

УДК 547.854.83

ФОРМИЛИРОВАНИЕ 2-(МЕТИЛТИО)ПИРИМИДИН-4,6-ДИОЛА В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА – ХААКА (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ)

Е.С. Офицерова^{1*}, А.А. Шкляренко¹, И.П. Яковлев¹, Е.В. Федорова¹

Резюме. Изучена реакция формилирования по Вильсмейеру – Хааку 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола. Установлено, что на строение продуктов реакции существенное влияние оказывает избыток хлорокиси фосфора. Подобранные оптимальные условия проведения реакции формилирования для получения индивидуального соединения с высоким выходом. В результате получения смеси продуктов реакции было проведено хроматографическое разделение на колонке, заполненной силикагелем Silica 60.

Ключевые слова: формилирование, реагент Вильсмейера – Хаака, нуклеофильное замещение.

FORMYLATION OF 2-(METHYLTHIO)PYRIMIDINE-4,6-DIOL IN THE REACTIO CONDITIONS OF VILSMEIER-HAAK (SHORT MESSAGE)

E.S. Ofitserova^{1*}, A.A. Shklyarenko¹, I.P. Yakovlev¹, E.V. Fedorova¹

Abstract. The reaction of formylation by Vilsmeier – Haack was held. The effect of excess phosphorus oxychloride in the direction of the reaction. Optimal conditions were conducting formylation reaction to obtain a single compound with a high yield. The result of the reaction product mixture was conducted chromatographic separation on a column packed with silica gel 60 Silica.

Keywords: formylation, Vilsmeier – Haack reagent, nucleophilic substitution.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФА Минздрава РФ), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 14, lit. A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: OfitserovaES@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В продолжение работ по изучению реакции формилирования производных 2-тиопиримидин-4,6-диолов и с целью поиска биологически активных соединений на их основе [1] нами была исследована реакция формилирования по Вильсмейеру – Хааку 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола. Установлено, что одновременно с формилированием протекает нуклеофильное замещение одной или двух гидроксигрупп в пиримидиновом кольце на атом хлора [2]. Как и в случае с этил[(4,6-дигидрокси-пиримидин-2-ил)]сульфанилацетатом [3], при изменении мольного соотношения субстрат **1** : хлорокись фосфора могут образовываться различные продукты реакции (таблица 1, схема 1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была изучена реакция формилирования с использованием бензола [х.ч. («Вектон», Россия)] в качестве растворителя в соотношении 1:15 по отношению к загружаемому субстрату **1**. К полученной суспензии прибавляют расчетное количество диметилформамида (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия) и хлорокиси фосфора (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия) (схема 1, таблица 1), нагревают до 80 °С в

течение 6 ч. При разделении смеси продуктов реакции хроматографирование проводили в системе «метанол – дихлорметан» (1:15 по объему) [дихлорметан (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия); метанол (х.ч., ПАО «Акрон», Россия)].

Таблица 1.

Взаимодействие 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (**1**) с реагентом Вильсмейера при различном соотношении реагентов

№ п/п	Соотношение 1 – POCl ₃ , моль/моль	Продолжительность реакции, ч	Продукты реакции	Выход и соотношение продуктов реакции, %
1	1:1	6	2a + 2b	83:17
2	1:1.3	6	2a + 2b + 2c	15:70:15
3	1:1.5	6	2a + 2b + 2c	7:83:10
4	1:3	6	2b + 2c	95:5
5	1:7.25	6	2b + 2c	85:15
6	1:10	6	2b + 2c	79:21

