

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №3, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.854

СИНТЕЗ НОВЫХ 2,4,5- и 2,4,6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

А. А. АРУТЮНЯН

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

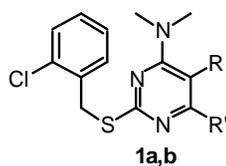
Поступило 7 XII 2011

Осуществлен синтез новых 2,4,5- и 2,4,6-замещенных пиримидинов – аналогов противоракового препарата Bayer DG 428.

Алкилированием 2-тио-5- и 6-метилурацилов нитрофенил- и *l*-фторфенилалкилгалогенидами получены соответствующие 2-аралкилтио-3,4-дигидро-4-оксо-5- и 6-метилпиримидины, которые действием хлорокиси фосфора переведены в 4-хлорпроизводные и далее реакцией с различными аминами – в целевые 4-аминопиримидины. Исследована антибактериальная активность некоторых синтезированных соединений.

Библ. ссылок 19.

С целью изыскания новых антиметаболитов пиримидинов, обладающих противораковыми, антибактериальными и противовирусными свойствами, нами синтезированы аналоги известных химиотерапевтически активных тризамещенных пиримидинов – 4-диметиламино-6- и 5-метил-2-(2-хлорбензилсульфанил)пиримидинов (**1a** и **1b**) [1,2].



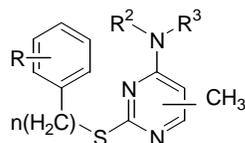
1 a: R=H, R'=CH₃

1 b: R=CH₃, R'=H

По литературным данным, соединение **1a** обладает селективным, но кратковременным цитостатическим действием, которое усиливается в соединении **1b** (Bayer DG 428), в котором метильная группа находится в

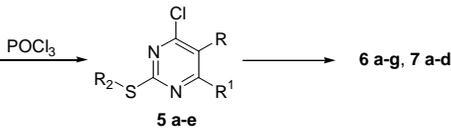
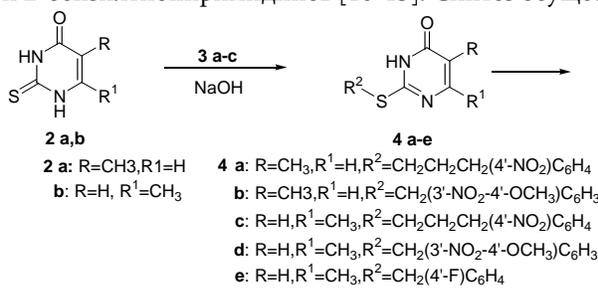
положении 5 пиримидинового кольца [2]. Вместе с тем, относительно 5-метильного производного **1b** в литературе имеются противоречивые сообщения – от указаний на высокую противоопухолевую активность и селективность [3,4] до полного отсутствия таковой [5].

С учетом того, что синтезированные ранее аналоги препаратов **1a,b**, оказались токсичными и неактивными [6], и в продолжение исследований по поиску новых химиотерапевтически активных пиримидинов [7,8] нами синтезированы новые 5- и 6-метил-2,4-дизамещенные пиримидины, где в положение 2 пиримидина введена электроноакцепторная нитрофенильная или фторфенильная группы с одновременным варьированием числа метиленовых звеньев между фенильной группой и атомом серы, а в положении 4 присутствует ряд алифатических и ароматических аминогруппировок.



Целесообразность введения в молекулу нитрогруппы обоснована данными о том, что нитросоединения проявляют определенную избирательную токсичность в отношении опухолевых клеток, основанную на ее метаболических превращениях [9].

Необходимо отметить, что в последние годы появились сообщения о противораковой и антиретровирусной (HIV-1) активности 4,6-дизамещенных-2-алкилтио- и 2-бензилтиопиримидинов [10-15]. Синтез осуществлен по схеме:



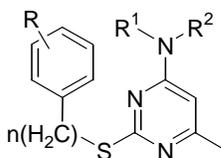
- 2 a,b**
2 a: R=CH₃, R¹=H
b: R=H, R¹=CH₃
- 4 a-e**
4 a: R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂CH₂CH₂(4'-NO₂)C₆H₄
b: R=CH₃, R¹=H, R²=CH₂(3'-NO₂-4'-OCH₃)C₆H₃
c: R=H, R¹=CH₃, R²=CH₂CH₂CH₂(4'-NO₂)C₆H₄
d: R=H, R¹=CH₃, R²=CH₂(3'-NO₂-4'-OCH₃)C₆H₃
e: R=H, R¹=CH₃, R²=CH₂(4'-F)C₆H₄

