

В. А. Макаров, А. Л. Седов, М. П. Немерюк, Н. П. Соловьева,
О. С. Анисимова, Т. С. Сафонова

4-ДИАЛКИЛДИТИОКАРБАМОИЛ-5-НИТРОПИРИМИДИНЫ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

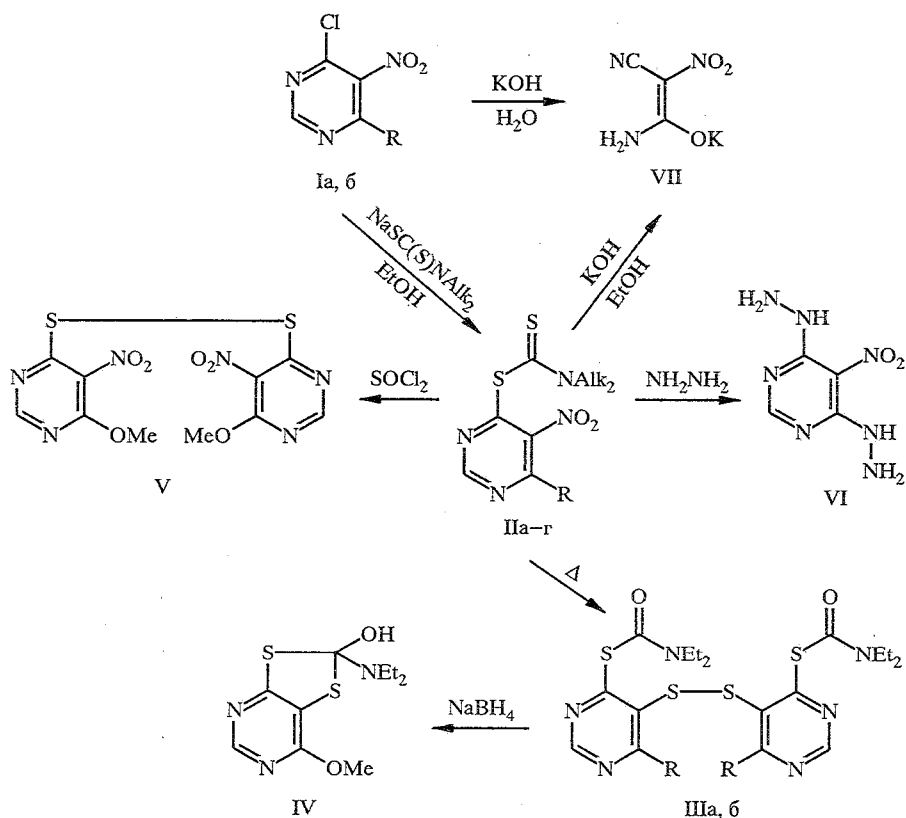
Взаимодействием 4-хлор-5-нитропиримидинов с натриевыми солями диалкилдитиокарбаматов получены соответствующие 4-диалкилдитиокарбамоильные производные, при нагревании которых наблюдается вытеснение нитрогруппы и образование дисульфидов по положению 5 пиримидинового кольца. Показана возможность трансформации в 1,3-дителио[4,5-*d*]пиримидин.

Известно, что эфиры дитиокарбаминовой кислоты обладают разнообразной биологической активностью [1—3]. В то же время гетероциклические производные этого класса соединений изучены недостаточно. В продолжение наших исследований реакций 5-нитро-4-хлорпиримидинов с производными угольной кислоты был осуществлен синтез 4-диалкилдитиокарбамоил-5-нитропиримидинов и изучены их некоторые свойства.

Взаимодействием 5-нитро-4-хлор-6-замещенных пиримидинов (Iа,б) с диэтил- и дипропилдитиокарбаматом натрия были получены с высоким выходом соответствующие диалкилдитиокарбамоильные производные (IIа—г).