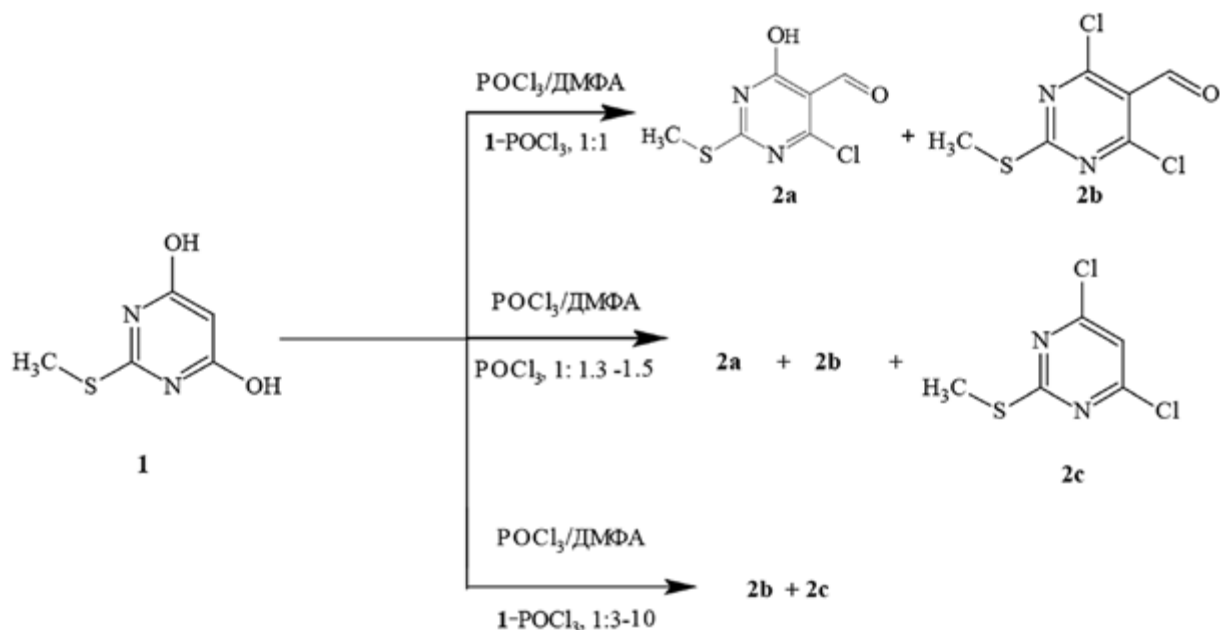


Схема 1. Взаимодействие 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (1) с реагентом Вильсмейера при различном соотношении реагентов

Взаимодействие 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (1) с реагентом Вильсмейера при соотношении 1:POCl₃=1:1. К суспензии 0,5 г (3,16 ммоль) соединения 1 в 7,5 мл бензола при охлаждении и интенсивном перемешивании добавили смесь 0,49 мл (6,3 ммоль) диметилформамида и 0,29 мл (3,16 ммоль) хлорокиси фосфора. Реакционную массу нагрели до 78–80 °С и выдержали 6 ч. Охладили, добавили мелко расколотый лед (50 г) и перемешивали 1 ч. Добавили 10 мл бензола. Слои разделили, из водного слоя продукты реакции трижды экстрагировали бензолом (3×5 мл). Объединенные экстракты сушили, растворитель отгоняли. Полученный остаток (0,33 г) хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем Silica 60 (элюент – метанол : дихлорметан в соотношении 1:15 по объему). Выделили две фракции: фракция 1 (**2a**), Rf 0,21, выход 0,241 г, белые кристаллы, температура возгонки 166–168 °С. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ м.д.: 2,64 с (3H, CH₃), 10,23 с (1H, CH), 12,85 с (1H, OH). Найдено, %: C – 35,11; H – 2,38; N – 13,72. C₆H₅ClN₂O₂S. Вычислено, %: C – 35,22; H – 2,46; Cl – 17,32; N – 13,69; фракция 2 (**2b**), Rf 0,55, выход 0,049 г, светло-желтые кристаллы, температура плавления 85–86 °С. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ м.д.: 2,66 с (3H, CH₃), 10,40 с (1H, CH). Найдено, %: C – 32,07; H – 1,79; N – 12,52. C₆H₄Cl₂N₂OS. Вычислено, %: C – 32,3; H – 1,81; Cl – 31,78; N – 12,56.

Взаимодействие 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (1) с реагентом Вильсмейера при избытке POCl₃.

а. Соотношение 1:POCl₃ составляет 1:1,3. Опыт проводили аналогично. Из 0,5 г соединения 1 полу-

чили 0,58 г продукта реакции, после хроматографирования которого выделили три фракции. Фракция 1 – соединение **2a**, выход 0,083 г (13%), фракция 2 – соединение **2b**, выход 0,385 г (54%), фракция 3 – соединение **2c**, Rf 0,74, выход 0,082 г (13%), белые кристаллы, температура плавления 40–42 °С. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ м.д.: 2,57 с (3H, CH₃), 7,04 с (1H, CH). Найдено, %: C – 30,72; H – 2,05; N – 14,33. C₅H₄Cl₂N₂S. Вычислено, %: C – 30,79; H – 2,07; Cl – 36,35; N – 14,36.