- 3 = a:** (4'-NO₂)C₆H₄(CH₂)₂CH₂Br, **b)** (3'-NO₂-4'-OCH₃)C₆H₃CH₂Cl, **c)** (4'-F)C₆H₄CH₂Cl

Алкилированием в спирте исходных 2-меркаптопиримидинов **2a,b** алкилгалогенидами **3a-c** в присутствии эквимолярного количества NaOH получены соответствующие S-алкилпроизводные **4a-e**, которые действием хлорокси фосфора переведены в 4-хлорпроизводные **5a-e**. Взаимодействием последних (в случае **5a,c** без очистки) с различными аминами синтезированы целевые пиримидины **6 a-g**, **7 a-d**.



6 a-g



7 a-d

- 6:** **a)** R=4'-NO₂, R¹=R²=CH₃, n=3; **b)** R=4'-NO₂, R¹=H, R²=CH₃, n=3;
c) R=3'-NO₂-4'-OCH₃, R¹=R²=CH₂CH₃, n=1; **d)** R=3'-NO₂-4'-OCH₃, R¹=R²=H, n=1;
e) R=3'-NO₂-4'-NHCH₃, R¹=H, R²=CH₃, n=1; **f)** R=4'-NO₂, R¹=H, R²=Ph, n=3;
g) R=3'-NO₂-4'-OCH₃, R¹=H, R²=C(CH₃)₃, n=1
- 7:** **a)** R=4'-NO₂, R¹=H, R²=4'-CH₃-C₆H₄, n=3; **b)** R=3'-NO₂-4'-OCH₃, R¹=R²=CH₃, n=1;
c) R=4'-F, R¹=H, R²=3',5'-(CH₃)₂-C₆H₃, n=1; **d)** R=4'-F, R¹=H, R²=4'-OCH₃-C₆H₄, n=1

Амины **6 f,g** получены в виде пикратов.

Отметим, что при взаимодействии 4-хлорпиримидина **5 b** с метиламином нами получено диаминопроизводное **6 e**.

Строение полученных соединений вытекает из путей синтеза и подтверждено спектральными данными, элементным анализом и тонкослойной хроматографией.

Изучение спектров ЯМР синтезированных соединений показало, что в случае пикрата 4-анилинопроизводного **6 f** молекула существует в двух стабильных конформациях из-за заторможенности вращения вокруг C-N связи, обусловленной делокализацией двойной связи в системе N=C-N.

В ИК-спектрах исходных 4-оксопиримидинов **4 a-e** присутствуют характеристические полосы поглощения в интервале 1639-1697 см⁻¹, принадлежащие карбонильной группе пиримидинового кольца [16].

В спектрах вторичных аминов **6 b,e,f,g**, **7 a,c,d** присутствует полоса поглощения в области 3200-3500 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями NH-группы, а в соединении **6 d** – три полосы поглощения (интервал 3160-3460 см⁻¹), обусловленные симметричными и антисимметричными колебаниями водородных атомов NH₂-группы и водородной связью.

Учитывая важность микробиологических методов для предварительной индикации потенциальных противораковых препаратов [17], были изучены антибактериальные свойства некоторых синтезированных соединений (**4 b-d**, **5 b**, **6 a-g**, **7 b,d**).

Установлено, что хлорпроизводное **5 b** и амины **6 e, g** обладают слабой анти-бактериальной активностью в отношении E.coli (штамм E.coli 0-55), а **6 b** и **7 d** – слабым антистафилококковым действием (штамм St. aureus 209p). Указанные соединения оказались неактивными в отношении грамотрицательной палочки Sh.dysenteriae Flexneri (штамм 6858). Отметим, что контрольный препарат **1b** (Bayer DG 428) проявил только слабое антистафилококковое действие на вышеуказанном штамме.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на “Varian Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр получен на спектрометре “MX-1321A” с непосредственным вводом образца в источник ионизации. ТСХ проведена на пластинах марки “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода.

