

**АНАЛОГИ АЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОЗИДОВ - КАРБОКСИ-,
КАРБОКСИАЛКИЛ- И АЛКИЛСУЛЬФАНИЛПРОИЗВОДНЫЕ
1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ**

А. А. АРУТЮНЯН

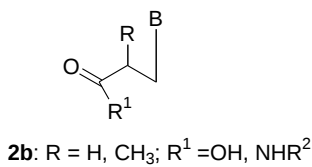
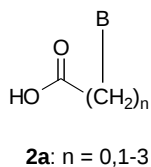
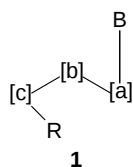
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 21 XII 2015

Синтезированы замещенные 5-пиримидинилкарбоновые, уксусные и пропановые кислоты, а также алкилсульфанилэтилпроизводные 6-метилурацила и пиридо[1,2-а]пиримидина. Установлено, что замещенные 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилпропановые кислоты с 5-метил-2-пиридином и пара-толуидином реагируют по-разному, образуя замещенные 5-метил-2-пиридилпропанамиды и 2-(4-толуидино)-5-пиримидинилпропановые кислоты, соответственно.

Библ. ссылок 10.

Известно, что химически модифицированные природные основания нуклеиновых кислот и их нуклеозиды проявляют свойства антиметаболитов нуклеинового обмена и оказывают токсическое действие на клетки опухолей, простейших, бактерий, грибов, а ациклические нуклеозиды и их аналоги широко представлены в качестве наиболее перспективных препаратов с противовирусным действием [1,2]. Последние рассматриваются как антиметаболиты второго поколения, в которых остатки природных фураноз замещены гидроксильными, гидроксиметильными и фосфонометоксигруппами, как, например, в таких противовирусных препаратах, как ацикловир, ганцикловир, пенцикловир, цидофовир и др., схематично представленных в виде общей формулы 1.



1, 2a,b: B = пурины, пиримидины

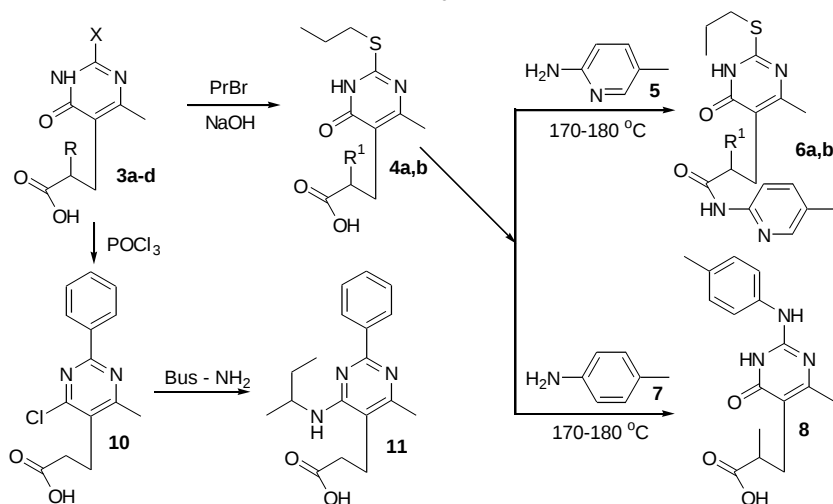
1: [a] = O, CH₂; [b] = O, CH₂, CHOH, CHCH₂OH; [c] = O, CH₂, CHOH, C(CH₂OH)OCH₂P(=O)(OH)₂
 $R = H, CH_2OH, CH_2P(=O)(OH)_2$

Очевидно, что алкильные и эфирные группы в ациклических нуклеозидах эффективно имитируют остаток рибофураноз и оказывают противовирусный эффект путем блокировки репликации вирусов, в связи с чем высказаны предположения о связи противовирусной активности названных нуклеозидов с межатомными расстояниями между гидроксильной группой в алкильной цепи их аналогов и атомами N¹ и N⁹ пиримидинов и пуринов, соответственно [3].

