

АМІНУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-(2-ОКСО-2-АРІЛЕТИЛТІО)-ПІРИМІДИН-4(3Н)-ОНІВ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ СУЛЬФОНАТНОГО МЕТОДУ

А. О. Яволовський, А. С. Давтян, Л. В. Грищук, С. М. Плужник-Гладир,
І. М. Ракінов, Ю. Е. Іванов, Д. Г. Чіхичін, Г. Л. Камалов

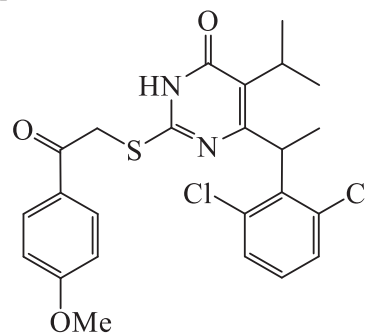
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України,
Одеса 65080, Люстдорфська дорога, 86
email: sergey_pluzhnik@ukr.net

Шляхом амінування амідної функції похідних 6-R-2-(2-оксо-2-арілетилтіо)-піримідин-4(3Н)-онів етаноламіном та 1-амінопропан-2,3-діолом із використанням сульфонатного методу синтезовано і охарактеризовано спектральними методами нові сполуки ряду 6-R-2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-піримідинів. Обговорено переваги цього методу (утворення проміжних сульфонатів та стадія амінування не потребує жорстких умов і здійснюються із задовільними виходами).

Ключові слова: 2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-піримідини, амінування, сульфонатний метод.

ВСТУП. Похідні 2-тіоурацилу відзначаються широким спектром біологічної активності, що притаманна більшості представників цього класу гетероциклів. Наприклад, 2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-піримідин-4(3Н)-они належать до групи не-нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ-1. Для сполуки-лідера (рис. 1.) вдалося досягти активності за наномольної концентрації [1, 2].

Також в останні роки активно вивчають антималярійні властивості похідних 2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-4-R-піримідинів, що виявилися ефективними інгібіторами СІрР протеази *Plasmodium falciparum* [3].



EC₅₀ = 0.4 нМ

Рис. 1.

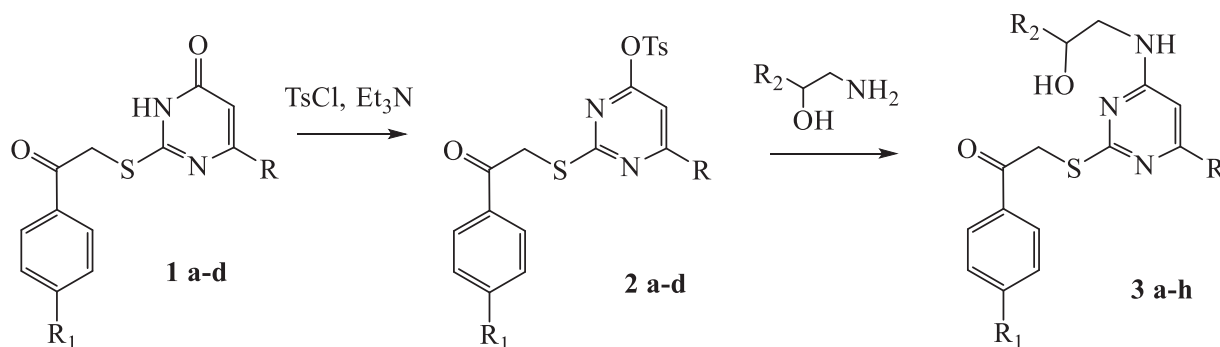
Звертаючись до хімічного аспекту, слід відзначити, що відомі приклади модифікації 2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-піримідинів

за положенням «4» гетероциклу обмежені використанням 4-хлоропохідних, які, своєю чергою, утворюються за класичним способом реакцією піримідин-4(3*H*)-онів з POCl_3 за температури кипіння реакційної суміші [3].

МЕТА. У цій роботі нами представлено альтернативний варіант модифікації зазначеного вище класу сполук із застосуванням сульфонатного методу. Цей вибір зумовлено тим, що сульфонат-іони відомі як зручні групи, що легко відходять у реакціях нук-

леофільного заміщення або елімінування, а утворення сульфонатів, як правило, не потребує жорстких умов і здійснюється з високими виходами [4, 5].

