

УДК 547.854.83

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 6-МЕТИЛ-2S-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИН-4-ОЛОВ С РЕАКТИВОМ ВИЛЬСМАЙЕРА–ХААКА

© 2020 г. Е. С. Офицерова*, А. А. Шклярченко, И. П. Яковлев

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения России,
ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия
*e-mail: OfizerovaES@mail.ru

Поступило в Редакцию 1 ноября 2019 г.
После доработки 1 ноября 2019 г.
Принято к печати 21 декабря 2019 г.

Формилирование 6-метил-2S-замещенных пиримидин-4-олов в условиях реакции Вильсмайера–Хаака приводит к образованию продуктов нуклеофильного замещения гидроксигруппы. Образование ожидаемых продуктов формилирования не происходит.

Ключевые слова: формилирование, реактив Вильсмайера–Хаака, 6-метил-2S-замещенные пиримидин-4-олы

DOI: 10.31857/S0044460X20040216

Введенная в молекулу органического соединения карбонильная группа является удобным инструментом для построения аннелированных гетероциклических структур [1], проявляющих широкий спектр фармакологических свойств [2]. Наиболее приемлемым способом получения альдегидов является формилирование по Раймеру–Тиману или по методу Вильсмайера–Хаака.

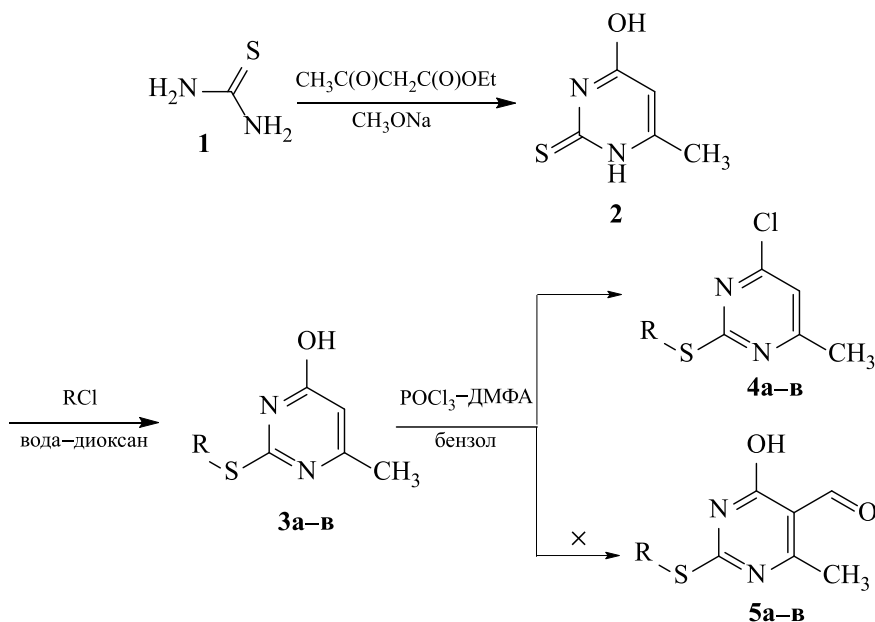
Применение реактива Вильсмайера–Хаака (POCl_3 –ДМФА) для формилирования большинства ароматических и гетероароматических соединений достаточно изучено и описано в литературе [3]. В качестве субстратов для проведения реакции формилирования особое место занимают производные полиоксипиримидинов. Так, при формилировании 2S-замещенных производных тиобарбитуровых кислот [4, 5] одновременно с образованием целевого соединения происходит параллельное нуклеофильное замещение одной или нескольких гидроксигрупп пиримидинового кольца. Синтезированные таким образом соединения представляют собой интересные синтоны для

получения новых полигетероциклических структур [6].

Особого внимания заслуживают 6-метил-2S-замещенные пиримидин-4-олы **3a–в**, полученные взаимодействием тиомочевины **1** с ацетоуксусным эфиром [7] с последующим алкилированием по атому серы (схема 1). Как и в случае с 2S-замещенной тиобарбитуровой кислотой, введение формильной группы проводили в условиях реакции Вильсмайера–Хаака с избытком хлорокиси фосфора [4, 5]. Было выявлено, что независимо от величины избытка хлорокиси фосфора протекает только нуклеофильное замещение гидроксигруппы в молекуле исходного 6-метил-2S-замещенного пиримидин-4-ола **3a–в**, а образующееся хлорпроизводное **4a–в** в реакцию формилирования не вступает.

Общая методика S-алкилирования 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2(1H)-тиона (2). Смесь 5.0 г (35.2 ммоль) 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2(1H)-тиона **2** и 0.8 г (35.2 ммоль) гидроксида

Схема 1.



натрия, растворенного в 10 мл воды, перемешивали до полного растворения осадка, затем добавляли алкилирующий агент (42.24 ммоль), растворенный в 10 мл диоксана. Полученную эмульсию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали и сушили.

6-Метил-2-(метилтио)пиримидин-4-ол (3а). Выход 80%, белый порошок, т. пл. 180–182°C (возг.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.46 с (3H, SCH₃), 5.96 с (1H, пиримидин), 12.44 уш. с (1H, OH). Найдено, %: C 46.11; H 5.12; N 17.91; O 10.23. C₆H₈N₂OS. Вычислено, %: C 46.13; H 5.16; N 17.93; O 10.24.