Можно предположить, что замещенные пиримидинил-5-карбоновые кислоты (в том числе с карбоксильной группой в боковой цепи) могут рассматриваться как новый тип ациклических С-нуклеозидов, в которых вместо атомов кислорода в различных положениях алкильной цепи имеются карбонильные группы (схематические формулы **2a** и **2b**).

В качестве ациклических нуклеозидов могут выступать также производные с тиоэфирными группами, некоторые из которых нами были описаны ранее [4]. Исходя из вышеизложенного в качестве возможных ациклических нуклеозидов нами были синтезированы замещенные пиримидинил-5-карбоновые кислоты по схемам 1-3.

Схема 1



3a-d: X = SH, R = H (a), X = SH, R = Me (b), X = Ph, R = H (c), X = Ph, R = Me (d)

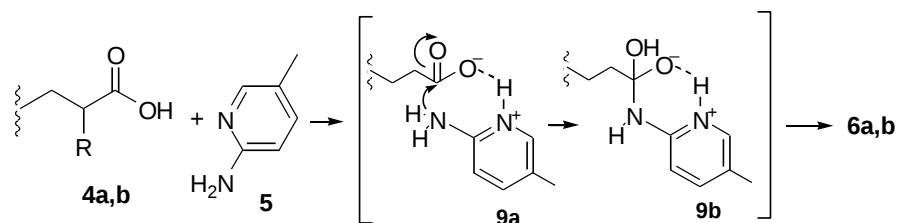
4a,b; 6a,b: R¹ = H (a), Me (b)

Алкилированием замещенных 2-тиоксо-5-пиримидинилпропановых кислот **3a,b** бромистым пропилом в щелочной среде получены 2-пропилсульфанилпроизводные **4a,b**, которые при нагревании с 5-метил-2-пиридином **5** образуют пиридил-2-пропанамиды **6a,b**, а с *para*-толуидином (**7**) – 2-(4-толуидино)пиримидинил-5-пропановую кислоту **8**. Описываемая реакция заслуживает несколько более подробного рассмотрения, поскольку в идентичных экспериментальных условиях амины **5** и **7** ведут себя по-разному.

Ранее нами были получены амиды 2-фенилзамещенных пиримидинил-5-пропановых кислот взаимодействием соединений **3c,d** с 2-пиридином и *para*-толуидином в полифосфорной кислоте (ПФК) [5]. Отметим, что в кислотах **4a,b** имеются три электрофильных центра, по которым может иметь место атака аминогруппы: по положениям 2 и 4 пиримидинового кольца и карбоксильной группе. Взаимодействие кислот **4a,b** с 5-метил-2-пиридином **5** протекает хемоселективно по карбоксильной группе, приводя к образованию амидов **6a,b**, в то время как с *para*-толуидином образуется продукт нуклеофильного замещения пропилсульфанильной группы – соединение **8**.

Амидирование карбоновых кислот **4a,b** 5-метил-2-пиридином **5** представляется нам протекающим через промежуточные внутренние соли с **9a,b**, из которых далее получают соединения **6a,b** по схеме 2.