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Вихідні 6-*R*-2-(2-оксо-2-арілетилтіо)-піримідин-4(3*H*)-они **1a-d** [6, 7] отримано за методиками [7]. Далі реакцією з *n*-толуолсульфохлоридом за кімнатної температури **1a-d** перетворювалися у відповідні сульфонати **2a-d** (розчин ТГФ, еквімолярна кількість триетиламіну як основа) (рис. 2).



R=Me, R₁=H (**1a**, **2a**); R=Me, R₁=Ph (**1b**, **2b**); R=Ph, R₁=H (**1c**, **2c**); R=Ph, R₁=Ph (**1d**, **2d**);
 R=Me, R₁=H, R₂=H (**3a**); R=Me, R₁=H, R₂=CH₂OH (**3b**); R=Me, R₁=Ph, R₂=H (**3c**);
 R=Me, R₁=Ph, R₂=CH₂OH (**3d**); R=Ph, R₁=H, R₂=H (**3e**); R=Ph, R₁=H, R₂=CH₂OH (**3f**);
 R=Ph, R₁=Ph, R₂=H (**3g**); R=Ph, R₁=Ph, R₂=CH₂OH (**3h**).

Рис. 2. Загальна схема амінування сполук **1a-d**

Спроба використати в ролі розчинника і основи піридин призвела до утворення побічних продуктів і, в підсумку, до осмолення реакційної суміші.

Реакція сульфонатів **2a-d** з етаноламіном закінчується протягом 4–6 діб, а з 1-амінопропан-2,3-діолом протягом 10–20 діб без нагрівання реакційного середовища. Цільові продукти **3a-h** виділено з середніми

виходами. Слід зазначити, що серед продуктів реакції, окрім продуктів амінолізу, зафіксовано також присутність продуктів гідролізу – 6-*R*-2-(2-оксо-2-арілетилтіо)-піримідин-4(3*H*)-онів. Тому для запобігання втрат і підвищення виходу при проведенні реакції доцільно використовувати безводні реагенти і розчинник та запобігати доступу вологи.

Контроль за ходом реакції і чистотою синтезованих речовин здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254-VIS, елюент хлороформ-ацетонітрил-гексан 5:2:1 та метанол-ацетонітрил-хлороформ 1:2:5. Мас-спектри (FAB) отримано на мас-спектрометрі VG Analytical 7070 ED. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C отримано на спектрометрі Varian WXP-500 (робоча частота 499.88 і 125.71 МГц відповідно), внутрішній стандарт – SiMe_4 .

6-Метил-2-((2-оксо-2-фенілетил)тіо)піримідин-4-іл 4-метилбензосульфونات (2a)

До розчину 0,8 г (3 ммоль) сполуки **1a** у 60 cm^3 ТГФ і 3,5 cm^3 триетиламіну додавали 0,7 г (3,6 ммоль) тозилхлориду, перемішували до розчинення і залишали на добу за кімнатної температури. Потім реакційну суміш відфільтровували і промивали невеликою кількістю тетрагідрофурану. Фільтрат нейтралізували оцтовою кислотою і відганяли розчинник на роторному випарнику. До залишку додавали 100 cm^3 води, залишали на ніч, фільтрували через фільтр Шотта, промивали невеликою кількістю води. Залишок розчиняли у бензолі, сушили безводним сульфатом натрію, відфільтровували від осушувача і відганяли розчинник на роторному випарнику. Залишок розтирали з гексаном, відфільтровували і кристалізували із суміші бензолу з гептаном (2:1). Вихід 0,73 г (56%), безбарвні кристали, т. плавл. 80°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 4.48 с (2H, CH_2), 6.52 с ($1\text{H}_{\text{піримідин}}$), 7.23 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.44 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.55 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.80 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.96 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.22, 23.24, 38.02, 105.20, 127.97,

128.17, 128.25, 129.33, 132.83, 133.08, 135.71, 145.71, 163.29, 170.07, 171.08, 193.08. Мас-спектр: 415 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 57.89, Н 4.42, N 6.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Розраховано, %: С 57.96, Н 4.38, N 6.76.

