, 1986, vol. 51, no. 13, pp. 2592–2594. DOI: 10.1021/jo00363a036.
12. Kinoshita T., Kondo M., Tanaka H., Furukawa S. Facile Synthesis of 5,5'-Methylenebis[1,3-disubstituted 6-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione] Derivatives. *Synthesis*, 1986, no. 10, pp. 857–859. DOI: 10.1055/s-1986-31806.
13. Kinoshita T., Tanaka H., Furukawa S. Synthesis of 5, 5'-Methylenebispyrimidine Derivatives and 3, 4-Dithia[6.1](1.5)pyrimidinophane. *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, vol. 34., no. 4, pp. 1809–1813. DOI: 10.1248/cpb.34.1809.
14. Jezequel H., Willcox T.J. Structure of Phenylbis(6-methyl-1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-Dioxypyrimidin-5-yl)methane. *Chem. Ind.*, 1980, no. 2, pp. 82–83.
15. Youssif Sh., Mohamed S.F. 6-Amino-2-thio- and 6-Aminouracils as Precursors for the Synthesis of Antiviral and Antimicrobial Methylenebis(2-thiouracils), Tricyclic Pyrimidines, and 6-Alkylthiopurine-2-ones. *Monatsh. Chem.*, 2008, vol. 139, no. 2, pp. 161. DOI: 10.1007/s00706-007-0753-8.
16. Yoneda F., Takayama F., Koshiro A. A New Synthesis of Pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1H,3H)diones (5-Deazaalloxazines) by Oxidative Cyclization of Aryl-bis(6-amino-1,3-dimethyluracil-5-yl)-methanes with Diethyl Azodicarboxyle. *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, vol. 27, no. 10, pp. 2507–2510. DOI: 10.1248/cpb.27.2507.
17. Moskvina A.V., Reznikova N.R., Ivin B.A. Condensation of Hydroxypyrimidines with Carbonyl Compounds: I. Barbituric Acids. *Russ. J. Org. Chem.*, 2002, vol. 38, no. 4, pp. 463–474. DOI: 10.1023/a:1016574401192.
18. Nguyen H.N., Bregman H., Buchanan J.L., Du B., Feric E., Huang L., DiMauro E.F. Discovery and Optimization of Aminopyrimidinones as Potent and State-Dependent Nav1.7 Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, vol. 22, no. 2, pp. 1055–1060. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.11.111.
19. Kim D.G., Oshenko K.Yu., Frolova T.V. Halocyclization of 2-Allyl(propargyl)sulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones. *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, no. 12, pp. 1899–1902. DOI: 10.1134/s1070428017120235.
20. Slivka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Halocyclization of Substituted 2-(Alkenylthio)pyrimidin-6-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, vol. 40, no. 5, pp. 660–666. DOI: 10.1023/B:COHC.0000037323.22839.9f.

Received 10 October 2019

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Петрова, К.Ю. Конденсация S-замещенных 6-амино-2-тиоурацилов с бензальдегидами / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, М.Ю. Сергеев // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 76–83. DOI: 10.14529/chem200109

FOR CITATION

Petrova K.Yu., Kim D.G., Sergeev M.Yu. Condensation of S-Substituted 6-Amino-2-Thiouracils with Benzaldehydes. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2020, vol. 12, no. 1, pp. 76–83. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem200109