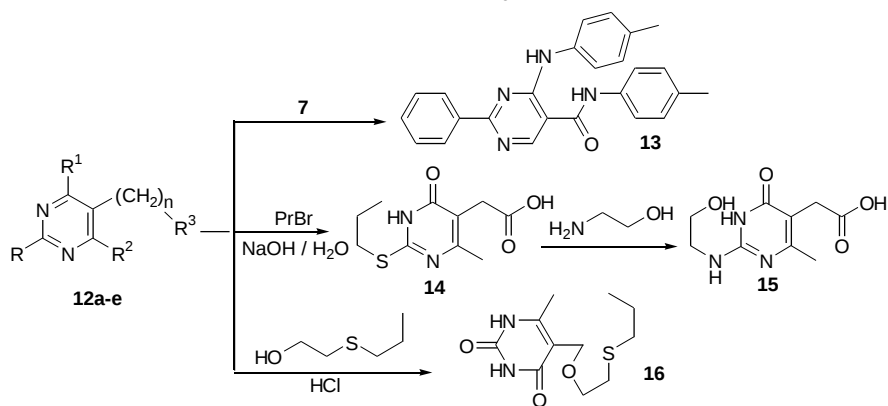
Схема 2



В случае же *para*-толуидина реализуется другое направление реакции, о котором упоминалось выше. Взаимодействием 4-хлорпиримидинил-5-пропановой кислоты **10** [6] с избытком *втор*-бутиламина получена только замещенная 4-*втор*-бутиламинопиримидинил-5-пропановая кислота **11**.

Нами синтезированы также новые производные замещенных пиримидинил-5-карбоновой и пиримидинил-5-уксусных кислот, представленные на схеме 3.

Схема 3



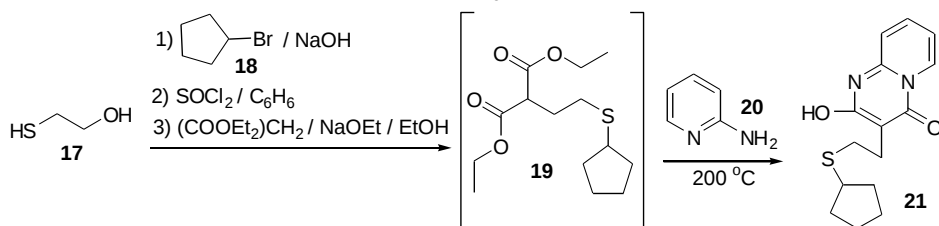
12a-e: R = Ph, R¹ = Cl, R² = H, R³ = COOH, n = 0 (**a**), R = CH₂Ph, R¹ = R² = OH, R³ = COOH, n = 1 (**b**), R = CH₂Ph, R¹ = R² = OH, R³ = COOBu, n = 1 (**c**), R = SH, R¹ = OH, R² = Me, R³ = COOH, n = 1 (**d**), R = R¹ = OH, R² = Me, R³ = OH, n = 1 (**e**).

Показано, что 2-фенил-4-хлор-5-пиримидинкарбоновая кислота **12a** [7] при кипячении с *para*-толуидином **7** в диоксане легко образует 4-метилфениламид 2-фенил-4-*n*-толуидинопиримидин-5-карбоновой кислоты **13**.

Нами синтезированы замещенная 5-пиримидинилуксусная кислота **12b** и ее бутиловый эфир **12c**, 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилуксусная кислота **14**, 2-(2-гидроксиэтиламино)-5-пиримидинилуксусная кислота **15** и замещенный 5-(2-пропилсульфанилэтоксиметил)-6-метилпиримидин **16**.

Осуществлен также синтез нового производного пиридо[1,2-а]пиримидина исходя из 2-сульфанил-1-этанола **17**, причем, ввиду крайне неприятного запаха промежуточных жидких продуктов, синтез целевого соединения проведен без их выделения и очистки по схеме 4.

Схема 4



Алкилированием тиола **17** 1-бромциклопентаном **18** получен 2-циклопентилсульфанил-1-этанол, который после хлорирования введен во взаимодействие с малоновым эфиром, после чего замещенный малоновый эфир **19** нагреванием с 2-пиридинамином **20** образует замещенный пиридо[1,2-а]пиримидин **21**.

Соединения с асимметрическим атомом углерода получены в виде рацематов.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии.

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, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках марки "Silufol UV-254" в системе этанол — дихлорэтан (1:10), проявитель — пары йода.

2-Пропилсульфанилпиримидинил-5-пропановые кислоты 4a,b. К раствору 0.01 моля 2-тиоксокислот **3a,b** в растворе 0.8 г (0.02 моля) NaOH в смеси 30 мл воды и 3 мл диоксана добавляют 1.35 г (0.011 моля) бромистого пропила, смесь кипятят 8 ч с обратным холодильником и оставляют на ночь. Раствор подкисляют АсОН до pH 6, оставляют на холоде, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из 60% диоксана.