2-((2-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-оксоетил)тіо)-6-метилпіримідин-4-іл 4-метилбензосульфونات (2b)

Отримували аналогічно з речовини **1b**. Вихід 75%, безбарвні кристали, т. плавл. 140–142°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.36 с (3H, CH_3), 2.36 с (3H, CH_3), 4.54 с (2H, CH_2), 6.51 с ($1\text{H}_{\text{піримідин}}$), 7.27 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.39 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.46 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.69 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.84 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 8.07 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.25, 23.59, 38.00, 105.21, 126.80, 127.95, 128.22, 128.56, 128.65, 129.34, 132.88, 134.29, 139.19, 145.43, 145.71, 163.24, 170.24, 170.87, 192.75. Мас-спектр: 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 63.60, Н 4.55, N 5.68. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Розраховано, %: С 63.65, Н 4.52, N 5.71.

2-((2-Оксо-2-фенілетил)тіо)-6-фенілпіримідин-4-іл 4-метилбензосульфونات (2c)

Отримували аналогічно з речовини **1c**. Вихід 68%, безбарвні кристали, т. плавл. 133–135°C. (бензол-гептан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH_3), 4.58 с (2H, CH_2), 7.04 с ($1\text{H}_{\text{піримідин}}$), 7.28–7.33 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.42 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.48 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.61 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.79 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.89 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.01 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 193.24, 170.99, 167.80, 164.33, 145.95, 135.99, 135.21, 133.63, 133.27, 131.61, 129.79, 128.89, 128.86, 128.79, 128.51, 127.27, 101.65, 38.50, 21.66. Мас-спектр: 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 63.00, Н 2.25, N 5.80. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 63.01, Н 2.23, N 5.88.

2-((2-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-оксоетил)тіо)-6-фенілпіримідин-4-іл 4-метилбензосульфونات (2d)

Отримували аналогічно з речовини **1d**. Вихід 46%, безбарвні кристали, т. плавл. 130–133°C. (бензол-гептан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 4.89 с (2H, CH_2), 7.65 с (1H_{піримідин}), 7.11–8.17 м (18H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 21.23, 38.22, 102.26, 125.97, 127.16, 127.40, 128.63, 128.74, 129.56, 130.57, 130.88, 132.40, 133.05, 135.16, 136.05, 138.53, 139.28, 145.37, 146.59, 164.68, 167.38, 170.95, 193.14. Мас-спектр: 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 67.30, Н 4.35, N 5.00. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 67.33, Н 4.38, N 5.07.

2-((4-((2-Гідроксиетил)аміно)-6-метилпіримідин-2-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он (3a)

До насиченого розчину 0.5 г (1.2 ммоль) речовини **2a** в ТГФ додавали і 0.5 см³ (2.4 ммоль) етаноламіну і залишали у закритій посудині за кімнатної температури до зникнення вихідної сполуки (контроль за ТШХ). Реакційну суміш випаровували на роторному випарнику. Кристалізували з ізопропілового спирту. Вихід 69%, безбарвні кристали, т. плавл. 154–157°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.01 с (3H, CH_3), 3.10 с (2H, CH_2), 3.26 розш. с (2H, CH_2), 3.42 с (1H, OH), 4.59 с (2H, CH_2), 6.01 с (1H_{піримідин}), 7.32 розш. с (1H, NH), 7.51 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.61 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.02 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 23.05, 37.46, 42.38, 59.48, 100.22, 128.23, 128.55, 133.05, 136.43, 162.29, 162.68, 167.78, 194.60. Мас-спектр: 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 59.35, Н 5.70, N 13.80. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 59.39, Н 5.65, N 13.85.

2-((4-((2,3-Дигідроксипропіл)аміно)-6-метилпіримідин-2-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он (3b)