б. Соотношение 1:POCl₃ составляет 1:1,5. Опыт проводили аналогично. Из 0,5 г соединения 1 получили 0,66 г продукта реакции, после хроматографирования которого выделили две фракции. Фракция 1 – соединение **2a**, выход 0,041 г (6%), фракция 2 – соединение **2b**, выход 0,481 г (68%), фракция 3 – соединение **2c**, выход 0,058 г (9,5%).

в. Соотношение 1:POCl₃ составляет 1:3. К суспензии 2,2 г (13,9 ммоль) 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (1) в 33 мл бензола при охлаждении и интенсивном перемешивании добавили смесь 4 мл (41,7 ммоль) POCl₃ и 2,2 мл (27,8 ммоль) диметилформамида. Реакционную массу нагрели до 78–80 °С и выдержали 6 ч. Охладили, добавили мелко расколотый лед (50 г) и перемешивали 1 ч. Добавили 30 мл бензола. Слои разделили, водный слой экстрагировали бензолом (3×10 мл). Объединенные экстракты сушили, растворитель отгоняли. Получили 3,05 г масляного остатка. Остаток перекристаллизовывали из гексана (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия). Выпавший светло-желтый осадок представляет соединение **2b**, выход

2,1 г (68%). При отгонке гексана из маточного раствора получают осадок белого цвета, представляющий соединение **2c**, выход 0,153 г (9,5%).

г. Соотношение **1**:POCl₃ составляет 1:7,25. Опыт проводили аналогично. Из 0,5 г соединения **1** получили 0,63 г продукта реакции, после хроматографирования которого выделили две фракции. Фракция 1 – соединение **2b**, выход 0,51 г (72%), фракция 2 – соединение **2c**, выход 0,06 г (10%).

д. Соотношение **1**:POCl₃ составляет 1:10. Опыт проводили аналогично. Из 0,5 г соединения **1** получили 0,71 г продукта реакции, после хроматографирования которого выделили две фракции. Фракция 1 – соединение **2b**, выход 0,537 г (76%), фракция 2 – соединение **2c**, выход 0,143 г (24%).

Спектры ¹H-ЯМР растворов образцов в CDCl₃ регистрировали на спектрометре Bruker в DPX-400 (США) с рабочей частотой 400 МГц, используя в качестве стандарта сигнал растворителя. ИК-спектры регистрировали в KBr-дисках в виде суспензии на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S (Япония). Масс-спектр записан на жидкостном хроматографе Accela 1250 (Thermo Scientific, США), с масс-селективным детектором Thermo Scientific TSQ Ountum Access (США) и компьютерной системой для сбора и обработки данных Xcalibur (Thermo Scientific, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция формилирования соединения **1** при мольном соотношении субстрат **1** : хлорокись фосфора = 1:1 даёт смесь соединений **2a**, **2b** (таблица 1). При увеличении избытка хлорокиси фосфора до 30% (1:1,3) образуется смесь соединений **2a**, **2b**, **2c**. При мольном соотношении субстрат **1** : хлорокись фосфора = 1:1,5 образуется смесь, в которой содержание соединения **2a** количественно уменьшается, при этом увеличивается содержание соединения **2b**.

Дальнейшее увеличение избытка хлорокиси фосфора приводит к увеличению количества соединения **2c** в образующейся смеси (таблица 1).

В индивидуальном виде соединение **2b** было получено нами при взаимодействии исходного 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (**1**) с реагентом Вильсмейера при мольном соотношении субстрат **1** : хлорокись фосфора = 1:3, остаточное количество соединения **2c** удаляют перекристаллизацией из гексана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что на строение продуктов реакции формилирования по Вильсмейеру – Хааку 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола

существенное влияние оказывает избыток хлорокиси фосфора. Увеличение её содержания по отношению к исходному 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диолу наряду с реакцией формилирования приводит к замещению одной или двух гидроксигрупп в 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диоле (**1**).

ЛИТЕРАТУРА

1. A.P. Rajput, P.D. Girase. Review article on Vilsmeier – Haack reaction // Int. J. Pharmac. Chem. Biolog. Sci. 2012. V. 3(1). P. 25–43.
2. A.A. Santilli., D.H. Kim, S.V. Wanser // J. Heterocycl. chem. 1971. V. 8. P. 445–453.
3. Е.С. Офицерова, А.А. Шкляренко, И.П. Яковлев, Е.В. Федорова. Формилирование этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата в условиях реакции Вильсмейера – Хаака // Журнал органической химии. 2016. № 52. С. 1374–1376.