Пиримидины 4a-e. К раствору 1.42 г (0.01 моля) 2-меркаптопиримидина **2a, b** и 0.4 г (0.01 моля) NaOH в 70 мл 50% этанола добавляют 0.01 моля 3-(4-нитрофенил)пропилбромид (**3 a**) [18], 4-метокси-3-нитробензилхлорида (**3 b**) [19] или 4-фторбензилхлорида (**3 c**) и смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Отгоняют досуха, добавляют 100 мл воды, выделившийся продукт отфильтровывают, сушат и перекристал-лизуют из 80% этанола.

5-Метил-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанил-3,4-дигидро-4-пиримидинон (4a). Выход 74.1%, т. пл. 155-157°C. R_f 0.30 (этанол–дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.90 (д, 3H, CH₃, $^4J = 1.0$); 2.04 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.87 (т, 2H, CH₂Ar, $^3J = 7.6$); 3.09 (т, 2H, SCH₂, $^3J = 7.2$); 7.44 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄NO₂); 7.57 (к, 1H, =CH, $^4J = 1.0$); 8.12 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄NO₂); 12.46 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 13.73; S 10.32. C₁₄H₁₅N₃O₃S. Вычислено, %: N 13.76; S 10.50.

5-Метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанил-3,4-дигидро-4-пиримидинон (4b). Выход 79.3%, т. пл. 207-208°C. R_f 0.66 (этанол–дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.92 (д, 3H, CH₃, $^4J = 1.0$); 3.94 (с, 3H, OCH₃); 4.33 (с, 2H, SCH₂); 7.16 (д, 1H, H(5), C₆H₃, $^3J = 8.7$); 7.63 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.3$); 7.64 (ш, 1H, =CH); 7.86 (д, 1H, H(2), C₆H₃, $^4J = 2.3$); 12.51 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 13.73; S 10.28. C₁₃H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 13.67; S 10.43.

6-Метил-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанил-3,4-дигидро-4-пиримидинон (4c). Выход 72.7%, т. пл. 165-166°C. R_f 0.43 (этанол–дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.06 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.16 (с, 3H, CH₃); 2.88 (т, 2H, CH₂Ar, $^3J = 7.5$); 3.11 (т, 2H, SCH₂, $^3J = 7.2$); 5.84 (с, 1H, =CH); 7.45 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄); 8.12 (м,

2H, H(3), H(5), C₆H₄); 12.24 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 13.94, S 10.18. C₁₄H₁₅N₃O₃S. Вычислено, %: N13.76; S 10.50.

6-Метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанил-3,4-дигидро-4-пиримидин (4d). Выход 78.6%, т. пл. 225-227°C. R_f 0.54 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1697 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. Гц: 2.23 (с, 3H, CH₃); 3.91 (с, 3H, OCH₃); 4.34 (с, 2H, CH₂); 5.93 (ш, 1H, =CH); 7.25 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J = 8.7); 7.69 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J = 8.7, ⁴J = 2.3); 7.96 (д, 1H, H(2), C₆H₃, ⁴J = 2.3); 12.31 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N13.92; S 10.57. C₁₃H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 13.67; S 10.43.

6-Метил-2-(4-фторбензил)сульфанил-3,4-дигидро-4-пиримидин (4e). Выход 79.7%, т. пл. 177-179°C. R_f 0.63 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1639 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.23 (с, 3H, CH₃); 4.33 (с, 2H, CH₂); 5.86 (с, 1H, =CH); 6.98 (м, 2H, C₆H₄); 7.39 (м, 2H, C₆H₄); 12.24 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 11.32; S 13.05. C₁₂H₁₁FN₂OS. Вычислено, %: N 11.19; S 12.81.

Хлорпиримидины 5а-е. Смесь 0.01 моля пиримидинов **4 а-е** в 10 мл хлорокси фосфора кипятят 3 ч, избыток POCl₃ отгоняют в вакууме, маслообразный остаток выливают на 100 г льда, экстрагируют бензолом, органический слой промывают водой 2(50 мл, сушат Na₂SO₄ и растворитель удаляют в вакууме. Хлорпроизводные **5 а, с** без дальнейшей очистки сразу используют в реакциях.