6-Метил-2-[(1-нафтилметил)тио]пиримидин-4-ол (3б). Выход 75%, белый порошок, т. пл. 200–202°C (возг.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.27 с (3H, CH₃), 4.90 с (2H, SCH₂), 6.04 с (1H, пиримидин), 7.44–7.48 м (1H, H_{Ar}), 7.54–7.62 м (2H, H_{Ar}), 7.67–7.69 м (1H, H_{Ar}), 7.87–7.89 м (1H, H_{Ar}), 7.95–7.97 м (1H, H_{Ar}), 8.13–8.15 м (1H, H_{Ar}), 12.51 уш. с (1H, OH). Найдено, %: C 68.03; H 5.07; N 9.95; O 5.66. C₁₆H₁₄N₂OS. Вычислено, %: C 68.06; H 5.00; N 9.92; O 5.67.

2-(Бутилтио)-6-метилпиримидин-4-ол (3в). Выход 67%, белый порошок, т. пл. 85–86°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.91 т (3H, CH₂CH₃, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.35–1.44 м (2H, CH₂), 1.58–1.66

м (2H, CH₂), 2.16 с (3H, CH₃), 3.11 т (2H, SCH₂, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 5.94 с (1H, пиримидин), 12.42 уш. с (1H, OH). Найдено, %: C 54.51; H 7.11; N 14.15; O 8.08. C₉H₁₄N₂OS. Вычислено, %: C 54.52; H 7.12; N 14.13; O 8.07.

Общая методика формилирования 6-метил-2S-замещенных пиримидин-4-олов 3а–в. К суспензии 6-метил-2S-замещенного пиримидин-4-ола **3** (2.5 ммоль) в 7.5 мл бензола при охлаждении добавляли 5 ммоль диметилформаида и 7.5 ммоль хлорокиси фосфора. Реакционную массу выдерживали при 78–80°C в течение 8 ч. После охлаждения добавляли мелкокорасколотый лед (50 г), затем перемешивали 1 ч. Осадок отфильтровывали и сушили.

6-Метил-2-(метилтио)-4-хлорпиримидин (4а). Выход 80%, белый порошок, т. пл. 30–31°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH₃), 2.55 с (3H, CH₃), 6.86 с (1H, пиримидин). Найдено, %: C 41.24; H 4.02; N 16.02. C₆H₇ClN₂S. Вычислено, %: C 41.26; H 4.04; N 16.04.

6-Метил-2-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиримидин (4б). Выход 70%, белый порошок, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.46 с (3H, CH₃), 4.92 с (2H, SCH₂), 6.89 с (1H, пиримидин), 7.40–7.46 м (1H, H_{Ar}), 7.51–7.60 м (2H, H_{Ar}), 7.68–7.69 м (1H, H_{Ar}), 7.81–7.83 м (1H, H_{Ar}), 7.88–

7.90 м (1H, H_{Ar}), 8.16–8.18 м (1H, H_{Ar}). Найдено, %: С 63.88; Н 4.37; N 9.29. C₁₆H₁₃ClN₂S. Вычислено, %: С 63.89; Н 4.36; N 9.31.

2-(Бутилтио)-6-метил-4-хлорпиримидин (4в). Выход 70%, светло-желтый порошок, т. пл. 26–27°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.92 т (3H, CH₃CH₂, J_{HH} = 7.3 Гц), 1.40–1.49 м (2H, CH₂CH₂), 1.64–1.71 м (2H, CH₂CH₂), 2.4 с (3H, CH₃), 3.11 т (2H, CH₂S, J_{HH} = 7.3 Гц), 6.81 с (1H, пиримидин). Найдено, %: С 49.86; Н 6.03; N 12.92. C₉H₁₃ClN₂S. Вычислено, %: С 49.88; Н 6.05; N 12.93.

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker в DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, используя в качестве стандарта сигнал растворителя.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ali T.E., Ibrahim M.A., El-Gendy Z.M., El-Amin E.M.* // Synth. Commun. 2013. Vol. 43. P. 3329. doi 10.1080/00397911.2013.783074
2. *Schenone S., Bruno O., Bondavalli F., Ranise A., Mosti L., Menozzi G., Fossa P., Manetti F., Morbidelli L., Trincavelli L., Martini C., Lucacchini A.* // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39. P. 153. doi 10.1016/j.ejmech.2003.11.007
3. *Rajput A.P., Girase P.D.* // Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci. 2012. Vol. 3. P. 25.
4. *Офицерова Е.С., Шклярченко А.А., Федорова Е.В., Яковлев И.П.* // ЖОРХ. 2016. Вып. 52. С. 1382; *Ofitserova E.S., Shklyarenko A.A., Yakovlev I.P., Fedorova E.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 1374. doi 10.1134/S1070428016090256
5. *Офицерова Е.С., Шклярченко А.А., Яковлев И.П.* // Журнал регистрации и разработки лекарственных средств. 2017. Вып.1. С. 112.
6. *Vignaroli G., Mencarelli M., Sementa D., Crespan E., Kissova M., Maga G., Schenone S., Radi M., Botta M.* // ACS Comb. Sci. 2014. Vol. 16. P. 168. doi 10.1021/co500004e
7. *Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Shainova R.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Yengoyan A.P.* // J. Chem. 2017. Vol. 2017. P. 1. doi 10.1155/2017/8180913

Some Features of The Reaction of 6-Methyl-2S-substituted Pyrimidin-4-ols with the Vilsmeier–Haack Reagent

E. S. Ofitserova*, A. A. Shklyarenko, and I. P. Yakovlev

St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, 197376 Russia
*e-mail: OfitserovaES@mail.ru

Received November 1, 2019; revised November 1, 2019; accepted December 21, 2019

Formylation of 6-methyl-2S-substituted pyrimidin-4-ols under the conditions of the Vilsmeier–Haack reaction leads to the formation of nucleophilic substitution products of the hydroxyl group. The formation of the expected formylation products does not occur.

Keywords: formylation, Vilsmeier–Haack reagent, 6-methyl-2S-substituted pyrimidin-4-ol