

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-[2-(4-МЕТАЛЛИЛ-5-СУЛЬФАНИЛ-,
5-[2-(4-ФЕНИЛ-5-(S-АРИЛМЕТИЛ)СУЛЬФАНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ-
И 2-(1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)]ПРОПИЛПИРИМИДИНОВ**

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 10 IV 2014

Этерификацией 2-метил-3-(6-метил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидропиримидин-5-ил)пропановой кислоты этиловым спиртом и последующим взаимодействием полученного этилового эфира с гидразингидратом синтезирован гидразид 2,4,6-тризамещенной пиримидин-5-(2-метил)пропановой кислоты. Взаимодействием последнего с фенил- и металлизотиоцианатами получены соответствующие N-1-ацилированные тиосемикарбазиды, которые (в случае металлизотиоцианата) кипячением с водным КОН зациклизованы в 4-метил-2-фенил-5-[2-(4-фенил(металлил)-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидиноны. Взаимодействием замещенного 5-[2-(4-фенил-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидина с бензилхлоридами получены соответствующие продукты S-алкилирования, а гидразида 2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановой кислоты с триэтилортоформиадом – соответствующий пиримидин-1,3,4-оксадиазол.

Библ. ссылок 14.

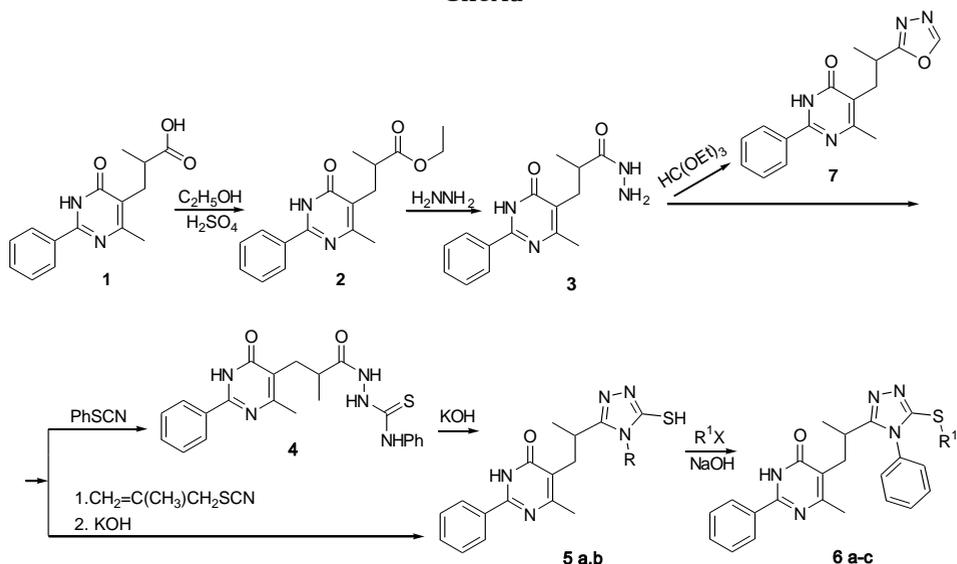
Концепция молекулы-гибрида, то есть химического соединения с двумя или более структурно-функциональными доменами, проявляющими свойства различных фармакофоров, оказалась полезной в современном дизайне противоопухолевых, антибактериальных и ряда других препаратов [1,2]. Поскольку пиримидины имеют важное биомедицинское значение [3], в последние годы на основе предварительного скрининга *in silico* проводятся интенсивные исследования по синтезу и изу-

чению гибридов пиримидинов с рядом гетероциклических систем — бензотиазолами [4], бензимидазолами [5], хромоном и индолом [6,7].

Исходя из вышеизложенного и в продолжение исследований по синтезу биологически активных пиримидинов [8-13] нами синтезированы 4-метил-2-фенил-5-[2-(4-фенил(металлил)-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, их некоторые S-алкилированные производные, а также конъюгат пиримидина и 1,3,4-оксадиазола с целью дальнейшего исследования их биологической активности.