5-Метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанил-4-хлорпиримидин (5b). Выход 55.0%, т. пл. 112-113°C (этилацетат-гексан). R_f 0.86 (дихлорэтан-гексан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.29 (с, 3H, CH₃); 3.93 (с, 3H, OCH₃); 4.34 (с, 2H, CH₂); 7.18 (д, 1H, H(5), C₆H₃, J = 8.7); 7.66 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, ¹J = 8.7, ²J = 2.3); 7.91 (д, 1H, H(2), J = 2.3); 8.44 (с, 1H, CH). Найдено, %: N 12.50; S 9.91. C₁₃H₁₂ClN₃O₃S. Вычислено, %: N 12.90; S 9.84.

6-Метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанил-4-хлорпиримидин (5d). Выход 78.6%, т. пл. 160-161°C (этилацетат-гексан). R_f 0.57 (дихлорэтан-гексан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. Гц: 2.46 (с, 3H, CH₃); 3.94 (с, 3H, OCH₃); 4.33 (с, 2H, CH₂); 7.06 (с, 1H, =CH); 7.17 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J = 8.7); 7.66 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J = 8.7, ⁴J = 2.3); 7.94 (д, 1H, H(2), C₆H₃, ⁴J = 2.3). Найдено, %: N 12.62; S 9.58. C₁₃H₁₂ClN₃O₃S. Вычислено, %: N 12.90; S 9.84.

6-Метил-2-(4-фторбензил)сульфанил-4-хлорпиримидин (5e). Выход 60.2%, т. пл. 58-60°C (этилацетат-гексан). R_f 0.71 (дихлорэтан-гексан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.44 (с, 3H, CH₃); 4.32 (с, 2H, CH₂); 6.99 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄); 7.03 (с, 1H, =CH); 7.41 (м, 2H, H(2), H(5), C₆H₄). Найдено, %: N 10.17; S 11.58. C₁₂H₁₀ClFN₂S. Вычислено, %: N 10.42; S 11.93.

Амины 6а-г, 7а-д. Амины **6а-е, г, 7б** получены нагреванием в автоклаве при 110-120°C в течение 4-5 ч раствора 0.01 моля соответствующего 4-

хлорпроизводного **5a-d** в 30 мл диоксана с 5-кратным количеством амина (диэтиламин, *трет*-бутиламин) или с 10 мл насыщенного водного раствора амина в воде (аммиак, метиламин, диметиламин). После охлаждения остаток выпаривают досуха, обрабатывают небольшим избытком 10% раствора NaHCO₃, экстрагируют дихлорэтаном (50 мл, сушат Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. После кристаллизации растиранием с гексаном перекристаллизовывают из спирта.

Амины 6f, 7a,c,d получают совместным нагреванием эквимольных количеств 4-хлорпроизводных **5a,c,e** с соответствующими анилинами на бане Вуда при 120-130°C в течение 1.5-2 ч, после чего охлажденный плав размельчают, обрабатывают избытком раствора бикарбоната натрия, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Пикраты 6 f,g. Растворы 1 ммоль соответствующих оснований и 0.23 г (1 ммоль) пикриновой кислоты в 7 мл абсолютного спирта кипятят 10 мин, фильтруют и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают небольшим количеством спирта и сушат.

4-Диметиламино-5-метил-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанилпиримидин (6 a). Выход 72.3%, т. пл. 103-105°C, R_f 0.67 (этанол-дихлорэтан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.05 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.23 (с, 3H, CH₃); 2.88 (т, 2H, CH₂Ar, J = 7.5); 3.03 (т, 2H, SCH₂, J = 7.2); 3.06 (с, 6H, NCH₃); 7.43 (м, 2H, H (2), H(6), C₆H₄); 7.76 (с, 1H, N=CH); 8.11 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄). Найдено, %: N 16.56; S 10.05. C₁₆H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: N 16.85; S 9.65.