3-(4-Метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (4a) получена взаимодействием кислоты **3a**. Выход 2.0 г (78.1%), т. пл. 164-166°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 51.27; Н 8.40; N 10.78; S 12.38. C₁₁H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 51.55; Н 8.29; N 10.93; S 12.51. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1694 (СО), 1642 (С=С-С=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д., Гц: 1.02 (т, 3H, J = 7.3, CH₂CH₃), 1.64-1.76 (м, 2H, CH₂CH₃), 2.25 (с, 3H, 4-CH₃), 2.30-2.37 (м, 2H, CH₂, CH₂CH₂CO), 2.56-2.63 (м, 2H, CH₂, CH₂CH₂CO), 3.05 (т, 2H, J = 7.1, SCH₂), 12.00 (2H, ш, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.0 (CH₃), 21.0, 21.0, 22.1, 31.3, 31.9, 39.2, 39.5, 39.8, 66.2, 95.6, 117.6, 156.9, 158.8, 162.4, 173.5 (СО).

2-Метил-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (4b) получена взаимодействием кислоты **3b**. Выход 2.1 г (76.6%), т. пл. 162-164°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 53.55; Н 6.84; N 10.52; S 11.70. C₁₂H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 53.71; Н 6.71; N 10.36; S 11.86. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1815, 1706 (СО), 1639 (С=С-С=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д., Гц: 1.03 (т, 3H, J = 7.3, CH₂CH₃), 1.09 (д, 3H, J = 6.6, CHCH₃), 1.64-1.77 (м, 2H, CH₂CH₃), 2.23 (с, 3H, 4-CH₃), 2.37-2.47 (м, 1H, CHCH₃), 2.59-2.70 (м, 2H, CH₂CH), 3.06 (т, 2H, J = 7.0, SCH₂), 11.97 (ш, 2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.0 (CH₃), 16.5 (CHCH₃), 21.2, 22.0, 29.2, 31.2, 37.3 (CH), 40.1, 116.8, 156.9, 159.3, 162.5, 176.7 (СО).

Общая методика получения 2-пиридиламидов 6a,b и 2-толуидинопроизводного 8. Смесь 0.01 моля 2-пропилсульфанилпропановых кислот **4a,b** и 0.011 моля 5-метил-2-пиридинамина **5** или пара-толуидина **7** нагревают на

бане Вуда 3 ч при 170-180°C, холодный плавл обрабатывают этанолом, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из ДМФА.

N1-(5-Метил-2-пиридил)-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропанамид (6a) получен из 2-пропилсульфанилпиримидина **4a**. Выход 2.4 г (68.6%), т. пл. 248-250°C (ДМФА), R_f 0.55. Найдено, %: С 58.75; Н 6.51; N 16.38; S 9.17. $C_{17}H_{22}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 58.94; Н 6.40; N 16.17; S 9.25. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3190 (NH), 1694 (CO), 1651 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.64-1.77 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.48-2.54 (м, 2H, CH_2), 2.65-2.71 (м, 2H, CH_2), 3.06 (т, 2H, $J = 7.2$, SCH_2), 7.45 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.4$, H-4, C_5H_3N), 8.00-8.10 (м, 2H, H-3,6, C_5H_3N), 10.17 (с, 1H, CH_2CONH), 12.14 (1H, ш.с, NH).