Ранее было известно, что при пиролизе замещенных динитрофенилдиметилдитиокарбаминовых кислот в зависимости от характера заместителя в ароматическом кольце образуются производные 1,3-бензодителиол-2-она и моонитродиалкилтиокарбамоилдиарилдисульфиды [3]. Аналогичный процесс в случае диалкилдитиокарбаминовой кислоты гетероциклического ряда имеет ряд особенностей. Так, термическое превращение замещенных 2-диметилдитиокарбамоил-3,5-динитропиридинов помимо производных 1,3-дителио[2,3-*c*]пиридин-2-она и диалкилтиокарбамоилдипиридилдисульфидов приводит к 2-диметиламино-3,5-динитропиридинам, а в случае 3-диметилдитиокарбамоил-2,4-динитрофена было зафиксировано образование с небольшим выходом лишь соответствующего тиено[2,3-*d*]-1,3-дителиол-2-она [4]. Структура полученных нами соединений IIа—г позволяла надеяться на возможность описанного превращения и для производных пиримидинового ряда. При этом можно было ожидать образования производных 1,3-дителио[4,5-*d*]пиримидина, синтез которых был впервые осуществлен в 1991 году исходя из продукта реакции 5-фенилйодонийбарбитуровых кислот с диэтилдитиокарбаматом натрия [5, 6].

Однако было установлено, что пиролиз 4-диалкилдитиокарбамоил-5-нитропиримидинов IIа,в приводит исключительно к ди-(4-диалкилтиокарбамоил-6-*R*-пиримидил-5)дисульфидам (IIIа,б). Наличие в продуктах реакции производных 1,3-дителио-[4,5-*d*]пиримидина зафиксировано не было. Получение дипиримидилдисульфидов в рассматриваемой реакции является, очевидно, следствием внутримолекулярного вытеснения нитрогруппы, что согласуется с приведенными выше литературными данными. Масс-спектры полученных веществ характеризуются наличием пиков молекулярных ионов M^+ 544 и M^+ 570. На примере соединения IIIа было показано, что распад молекулярного иона обусловлен разрывом S—S связи с образованием соответствующего иона с m/z 272 и последующим



I, III a R = OMe, б R = NMe₂; II a R = OMe, Alk = Et, б R = OMe, Alk = Pr,
в R = NMe₂, Alk = Et, г R = NMe₂, Alk = Pr

элиминированием атома серы (m/z 240), а также ступенчатым отрывом от M^+ тиокарбаматных заместителей: $[M-\text{CONEt}_2]^+$ (444), $[M-\text{SCONEt}_2]^+$ (412), $[M-\text{CONEt}_2-\text{NEt}_2]^+$ (372). Максимальную интенсивность в спектре имеет ион с m/z 100 ($\text{O}=\text{C}=\text{NEt}_2^+$).

Производное 1,3-дителио[4,5-*d*]пиримидина было получено только в случае R = OMe обработкой IIIa боргидридом натрия. В спектре ПМР продукта IV наблюдаются сигналы протонов групп Et при 1,15 и 3,34 м. д., уширенные, вероятно, за счет затрудненного внутреннего вращения. Сигналы протонов группы OMe и пиримидинового цикла находятся при 3,91 и 8,53 м. д. соответственно, а группы OH — при 14,10 м. д. (сильно уширенный сигнал).

Некоторые свойства 4-дителиокарбамоильных производных IIa-г были изучены на примере соединения IIa. Так, обнаружено, что при реакции последнего с SOCl_2 в толуоле вместо ожидаемого тиоимидхлоридного производного [7] образуется дипиримидилдисульфид (V). Взаимодействие IIa с гидразингидратом привело к 4,6-дигидразино-5-нитропиримидину (VI) за счет замещения на гидразиновый остаток не только метокси-, но и дителиокарбамоильной группы. В результате обработки соединения IIa спиртовой KOH образовалась калиевая соль нитроцианацетамида (VII), полученная также встречным синтезом — реакцией 4,6-дихлор-5-нитропиримидина Ia со щелочью в водном диоксане. Строение продукта VII подтверждено аналитическими данными и наличием в ИК спектре полос поглощения группы NH_2 (3368, 3270, 3210), группы CN (2206) и группы CO (1650 cm^{-1}).

Таким образом, нами впервые синтезированы 4-диалкилдитиокарбамоильные производные 5-нитропиримидина и изучены некоторые свойства этих соединений, при этом обнаружен новый подход к синтезу 1,3-дителиоло [4,5-*d*]пиримидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer (суспензии в вазелиновом масле). Спектры ЯМР получены на спектрометре Varian XL-200. Химические сдвиги приведены по шкале σ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре МАТ-118 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществлялся хроматографически на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа всех синтезированных соединений на С, Н, N, Cl и S соответствуют вычисленным значениям.