5-Метил-4-метиламино-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанилпиримидин (6 b). Выход 79.7%, т. пл. 115-117°C, R_f 0.63 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.93 (д, 3H, CH₃, ⁴J = 1.0); 2.05 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.86 (д, 3H, NCH₃, ³J = 4.6); 2.88 (м, 2H, CH₂Ar); 3.03 (т, 2H, SCH₂, ³J = 7.1); 6.54 (к, 1H, NH, ³J = 4.6); 7.43 (м, 2H, C₆H₄), 7.59 (к, 1H, =CH, ⁴J = 1.0); 8.11 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: N 17.35; S 9.85. C₁₅H₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: N 17.60; S 10.07.

4-Диэтиламино-5-метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанилпиримидин (6 c). Выход 67.8%, т. пл. 104-106°C, R_f 0.42 (этанол-дихлорэтан, 1:4). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.18 (т, 6H, CH₃, NEt₂, ³J = 7.0); 2.22 (д, 3H, =CHN, ⁴J = 0.8); 3.49 (к, 4H, CH₂, NEt₂, ³J = 7.0); 3.93 (с, 3H, OCH₃); 4.28 (с, 2H, CH₂); 7.15 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J = 8.7); 7.62 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J = 8.7, ⁴J = 2.3); 7.78 (к, 1H, =CHN); 7.83 (д, 1H, H(2), C₆H₃, ⁴J = 2.3). Найдено, %: N 15.21; S 8.45. C₁₇H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: N 15.46; S 8.85.

4-Амино-5-метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанилпиримидин (6d). Выход 53.4%, т. пл. 149-151°C, R_f 0.49 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3450, 3300, 3165 (NH₂ ассоц.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.96 (с, 3H, CH₃); 3.92 (с, 3H, OCH₃); 4.25 (с, 2H, SCH₂); 6.47 (ш, 2H, NH₂); 7.14 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J = 8.6); 7.64 (д.д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J = 8.6, ⁴J

=2.3); 7.70 (с, 1H, =CH); 7.86 (д, 1H, H(2), C₆H₃, ⁴J =2.3). Найдено, %: N 17.90; S 10.20. C₁₃H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: N 18.29; S 10.47.

5-Метил-4-метиламино-2-(4-метиламино-3-нитробензил)сульфанилпиримидин (6 е). Выход 74.2%, т. пл. 154-155°C, R_f 0.33 (этанол-дихлорэтан, 1:4). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.94 (д, 3H, CH₃, ⁴J=0.9); 2.94 (д, 3H, NCH₃, J=4.6); 3.00 (д, 3H, NCH₃, J=5.0); 4.22 (с, 2H, CH₂); 6.61 (к, 1H, NH, J=4.6); 6.84 (д, 1H, H-5, C₆H₃, J=8.8); 7.55 (д,д., H-6, C₆H₃, J=8.8, J=2.2); 7.62 (к, 1H, NH, J=5.0); 8.13 (д, 1H, H-2, C₆H₃, J=2.2). Масс-спектр (ЭУ, 70 ЭВ), m/z (I_{отн}, %): 319 [M]⁺ (100), 165 [(4NHMe-3-NO₂-C₆H₃)CH₂]⁺ (95). Найдено, %: N 21.68; S 9.83. C₁₄H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: N 21.93; S 10.04.

Пикрат 5-метил-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанил-4-N-фениламинопиримидина (6 ф). Выход 65.7%, т. пл. 129-130°C (этанол), R_f 0.50 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3380 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.82-1.93 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.24 и 2.25 (д, 3H, CH₃, ⁴J = 0.9); 2.62 и 2.75 (м, 2H, CH₂Ar); 3.04 и 3.10 (т, 2H, SCH₂, ³J = 7.2); 7.19-7.28 (м, 2.5 H), 7.36-7.43 (м, 2.5 H), 7.48-7.57 (м, 2.5 H) и 7.85 (м, 0.5H, C₆H₅, C₆H₄ и =CH); 8.05-8.12 (м, 2H, C₆H₄); 8.57 (с, 2H, C₆H₂); 9.91 и 9.99 (ш, 1H, NH); сигнал OH группы сильно уширен. Найдено, %: N 15.90; S 5.54. C₂₆H₂₃N₇O₉S. Вычислено, %: N 16.08; S 5.26.