N1-(5-Метил-2-пиридил)-2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропанамид (6b) получен из 2-пропилсульфанилпиримидина **4b**. Выход 2.6 г (73.2%), т. пл. 230-232°C (ДМФА), R_f 0.61. Найдено, %: С 59.98; Н 6.71; N 15.54; S 8.89. $C_{18}H_{24}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 59.98; Н 6.71; N 15.54; S 8.89. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3190, 3160 (NH), 1694 (CO), 1651 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д., Гц: 1.01 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.16 (д, 3H, $J = 6.8$, $CHCH_3$), 1.69 (ск, 2H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.49 (дд, 1H, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 6.5$, CH_2), 2.68 (дд, 1H, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.4$, CH_2), 2.85-3.00 (м, 1H, CH), 3.00-3.10 (м, 2H, SCH_2), 7.45 (дд, 1H, H-4, C_5H_3N), 8.00-8.10 (м, 2H, H-3,6, C_5H_3N), 10.03 (1H, уш.с, $CHCONH$), 12.36 (1H, ш.с, NH).

2-Метил-3-[4-метил-6-оксо-2-(4-толуидино)-1,6-дигидро-5-пиримидинил]пропановая кислота (8) получена из 2-пропилсульфанилпиримидина **4b** и *пара*-толуидина **7**. Выход 2.4 г (79.7%), т.пл. 248-250°C (ДМФА), R_f 0.35. Найдено, %: С 63.65; Н 6.52; N 13.75. $C_{16}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: С 63.77; Н 6.35; N 13.94. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (NH), 1735 (CO), 1658 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆/ CCl_4 : 1/3), δ , м. д., Гц: 1.09 (д, 3H, $J = 6.5$, $CHCH_3$), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.44 (дд, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 5.6$, $HCH-CH$), 2.58-2.72 (м, 2H, $HCH-CH$), 6.99-7.04 (м, 2H) и 7.44-7.49 (м, 2H, C_6H_4), 8.26 (ш, 1H, NH), 10.87 (ш, 2H, NH, OH).

3-[4-втор-Бутиламино)-6-метил-2-фенил-5-пиримидинил]пропановая кислота (11). Раствор 1.0 г (0.0036 моля) 4-хлорпроизводного **10** и 1.0 г (0.014 моля) втор-бутиламина в 15 мл этанола нагревают в автоклаве 6 ч при 160-170°C, содержимое упаривают досуха и обрабатывают 20 мл воды, оставляют на холоду 2 ч и отфильтровывают продукт. Выход 0.82 г (72.5 %), т. пл. 290-292°C (бутилацетат), R_f 0.62. Найдено, %: С 68.78; Н 7.56; N 13.20. $C_{18}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 68.99; Н 7.40; N 13.41. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3293 (NH), 1652 (CO), 1644 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆/ CCl_4 : 1/3), δ , м. д., Гц: 0.85 (т, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 1.04 (д, 3H, $J = 6.6$, $CHCH_3$), 1.31-1.47 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.25 (т, 2H, $J = 7.7$, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.70 (т, 2H, $J = 7.7$, CH_2), 3.62-3.76 (м, 1H, CH),

7.25 (д, 1H, $J = 8.0$, NH), 7.38-7.49 (м, 3H, C_6H_5), 8.10-8.20 (м, 2H, C_6H_5), 12.41 (ш.с, 1H, OH).

2-(2-Бензил-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)уксусная кислота (12b). К раствору 0.69 г (0.03 моля) металлического натрия в 70 мл абсолютного этанола добавляют 1.74 г (0.01 моля) гидрохлорида фенилацетамида, 2.46 г (0.01 моля) триэтилового эфира 1,1,2-этантрикарбонной кислоты [8] и смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч. Упаривают досуха этанол, к остатку прибавляют 50 мл воды, 0.4 г (0.01 моля) NaOH, раствор кипятят 3 ч с обратным холодильником, подкисляют HCl до pH 5 и оставляют при комнатной температуре. Выпавший через 5-6 дней осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.1 г (42.3%), т. пл. 281-283°C (диоксан — вода), R_f 0.23. Найдено, %: C 58.5; H 4.65; N 10.58. $C_{13}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: C 60.0; H 4.65; N 10.76. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2540 (OH), 1900, 1725 (CO), 1633 ($C=C=N$).