4-Диэтилдитиокарбамоил-6-метокси-5-нитропиримидин (IIa, C₁₀H₁₄N₄O₃S₂). К раствору 2,0 г (10,55 ммоль) 6-метокси-5-нитро-4-хлорпиримидина Ib в 50 мл ацетона добавляют раствор 2,4 г (10,66 ммоль) тригидрата диэтилдитиокарбамата натрия в 20 мл этанола и выдерживают при 40...45 °С 2,5 ч. Реакционную массу упаривают до 30 мл, выливают в воду и отфильтровывают 2,8 г (84,3%) оранжевого кристаллического продукта. $T_{пл}$ 121...122 °С (из гексана). ИК спектр: 1510, 1121, 1057, 985 см⁻¹.

4-Дипропилдитиокарбамоил-6-метокси-5-нитропиримидин (IIб, C₁₂H₁₈N₄O₃S₂). Получают аналогично из 2,0 г (10,55 ммоль) Ib и 2,7 г (10,67 ммоль) тригидрата дипропилдитиокарбамата натрия. Выход 2,8 г (80,4%). Оранжевое кристаллическое вещество, $T_{пл}$ 96...98 °С (из метанола). ИК спектр: 1561, 1130, 1011, 978 см⁻¹.

6-Диметиламино-4-диэтилдитиокарбамоил-5-нитропиримидин (IIв, C₁₁H₁₇N₅O₂S₂). Получают аналогично из 2,0 г (9,90 ммоль) 6-диметиламино-5-нитро-4-хлорпиримидина Ib и 2,3 г (10,22 ммоль) тригидрата диэтилдитиокарбамата натрия. Выход 2,8 г (90,0%). Оранжевое кристаллическое вещество, $T_{пл}$ 106...107 °С (из метанола). ИК спектр: 1555, 1148, 1078, 899 см⁻¹.

6-Диметиламино-4-дипропилдитиокарбамоил-5-нитропиримидин (IIг, C₁₃H₂₁N₅O₂S₂). Получают аналогично из 2,0 г (9,90 ммоль) Ib и 2,5 г (9,88 ммоль) тригидрата диэтилдитиокарбамата натрия. Выход 1,5 г (44,1%). Оранжевое кристаллическое вещество, $T_{пл}$ 64...65 °С (из гексана). ИК спектр: 1547, 1098, 1031, 947 см⁻¹.

Бис(4-диэтилтиокарбамоил-6-метокси-пиримидил-5)дисульфид (IIIa, C₂₀H₂₈N₆O₄S₂). А. Раствор 0,5 г (1,62 ммоль) соединения IIa в 40 мл ксилола кипятят 1 ч. Реакционную массу упаривают, обрабатывают 30 мл эфира и отфильтровывают 0,37 г (84,0%) белого крупнокристаллического продукта. $T_{пл}$ 189...191 °С (из этанола). M^+ : 544. ИК спектр: 1664 (C=O), 1520, 1244, 1212, 1110, 1025 см⁻¹.

Б. 0,5 г (1,62 ммоль) соединения IIa нагревают в вакууме до 135...140 °С в течение 15 мин. Полученную массу растворяют в 100 мл ацетона и фильтруют через слой активированного угля и оксида алюминия. Фильтрат упаривают, обрабатывают 20 мл абсолютного спирта, 10 мл эфира и отфильтровывают 0,32 г (72,7%) белого кристаллического продукта с $T_{пл}$ 189...191 °С (из этанола), идентичного по спектральным характеристикам веществу, полученному по методу А.

Бис(6-диметиламино-4-диэтилтиокарбамоилпиримидил-5)дисульфид (IIIб, C₂₂H₃₄N₈O₂S₄). Раствор 1,7 г (5,39 ммоль) соединения IIб в 40 мл ксилола кипятят 5 ч. После упаривания растворителя остаток обрабатывают смесью 20 мл этанола с 15 мл эфира и отфильтровывают 0,85 г (55,5%) белого кристаллического продукта. $T_{пл}$ 219...221 °С (из этанола). M^+ : 570. ИК спектр: 1668 (C=O), 1550, 1256, 1218, 1170, 1116, 993, 852 см⁻¹.