Из возможных подходов к синтезу целевых пиримидинил-1,2,4-триазолов наиболее удобным представляется использование в качестве исходного соединения замещенной пиримидинил-5-пропановой кислоты, на которой конструируется циклическая система 1,2,4-триазола. В связи с этим нами использован подход, предполагающий на заключительной стадии внутримолекулярную циклизацию в щелочных условиях предварительно синтезированных N-1-ацилированных тиосемикарбазидов. Последние, в свою очередь, получены взаимодействием гидразида замещенной пиримидинил-5-пропановой кислоты с рядом изотиоцианатов. Указанные синтезы представлены на схеме.

Схема



R = Ph (a), $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ (b) (5)

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (a), $2'\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (b), $3'\text{-NO}_2\text{-4'-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$ (c) (6)

Этерификацией соединения 1 [14] этанолом в присутствии H_2SO_4 получен соответствующий этиловый эфир 2, который взаимодействием с гидразингидратом в этилцеллозольве переведен в гидразида 3. Следует отметить, что после многочасового кипячения эфира 2 с гидразингидратом в этаноле исходный эфир был выделен обратно.

Нагреванием гидразида **3** с фенилизотиоцианатом в изобутаноле получен тиосемикарбазид **4**, который в водном растворе КОН циклизуется в целевой триазолилпиримидин **5 а**. Аналогичная реакция с метализотиоцианатом проведена без предварительного выделения промежуточного замещенного тиосемикарбазида, который сразу циклизуется с образованием **5 б**. Взаимодействием триазолилпиримидина **5 а** с бензилхлоридами в водно-спиртовой среде в присутствии NaOH получены производные **6 а-с**. Гидразид **3** кипячением с триэтилортоформиатом переведен в замещенный пиримидин — 1,3,4-оксадиазол **7**.

Соединения **2-7** получены в виде рацемических смесей изомеров.

Чистота синтезированных соединений определена с помощью ТСХ, а строение — данными элементного анализа и ЯМР ^1H спектроскопией.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО/ССl₄ : 1/3, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках марки "Silufol UV-254" в системе этанол — дихлорэтан (1:10), проявитель — пары йода.

Синтез этилового эфира 2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановой кислоты (2). Смесь 2.72 г (0.01 моля) кислоты **1** и 2 капль H₂SO₄ в 50 мл абсолютного спирта кипятят 12 ч с обратным холодильником и отгоняют досуха. Остаток нейтрализуют холодным 5% водным раствором NaHCO₃, выпавший продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.80 г (93.3%), т.пл. 141-143°C (этанол), R_f 0.77. Найдено, %: N 9.56. C₁₇H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: N 9.33. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1728 (CO), 1632 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.10 (д, 3H, J = 6.7, CH₃CH), 1.11 (т, 3H, J = 7.1, CH₃CH₂), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.58 (дд., J = 12.8, J = 6.9, CH-N¹³CCH₃), 2.74 (дд., J = 12.8, J = 7.6, CH-H²CCH₃), 2.74-2.88 (м, 1H, CHCH₃), 3.93-4.09 (м, 2H, OCH₂), 7.47-7.58 (м, 3H) и 8.06-8.11 (м, 2H, Ph), 12.52 (ш, 1H, NH).

Синтез 2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропангидразида (3). К раствору 3.0 г (0.01 моля) этилового эфира **2** в 30 мл этилцеллозольва добавляют 3.0 мл гидразингидрата и раствор кипятят 12 ч с обратным холодильником, Раствор упаривают досуха, к остатку добавляют 10 мл 5% раствора NaHCO₃, встряхивают в течение 20 мин, фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 2,50 г (87.4%), т.пл. > 330°C (этилцеллозольв), R_f 0.29. Найдено, %: N19.30. C₁₅H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: N 19.57. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3265 (NH, NH₂), 1652 (CO), 1616 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.10 (д, 3H, J = 6.5, CH₃CH), 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.51-2.68 (м, 3H, CHCH₂), 3.9(ш, 2H, NH₂), 7.39-7.49 (м, 3H) и 8.13-8.18 (м, 2H, Ph), 8.76 (уш.с, NH, NH₂), 12.41 (ш, 1H, NH).