Бутил 2-(2-бензил-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)ацетат (12с). Смесь 1.3 г (0.005 моля) кислоты **12b** и 2 капель H_2SO_4 в 40 мл бутилового спирта кипятят 8 ч с обратным холодильником, отгоняют большую часть бутанола, остаток выливают в раствор 1 г тригидрата ацетата натрия в 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.1 г (69.6%), т. пл. 208-210°C (диоксан-вода), R_f 0.80. Найдено, %: C 65.72; H 6.50; N 8.65. $C_{17}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.54; H 6.37; N 8.86. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1900, 1734 (CO), 1630 ($C=C=N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 0.93 (с, 3H, $J = 7.3$, CH_3), 1.31-1.43 (м, 2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.53-1.63 (м, 2H, $OCH_2\underline{CH_2}$), 3.20 (с, 2H, CH_2CO), 3.81 (с, 2H, $\underline{CH_2C_6H_5}$), 3.99 (к, 2H, $J = 6.6$, OCH_2), 7.17-7.37 (м, 5H, C_6H_5), 11.70 (ш.с, 2H, OH).

N5-(4-Метилфенил)-2-фенил-4-(4-толуидино)-5-пиримидинкарбоксамид (13). Смесь 1.0 г (0.0043 моля) 4-хлорпиримидина **12a** и 1.36 г (0.013 моля) пара-толуидина в 15 мл диоксана кипятят 8 ч и оставляют на ночь. Отфильтрованный осадок промывают 20 мл воды и высушивают. Выход продукта в виде порошка желто-зеленого цвета 1.2 г (71.4 %), т. пл. 252-254 °C (ДМФА), R_f 0.57. Найдено, %: C 76.30; H 5.49; N 14.37. $C_{25}H_{22}N_4O$. Вычислено, %: C 76.12; H 5.62; N 14.20. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3298 (NH), 1675 (CO), 1639 ($C=C=N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 / CCl_4 : 1/3), δ , м. д.: 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3), 7.09-7.14 (м, 2H, C_6H_4), 7.16-7.21 (м, 2H, C_6H_4), 7.42-7.50 (м, 3H, H-3,4,5, 2- C_6H_5), 7.61-7.71 (м, 4H, C_6H_5), 8.40-8.46 (м, H-2,6, 2- C_6H_5), 9.09 (с, 1H, H-6), 10.23 (с, 1H, NH), 10.94 (с, 1H, NH).

2-(4-Метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)уксусная кислота (14). К раствору 2.0 г (0.01 моля) замещенной 2-тиоксо-5-пиримидинилуксусной кислоты **12d** [9] и 0.8 г (0.02 моля) NaOH в 70 мл воды и 2 мл диоксана прибавляют 1.35 г (0.011 моля) 1-бромпропана и смесь кипятят 12 ч с обратным холодильником. После подкисления

АсОН до рН 6 и стояния на холоде выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.9 г (78.5%), т. пл. 229-231°C (диоксан-вода), R_f 0.36. Найдено, %: С 49.63; Н 5.71; N 11.73; S 13.40. $C_{10}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 49.57; Н 5.82; N 11.56; S 13.23. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1699 (СО), 1662 (C=C=N).

2-[2-(2-Гидроксиэтиламино)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил]уксусная кислота (15). Смесь 1.0 г (4.1 ммоль) 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилуксусной кислоты **14** и 0.28 г (4.5 ммоль) 2-амино-1-этанола нагревают на бане Вуда 6 ч до получения расплава, после чего маслообразный остаток темно-зеленого цвета растворяют в 30 мл воды, освещают кипячением с углем и фильтруют. Выпавший в течение 2-3 дней осадок отфильтровывают, промывают 2 мл холодной воды и высушивают. Выход 0.67 г (72.0%), т. пл. 237-239 °С (диоксан-вода), R_f 0.67. Найдено, %: С 47.66; Н 5.58; N 18.20. $C_9H_{13}N_3O_4$. Вычислено, %: С 47.58; Н 5.77; N 18.49. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 3260 (ОН, NH), 1900, 1675, 1643 (СО, C=C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.07 (с, 3Н, CH_3), 3.22 (с, 2Н, CH_2), 3.39-3.39 (м, 2Н, CH_2NH), 3.52-3.57 (м, 2Н, OCH_2), 4.65 (ш.с, 1Н, CH_2OH), 6.27 (уш.с, 1Н, $NHCH_2$), 10.80 (ш.с, 2Н, ОН, СООН).