Пикрат 4-(трет-бутиламино)-5-метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанилпиримидина (6 г): Выход 62.2%, т. пл. 164-165°C, R_f 0.31 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3380 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.48 (с, 9H, CH₃, трет-Бу); 2.11 (д, 3H, CH₃, ⁴J =0.9); 3.96 (с, 3H, OCH₃); 4.54 (с, 2H, CH₂); 7.24 (ш, 1H, NH); 7.26 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J =8.7); 7.66 (д,д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J =8.7, ⁴J = 2.3); 7.89 (д, 1H, H(2), C₆H₃, ⁴J =2.3); 7.95 (к, 1H, =CHN, ⁴J =0.9); 8.56 (с, 2H, =CH пикрат); сигнал OH группы сильно уширен. Найдено, %: N 16.35; S 5.18. C₂₃H₂₅N₇O₁₀S. Вычислено, %: N 16.57; S 5.42.

6-Метил-2-[3-(4-нитрофенил)пропил]сульфанил-4-N-(4-толил)аминопиримидин (7 а). Выход 63.8%, т. пл. 198-199°C, R_f 0.73 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹, 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.00 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.31 (с, 3H, CH₃); 2.37 (с, 3H, CH₃); 2.79 (т, 2H, CH₂Ar, ³J = 7.2); 3.19 (т, 2H, SCH₂, ³J =7.2); 6.58 (с, 1H, 5-H); 7.18 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄CH₃); 7.37 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄NO₂); 7.47 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄CH₃); 8.09 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄NO₂); 10.98 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 14.41; S 8.33. C₂₁H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 14.20; S 8.13.

4-Диметиламино-6-метил-2-(4-метокси-3-нитробензил)сульфанилпиримидин (7 б): Выход 68.4%, т. пл. 135-137°C, R_f 0.77 (этанол-дихлорэтан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, CH₃); 3.07 (с, 6H, NCH₃); 3.93 (с, 3H, OCH₃); 4.27 (с, 2H, CH₂); 6.08 (уш., 1H, 5-H); 7.15 (д, 1H, H(5), C₆H₃, ³J =8.7); 7.63 (д,д., 1H, H(6), C₆H₃, ³J =8.7, ⁴J =2.3); 7.89 (д, 1H,

H(2), C₆H₃, ⁴J =2.3). Найдено, %: N 14.73; S 9.36. C₁₅H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: N 16.75; S 9.59.

4-N-(3,5-Диметилфенил)амино-6-метил-2-(4-фторбензил)сульфанилпиримидин (7 c): Выход 76.4%, т. пл. 189-191°C, R_f 0.59 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.20 (с, 6H, C₆H₃-C₆H₃); 2.32 (с, 3H, CH₃); 4.44 (с, 2H, CH₂); 6.51 (с, 1H, 5-H); 6.77 (т, 1H, H(4), C₆H₃, ⁴J =1.2); 7.08 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄F); 7.23 (д, 2H, H(2), H(6), C₆H₃, ⁴J =1.2); 7.37 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄F); 10.48 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 11.62; S 8.89. C₂₀H₂₀FN₃S. Вычислено, %: N 11.89; S 9.07.

6-Метил-4-N-(4-метоксифенил)амино-2-(4-фторбензил)сульфанилпиримидин (7 d): Выход 78.3%, т. пл. 218-220°C, R_f 0.54 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3270 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.38 (с, 3H, CH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.36 (с, 2H, CH₂); 6.50 (ш, 1H, 5-H); 6.86 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄OCH₃); 6.95 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄F); 7.29 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄F); 7.43 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₄OCH₃); 10.59 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 11.64; S 9.38. C₁₉H₁₈FN₃OS. Вычислено, %: N 11.82; S 9.02.

Автор выражает благодарность Р.В. Пароникян за проведение микробиологических испытаний.