5-Гидрокси-5-диэтиламино-7-метокси-1,3-дителиоло [4,5-*d*]пиримидин (IV, C₁₀H₁₅N₃O₂S₂). К раствору 0,7 г (1,28 ммоль) дисульфида IIIa в 30 мл кипящего спирта добавляют 0,18 г (4,73 ммоль) боргидрида натрия и смесь кипятят 2,5 ч. Реакционную массу упаривают, обрабатывают 20 мл воды и подкисляют 10% HCl до pH 6. Через 15 ч отфильтровывают 0,51 г (72,8%) белого кристаллического продукта. $T_{пл}$ 152...153 °С (из бензола). M^+ : 273. ИК спектр: 3600...3200, 3109 (ОН_{ассоц}), 1648, 1580, 1555, 1288, 1250, 1214, 1150, 1113, 1032 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,15 (10H, т, 2CH₂CH₃), 3,91 (3H, с, OCH₃), 8,35 (1H, с, Н_{пиримид}), 14,10 (1H, с, OH).

Бис(4-метокси-5-нитропиримидил-6)дисульфид (V, C₁₀H₈N₆O₆S₂). К суспензии 3 г (9,93 ммоль) соединения IIa в 10 мл толуола добавляют 4,02 г (29,77 ммоль) хлористого тионила и смесь нагревают до 70 °С в течение 30 мин. Раствор охлаждают, отделяют образовавшееся масло

от раствора, который упаривают и обрабатывают этиловым спиртом. Выпавший осадок отфильтровывают и получают 2,1 г (56,7%) бежевого кристаллического продукта. $T_{пл}$ 216...217 °С (из этанола). M^+ 372. ИК спектр: 1653, 1577, 1380, 1278; 973, 785 cm^{-1} . Спектр ПМР: 4,12 (3H, с, ОСН₃), 8,08 (1H, с, Н).

4,6-Дигидразино-5-нитропиримидин (VI). К раствору 3,40 ммоль дитиокарбамата II в 20 мл этанола добавляют 5 мл (17 ммоль) гидразингидриата и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего отфильтровывают выпавший осадок VI, выход 74%, $T_{пл}$ 135 °С (из метанола), что соответствует данным работы [8].

Калиевая соль нитроцианацетамида (VII, C₃H₂N₃O₃K). А. К раствору 1 г (3,47 ммоль) IIa в 40 мл этанола добавляют раствор 0,4 г (10,0 ммоль) гидроксида калия в 20 мл этанола и кипятят в течение 3 ч. Реакционную массу охлаждают и отфильтровывают 0,38 г (66,0%) белого кристаллического осадка с $T_{пл}$ 260...261 °С (из этанола). ИК спектр: 3368, 3273, 3210 (NH₂), 2205 (CN), 1650, 1608, 1585, 1560, 1212, 1140, 1065 cm^{-1} .

Б. К раствору 2,2 г (11,3 ммоль) 4,6-дихлор-5-нитропиримидина Ia в 50 мл диоксана добавляют раствор 1,8 г (32,1 ммоль) КОН в 8 мл воды. Реакционную массу кипятят 2 ч, упаривают и остаток экстрагируют кипящим метанолом. После упаривания полученного раствора выделяют 1,6 г (93,0%) продукта, идентичного, по данным ИК спектроскопии и $T_{пл}$, веществу, полученному методом А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 3016767 Ger. / Wolfgang S. // С. А. — 1981. — Vol. 96. — 52327.
2. Halbova E., Sidova E., Spaldonova R. // Chem. Pap. — 1986. — N 4. — P. 127.
3. Rasheed K., Warkentin J. // J. Org. Chem. — 1977. — Vol. 42. — P. 1265.
4. Rasheed K., Warkentin J. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1581.
5. Adamson B. I., Tilika V. G., Raiskuma I. K. // Химия дикарбонильных соединений: Тез. докл. — Рига, 1991. — С. 42.
6. Heiland O. Я., Адамсон Б. Я., Райскума И. Я. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1117.
7. Renold O. G., Fisher H. D. // Arch. Pharm. — 1982. — Vol. 321. — P. 191.
8. Wiley R. H., Sanet J., Hussung K. H. // J. Heterocycl. Chem. — 1964. — Vol. 4. — P. 175.