6-Метил-5-(2-пропилсульфанилэтоксиметил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидин-2,4-дион (16). Смесь 0.47 г (3 ммоль) 5-гидроксиметил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндиона (**12e**), 5 мл 2-пропилсульфанил-1-этанола [10] и 1 капли соляной кислоты кипятят 6 ч с обратным холодильником, разбавляют 5 мл сухого эфира и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход 0.6 г (77.9 %), т. пл. $>300^\circ C$ (диоксан-вода), R_f 0.54. Найдено, %: С 51.30; Н 7.22; N 10.65; S 12.58. $C_{11}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 51.14; Н 7.02; N 10.84; S 12.41. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1731 (СО), 1636 (C=C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Γ_z : 0.98 (т, 3Н, 3J = 7.3, CH_3), 1.58 (скс, 2Н, 3J = CH_2), 2.15 (с, 3Н, CH_3), 2.48 (т, 2Н, 3J = 7.2, SCH_2), 2.59 (т, 2Н, 3J = 6.8, SCH_2), 3.51 (т, 2Н, 3J = 6.8, OCH_2), 4.18 (с, 2Н, OCH_2), 10.70 (д, 1Н, 4J = 1.7, NH), 10.75 (д, 1Н, 4J = 1.7, NH).

2-Гидрокси-3-(2-циклопентилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (21). К раствору 4.0 г (0.1 моля) NaOH в 50 мл 80% этанола прибавляют 7.8 г (0.1 моля) 2-сульфанил-1-этанола **17** и 16.4 г (0.11 моля) 1-бромциклопентана **18**, кипятят 5 ч с обратным холодильником, отгоняют этанол, остаток растворяют в смеси 200 мл бензола и 50 мл воды, бензольный слой отделяют, высушивают Na_2SO_4 и растворители отгоняют при комнатной температуре до объема 100 мл. К остатку добавляют порциями 15.5 г (0.13 моля) $SOCl_2$, что сопровождается обильным выделением газов, после чего кипятят 1 ч и отгоняют около 80 мл бензола. К остатку темного цвета прибавляют несколькими порциями предварительно приготовленную смесь 24 г (0.15 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты и 3.45 г (0.15 моля) металлического натрия в 150 мл абсо-

лютного этанола и содержимое кипятят с обратным холодильником 8 ч. Этанол упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси 150 мл бензола и 50 мл воды, бензольный слой отделяют, высушивают Na_2SO_4 и отгоняют при комнатной температуре все жидкие примеси, кипящие до 200°C. К темноокрашенному неочищенному малоновому эфиру **19** прибавляют 6 г (0.064 моля) 2-пиридинамина **20** и смесь нагревают на бане Вуда 4 ч при 200°C с одновременной медленной отгонкой этилового спирта. После охлаждения к остатку прибавляют 20 мл этанола, оставляют на холоде, продукт отфильтровывают. Выход 5.6 г (30.1%, считая на 2-пиридинамин), светло-желтый порошок с т. пл. 200-202°C (этанол), R_f 0.32. Найдено, %: С 62.30; Н 6.17; N 9.40; S 11.23. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.25; N 9.65; S 11.04. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3413 (ОН), 1654 (СО), 1615 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO-d}_6/\text{CCl}_4$: 1/3), δ , м. д., Гц: 1.44-1.80 (м, 6H) и 1.98-2.09 м (2H, $4\times\text{CH}_2$), 2.57-2.73 (м, 4H, SCH_2CH_2), 3.17-3.27 (м, 1H, SCHCH_2), 7.22 (t_AB , 1H, H-7, $^1J = 6.8$, $^2J = 6.8$), 7.40 (AAA , 1H, H-9, $^1J = 8.7$, $^2J = 6.8$, $^3J = 0.8$), 7.91 (AAA , 1H, H-8, $^1J = 8.7$, $^2J = 6.8$, $^3J = 1.6$), 8.97 (AAA , 1H, H-6, $^1J = 6.8$, $^2J = 1.6$, $^3J = 0.8$), 11.05 (ш, 1H, ОН).