Синтез 1-[2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропаноил]-4-фенилтиосемикарбазида (4). Суспензию 3.5 г (0.012 моля) гидразида **3** и 1.78 г (0.013 моля) фенилизотиоцианата в 30 мл изобутилового спирта кипятят 6 ч с обратным холодильником, причем уже через 3 ч образуется прозрачный раствор. Отгоняют досуха, остаток кристаллизуют эфиром и фильтруют. Выход 4.75 г (94.8%), т.пл. 202-203°C (этилцеллозольв), R_f 0.79. Найдено, %: N 16.43. $C_{22}H_{23}N_5O_2S$. Вычислено, %: N 16.61. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3179 (NH), 1694 (CO), 1649 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.19 (д, 3H, $J = 6.5$, $\underline{CH_3}CH$), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.57-2.86 (м, 3H, $CHCH_2$), 7.06 (м, 1H), 7.24 (м, 2H), 7.40-7.50 (м, 3H), 7.57 (м, 2H) и 8.14 (м, 2H, Ph), 9.30, 9.34, 9.75 и 12.45 (все ш, по 1H, NH, OH).

Синтез 4-метил-2-фенил-5-[2-(4-фенил-5-сульфанил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидинона (5 а). Смесь 4.21 г (0.01 моля) тиосемикарбазида **4** и 1.12 г (0.012 моля) КОН в 30 мл воды кипятят 4 ч с обратным холодильником. Охлажденный раствор подкисляют АсОН до pH5, выпавший продукт фильтруют и сушат. Выход 3.8 г (74.3%). т.пл. 217-219°C (этилцеллозольв), R_f 0.58. Найдено, %: N 17.60. $C_{22}H_{21}N_5OS$. Вычислено, %: N 17.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (CO), 1643 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.24 (д, 3H, $J = 7.0$, $\underline{CH_3}CH$), 2.02 (с, 3H, CH_3), 2.66 (м, 2H, CH_2), 3.03 (м, 1H, $\underline{CH}CH_3$), 7.21, 7.37-7.60 и 8.07 (м, 2H, 6H и 2H, Ph), 12.51 и 13.74 (оба ш, по 1H, NH, SH).

Синтез 4-метил-5-{2-[4-метилаллил]-5-сульфанил-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пропил-2-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (5 б). Суспензию 3.5 г (0.012 моля) гидразида **3** и 1.29 г (0.013 моля) 2-изотиоцианатопроеп-1-ена в 30 мл изобутилового спирта кипятят 6 ч с обратным холодильником, отгоняют досуха, к остатку добавляют 1.34 г (0.024 моля) КОН в 30 мл воды и кипятят 4 ч с обратным холодильником. После охлаждения раствор фильтруют от нерастворимых примесей и подкисляют АсОН до pH 5. Выпавший продукт фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 2.6 г (68.3%), т.пл. 262-264°C (этанол). R_f 0.78. Найдено, %: N 18.13. $C_{20}H_{23}N_5OS$. Вычислено, %: N 18.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (CO), 1600 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.22 (д, 3H, $J = 6.9$, $\underline{CH_3}CH$), 1.70 (уш.с, 3H, $\underline{CH_3}CCH_2$), 2.27 (с, 3H, 4- CH_3), 2.66 (дд, 1H, $J = 13.3$, $J = 8.1$, $CH-\underline{H}^1CCH_3$), 2.82 (дд, 1H, $J = 13.3$, $J = 6.0$, $CH-\underline{H}^2CCH_3$), 3.15-3.27 (м, 1H, $\underline{CH}CH_3$), 4.26 (уш.с, 1H, =CH- \underline{H}^1), 4.57 (уш.д, $J = 16.8$, NCH_2), 4.65 (уш.д, $J = 16.8$, NCH_2), 4.78 (уш.с, 1H, =CH- \underline{H}^2), 7.46-7.59 (м, 3H) и 8.05-8.11 (м, 2H, Ph), 12.70 (ш, 1H, NH), 13.63 (уш.с, 1H, SH).