2,4,5- ԵՎ 2,4,6-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՆՈՐ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Իրականացվել է հակառուցքային պրեպարատ Bayer DG 428 ածանցյալներ հանդիսացող 2,4,5- և 2,4,6-եռտեղակալված նոր պիրիմիդինների սինթեզ: 2-թիո-5- և 6-մեթիլուրացիլները նիտրոֆենիլալկիլիալոզենիդներով ակիլացնելիս ստացվել են համապատասխան 2-արիլթիո-4-օրսո-5- և 6-մեթիլպիրիմիդիններ, որոնք ֆոսֆորի օքսիբլորիդի ազդեցությամբ վերածվել են 4-հալոզենածանցյալների և ապա նպատակային 4-ամինոտեղակալված պիրիմիդինների: Ուսումնասիրվել է որոշ սինթեզված միացությունների հակաբակտերիալ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF NEW 2,4,5 AND 2,4,6-SUBSTITUTED PYRIMIDINES

A. A. HARUTYUNYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

E – mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Synthesis of the new 2,4,5- and 2,4,6-substituted pyrimidines known antitumor compound Bayer 428 analogs has been realized. By alkylation of 2-thio-5- and 6-methyl uracils with 3-(4-nitrophenyl)propyl bromide, 4-methoxy-3-nitro-benzylchloride and 4-fluorobenzyl chloride, corresponding 2-aralkylthiosubstituted 5- and 6-methyl uracils have been obtained. At chlorination by POCl₃ and subsequent amination with ammonia, aliphatic amines and anilines, some new 4-aminosubstituted analogs of Bayer 428

cytotoxic pyrimidine have been synthesized. The structures of the new 2,4,5- and 2,4,6-trisubstituted pyrimidines were established by IR, NMR and elemental analysis. Some compounds in this series have been screened for their antibacterial activity and displayed weak activity against *St.aureus* and *E.coli*. in vitro.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Westphal K, Bierling R.* //Naturwiss., 1959, v. 46, p. 230. Chem. Abstr., 1959, 53, 16383g.
- [2] Brit.Pat.810.846. Chem. Abstr., 1960, 54, 2378d.
- [3] *Konstantinova B., Chevremont-Comhaire S.* /Histochim. Cytochim. Lipides, Simp. Int. Histol. 5th, Sophia 1963, 537. Chem. Abstr., 1968, 68, 57700m.
- [4] *Humke W., Reinemann I.* //Chemotherapia, 1967, v. 12, 15, p. 306. Chem. Abstr., 1968, 68, 47397d.
- [5] *Truhaut R., Riou G.* //Pathol.Biol.Semaine Hop. II, 1963, p.469. Chem. Abstr., 1963, 59, 14473h.
- [6] *Koppel H.C., Springer R.H., Robins R.K., Cheng C.C.* //J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 181.
- [7] *Арутюнян А.А., Буннятян Ж.М., Бадеян В.В.* /Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. 14-16 мая, Республика Узбекистан, Ташкент, 2008, с. 529.
- [8] *Narutyunyan A.* //GeoHet-2011. 2nd International Conference on Organic Chemistry. Sept.25-27, Tbilisi, Georgia, 2011, p. 95.
- [9] *Веровский В.Н., Дегтярев И.А., Сухова Н.М., Бузуков А.А., Леонова Е.Ю., Татарская Н.К.* //Хим.-фарм.ж., 1990, т. 24, 19, с. 20.
- [10] US Patent 6043248 (Дата опубликования 03/28/2000)
- [11] *Sunduru N., Nishi N., Palne S., Chauhan P.M., Gupta S.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, №16, p. 2473.
- [12] *Bartkowiak G., Wyrzykiewicz E., Schroeder G., Walkowiak A., Szponar A., Pawlak I.* // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements, 2010, v. 185, 17, p. 1429.
- [13] *Zhang C.J., Han W.Y., Gao M.X., Xu F.F., Zhang Z.T.* // J. Het. Chem., 2011, v. 48, №5, p. 1073.
- [14] *Mahmoud M.R., El-Ziaty A.K., Ismail M.F., Shiba S.A.* // Eur. J. Chem., 2011, v. 2, №3, p. 347.
- [15] *Maddila S., Jonnalagadda S.B.* // Arch. Pharm., 2012, v. 345, №2, p. 163.
- [16] *Short L.N., Thompson H. W.* //J. Chem.Soc., 1952, 11, p. 168.
- [17] Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США.М., Медицина, 1977, с. 102.
- [18] *Островская В.М., Каширина Н.Е.* /В кн. "Методы получения химических реактивов и препаратов". М., ИРЕА, 1973, вып. 25, с. 123.
- [19] *Quelet R.* // Compt. Rend., 1933, v. 196, p. 1411.