ՆՈՒՎԵՈՋԻՂՆԵՐԻ ԱՅԻՎԼԻՎ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԸ՝ 1,6-ԴԻՏԻՂՈՕԴԻՐԻՄԻՂԻՆՆԵՐԻ ԿԱՐԲՕՔՍԻ-, ԿԱՐԲՕՔՍԻԱԿԻԼ-ԵՎ ԱԿԻԼՍՈՒԼՖԱՆԻԼ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԸ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Սինթեզվել են տեղակարված 5-պիրիմիդինկարբոնաթթվի, քացախաթթվի և պրոպա-նաթթվի, ինչպես նաև 6-մեթիլուրացիլի արկիլսուլֆանիլէթիլ ածանցյալներ: Հաստատված է, որ տեղակարված 2-պրոպիլսուլֆանիլ-5-պիրիմիդինապրոպանաթթվի փոխադրե-ցությունը 5-մեթիլ-2-պիրիդինամինի և պարա-տոլուիդինի հետ բերել է 5-մեթիլ-2-պիրիդինապրոպանամիդների և 2-(4-տոլուիդինա)-5-պիրիմիդինապրոպիոնաթթվի առա-ջացմանը:

ACYCLIC NUCLEOSIDES ANALOGS: CARBOXY-, CARBOXYALKYL- AND ALKYL-SULFANYL DERIVATIVES OF THE 1,6-DIHYDROPYRIMIDINES

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

The syntheses of 5-pyrimidinylcarboxylic-, acetic- and propanoic acids and their derivatives have been described. It is established that reaction of the substituted 2-propylsulfanyl-5-pyrimidinylpropanoic acid with 5-methyl-2-pyridineamine and p-toluidine proceeds in different manner to give substituted 5-methyl-2-

pyridinylpropanamides and 2-(4-toluidino)-5-pyrimidinylpropanoic acids. In addition, 2-alkylsulfanylethyl derivatives of 6-methyluracil and pyrido[1,2-a]pyrimidine have been synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Singh A., Yadav M., Yadav D., Kumari G., Singh R.K. // BMC Infectious Diseases, 2012, v. 12, (Suppl.1), p. 43.
- [2] Krecmerova M. Nucleoside and nucleotide analogues for the treatment of herpesvirus infections: current stage and new prospects in the field of acyclic nucleoside phosphonates. In book: Herpesviridae - a look into this unique family of viruses. Dr. George Dimitri Magel (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0186-4.
- [3] Цытович А.В., Шамиин Д.В., Бурковский В.Б., Швец В.И. // Биоорганическая химия, 1995, т. 21, №11, с. 874.
- [4] Арутюнян А.А. // ЖОрХ, 2012, т. 49(12), с. 1773.
- [5] Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Чишмаритян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОрХ, 2015, т.51(3), с. 373.
- [6] Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Чишмаритян С.Г., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // ЖОрХ, 2015, т. 51(5), с.722.
- [7] Арутюнян А.А. // ЖОрХ, 2014, т. 50(1), с.100.
- [8] Beilstein, v. 2, p. 813.
- [9] Andersag H., Westphal K. // Ber., 1937, v. 70, p. 2035.
- [10] Chem. Abstr., 1955, v. 49, 337b.