S-Алкилирование производных ба-с. Общая методика. К раствору 0.40 г (0.001 моля) пиримидина **5 а** и 0.08 г (0.002 моля) NaOH в 10 мл воды и 3 мл спирта добавляют 0.0011 моля соответствующего бензилгалогенида, и смесь кипятят с обратным холодильником 12 ч, отгоняют досуха, приливают 20 мл воды, водный слой промывают 5 мл гексана и подкисляют

АСОН до pH 5. Выпавший продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

5-[2-(5-Бензил)сульфанил-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропил]-4-метил-2-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (6 а). Выход 0.32 г (64.8%), т.пл. 164-166°C, R_f 0.74. Найдено, %: N 14.35. $C_{29}H_{27}N_5OS$. Вычислено, %: N 14.19. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1631 (CO), 1600 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γ : 1.36 (д, 3H, $J = 7.0$, $\underline{CH_3}CH$), 2.06 (с, 3H, 4- CH_3), 2.76 (д, 2H, $J = 7.2$, $\underline{CH_2}CH$), 3.10-3.22 (м, 1H, $\underline{CH}CH_3$), 4.29 (с, 2H, SCH_2), 6.82-6.92 (м, 2H), 7.12-7.36 (м, 7H), 7.39-7.51 (м, 4H) и 8.12-8.17 (м, 2H, Ph), 12.30 (уш.с, 1H, NH).

4-Метил-2-фенил-5-[2-[4-фенил-5-(2-хлорбензил)сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (6 б). Выход 0.35 г (66.3%), т.пл. 186-188°C, R_f 0.64. Найдено, %: N 13.43. $C_{29}H_{26}ClN_5OS$. Вычислено, %: N 13.26. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (CO), 1600 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γ : 1.36 (д, 3H, $J = 7.0$, $\underline{CH_3}CH$), 2.08 (с, 3H, 4- CH_3), 2.71-2.83 (м, 2H, $\underline{CH_2}CH$), 3.18 (ск, 1H, $J = 7.0$, $\underline{CH}CH_3$), 4.40 (с, 2H, SCH_2), 6.82-6.94 (м, 2H), 7.14-7.20 (м, 2H), 7.24-7.34 (м, 3H), 7.38-7.51 (м, 5H) и 8.11-8.17 (м, 2H, Ph), 12.31 (уш.с, 1H, NH).

5-[2-[5-(4-Метокси-3-нитробензил)сульфанил-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропил]-4-метил-2-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (6с). Выход 0.40 г (70.4%), т.пл. 178-180°C, R_f 0.55. Найдено, %: N 14.50. $C_{30}H_{28}N_6O_4S$. Вычислено, %: N 14.78. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (CO), 1620 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γ : 1.36 (д, 3H, $J = 7.1$, $\underline{CH_3}CH$), 2.03 (с, 3H, 4- CH_3), 2.75 (д, 2H, $J = 7.1$, $\underline{CH_2}CH$), 3.18 (уш.ск, 1H, $J = 7.1$, $\underline{CH}CH_3$), 3.92 (с, 3H OCH_3), 4.32 (с, 2H, SCH_2), 6.88-7.00 (м, 2H, H-Ar), 7.13 (д, 1H, $J = 8.7$, H-5, C_6H_3), 7.28-7.38 (м, 2H, H-Ar), 7.40-7.49 (м, 4H, H-Ar), 7.56 (дд, 1H, $J = 8.7$, $J = 2.2$, H-6, C_6H_3), 7.74 (д, 1H, $J = 2.2$, H-2, C_6H_3), 8.10-8.14 (м, 2H, H-Ar), 12.32 (ш, 1H, NH).

Синтез 4-метил-5-[2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (7). Суспензию 3.5 г (0.012 моля) гидразиды **3** в 30 мл триэтилортоформиата кипятят 8 ч до получения прозрачного раствора. Раствор упаривают наполовину и оставляют на холоду. Выпавший продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.6 г (73.1%), т.пл. 194-196°C, R_f 0.65. Найдено, %: N 18.58. $C_{16}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: N 18.91. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1728 (CO), 1632 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γ : 1.36 (д, 3H, $J = 7.0$, $\underline{CH_3}CH$), 2.20 (с, 3H, 4- CH_3), 2.82 (дд, 1H, $J = 13.4$, $J = 7.1$, $CH-\underline{H}^1CCH_3$), 2.88 (дд, 1H, $J = 13.4$, $J = 7.8$, $CH-\underline{H}^2CCH_3$), 3.44-3.56 (м, 1H, CH), 7.46-7.58 (м, 3H) и 8.05-8.11 (м, 2H, Ph), 9.11 (с, 1H, $CH=N$), 12.63 (уш.с, 1H, NH).

ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 5-[2-(4-ՄԵԹ-ԱԻԼ- 5-ՍՈՒԼՖԱՆԻԼ-, 5-[2-(4-ՖԵՆԻԼ-5-(Տ-ԱՐԻԼՄԵԹԻԼ)-ՍՈՒԼՖԱՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԻԼ- ԵՎ 2-(1,3,4-ՕՔՍԱԴԻԱԶՈՒ-2-ԻԼ)]ՊՐՈՊԻԼ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

(RS)-2-Մեթիլ-3-(6-մեթիլ-4-օքսո-2-ֆենիլ-3,4-դիհիդրոպիրիմիդին-5-իլ)պրոպանաթիթի էթիլ սպիրտով էսթերացման և հետագա հիդրազինհիդրատի հետ փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել է 2,4,6-եռտեղակալված պիրիմիդին-5-(2-մեթիլ)պրոպանաթիթի հիդրազիդ: Վերջինս փոխազդելով ֆենիլ- և մեթալիլիզոթիոցիանատների հետ բերել է համապատասխան N-1-ացիլված թիոսեմիկարբազիդների, որոնք (մեթալիլ-ածանցյալի դեպքում առանց անջատման) եռացնելով ջրային KOH-ով ցիկլվում են 4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5-[2-(4-R-5-սուլֆանիլ-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-իլ)պրոպիլ]-1,6-դիհիդրո-6-պիրիմիդինոնների: Սինթեզված տրիազոլների 4-ֆենիլածանցյալը հետագայում ծծմբի ատոմի մոտ ակիլվել է բենզիլքլորիդներով: Վերոհիշյալ հիդրազիդը, փոխազդելով տրիէթիլօրթոֆորմատի հետ, բերել է տեղակալված պիրիմիդին-1,3,4-օքսադիազոլի:

SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 5-[2-(4-METHYLALLYL-5-SULFANYL, 5-[2-(4-PHENYL-5-(S-ARYLMETHYL)-SULFANYL-1,2,4-TRIAZOL-3-YL AND 2-(1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)]PROPYLPYRIMIDINES

A. A. HARUTYUNYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

By the esterification of the 2-methyl-3-(6-methyl-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)propanoic acid with ethanol and subsequent interaction with hydrazine hydrate corresponding pyrimidine acid hydrazide was synthesized. The reaction of the above hydrazide with phenyl- and methylallylthiocyanates led to the corresponding N-1-acylthiosemicarbazides which (in the case of methyllyl derivative without isolation) in turn, cyclazed by boiling in aqueous KOH with formation of the 4-methyl-2-phenyl-5-[2-(4-phenyl(methyllyl)-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propyl]-1,6-dihydro-6-pyrimidinones. 4-Phenyl derivative of the synthesized triazole was then alkylated at 5-thiol group by benzylchlorides. By the reaction of aforementioned hydrazide with triethyl orthoformate corresponding pyrimidine-1,3,4-oxadiazole conjugate was synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kluczyk A., Kiyota T., Lazar C., Popek T., Roman G., Konishi Y. // Med. Chem., 2006, v. 2, №2, p. 175.
- [2] Meunier B. // Acc. Chem. Res., 2008, v. 41, №1, p. 69.
- [3] Gupta J.K., Chaudhary A., Dudhe R., Varuna K., Sharma P.K., Verma P.K. // Int. J. Pharm. Sci. Res., 2010, v. 1, №5, p. 34.
- [4] Fan X., Wang Y., He Y., Zhang X., Wang J. // Tetrahedron Lett., 2010, v. 51, p. 3493.

- [5] *Abdel-Mohsen H.T, Ragab F.A, Ramla M.M., El Diwani H.I.* // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, №6, p. 2336.
- [6] *Singh P., Kaur M., Holzer W.* // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, №11, p. 4968.
- [7] *Mohamed M.S., Awad S.M., Ahmed N.M.* // J. Appl. Pharm. Sci., 2011, v. 1, №5, p. 76.
- [8] *Арутюнян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №3, с. 317.
- [9] *Арутюнян А.А., Мамян С.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №6, с. 19.
- [10] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2013, т. 49, №12, с. 1773.
- [11] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2014, т. 50, №1, с. 60.
- [12] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2014, т. 50, №1, с. 100.
- [13] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2014, т. 50, №1, с. 152.
- [14] *Арутюнян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №2, с. 257.