До насиченого розчину 0.5 г (1.2 ммоль) речовини **2a** в ТГФ додавали і 0.2 г (2.4 ммоль) 1-аміно-2,3-пропандіолу [8] і перемішували на магнітній мішалці у закритій посудині за кімнатної температури до зникнення вихідної сполуки (контроль за ТШХ). Реакційну суміш випаровували на роторному випарнику. Залишок розчиняли у мінімальній кількості етилацетату, додавали однакову кількість води і перемішували у відкритому стакані на магнітній мішалці до припинення виділення осаду. Осад відфільтровували через фільтр Шотта і висушували у вакуумі водоструминного насоса. Вихід 0.17 г (41%), безбарвні кристали, т. плавл. 150–152°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.00 с (3H, CH_3), 2.96–3.01 м, (1H, CH), 3.19 с (2H, CH_2), 3.26 розш. с (2H, CH_2), 3.34 розш. с (1H, OH), 3.51 розш. с (1H, OH), 4.61 с (2H, CH_2), 6.05 с (1H_{піримідин}), 7.25 розш. с (1H, NH), 7.52 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.63 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.02 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 22.83, 37.52, 39.96, 43.19, 63.67, 70.11, 100.48, 128.25, 128.85, 133.14, 136.29, 162.59, 167.79, 194.72. Мас-спектр: 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 57.60, Н 5.79, N 12.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 57.64, Н 5.74, N 12.16.

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-((4-((2-гідроксиетил)аміно)-6-метилпіримідин-2-іл)тіо)етан-1-он (3c)

Отримували з речовини **2b** аналогічно продукту **3a**. Кристалізували з ізопропілового спирту. Вихід 65%, безбарвні кристали, т. плавл. 162–164°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 3.15 м (2H, CH_2), 3.32 розш. с (1H, CH_2), 3.43 розш. с (1H, OH), 4.64 с (2H, CH_2), 6.05 с (1H_{піримідин}), 7.35 розш. с (1H, NH), 7.41 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.49 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.74 д (2H_{аром}, J

7.6 Гц), 7.82 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 8.12 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6): 23.13, 25.39, 37.36, 42.40, 59.76, 100.21, 126.81, 126.98, 128.40, 129.02, 129.09, 135.06, 138.67, 144.69, 162.22, 167.73, 194.10. Мас-спектр: 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 66.40, Н 5.50, N 11.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 66.47, Н 5.58, N 11.07.

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-((4((2,3-дигідроксипропіл)аміно)-6-метилпіримідин-2-іл)тіо)етан-1-он (3d) Отримували з речовини **2b** аналогічно продукту **3b**. Вихід 47%, безбарвні кристали, т. плавл. 142–145°C. ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.03 с (3H , CH_3), 2.99–3.04 м, (1H , CH), 3.22 с (2H , CH_2), 3.30–3.39 м (2H , CH_2 , 1H , OH), 3.54 с (1H , OH), 4.65 с (2H , CH_2), 6.07 с ($1H_{\text{піримідин}}$), 7.27 розш. с (1H , NH), 7.41 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.48 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.73 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.81 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 8.11 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6): 22.04, 36.68, 37.41, 43.04, 63.77, 70.14, 100.39, 126.86, 127.00, 128.39, 129.03, 129.09, 134.96, 138.92, 144.62, 162.43, 167.83, 194.24. Мас-спектр: 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 64.48, Н 5.70, N 10.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 64.53, Н 5.66, N 10.26.

2-((4-((2-Гідроксиетил)аміно)-6-фенілпіримідин-2-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он (3e)

Отримували з речовини **2c** аналогічно продукту **3a**. Кристалізували з ізопропілового спирту. Вихід 63%, безбарвні кристали, т. плавл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.26 розш. с (2H , CH_2), 3.40 розш. с (2H , CH_2 , 1H , OH), 4.72 с (2H , CH_2), 6.71 с ($1H_{\text{піримідин}}$), 7.30 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.38 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.57–7.53 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.67 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.76 розш. с (1H , NH), 8.09 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6): 37.57, 42.73, 59.51, 97.28, 126.23,

128.32, 128.52, 128.73, 129.99, 133.32, 136.23, 136.73, 159.71, 162.81, 168.89, 194.32. Мас-спектр: 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 65.70, Н 5.30, N 11.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 65.73, Н 5.24, N 11.50.

2-((4-((2,3-Дигідроксипропіл)аміно)-6-фенілпіримідин-2-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он (3f) Отримували з речовини **2c** аналогічно продукту **3b**. Вихід 44%, безбарвні кристали, т. плавл. 133–135°C. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.12 розш. с (1H , CH), 3.27 с (2H , CH_2), 3.40 розш. с (2H , CH_2 , 1H , OH), 3.59 с (1H , OH), 4.72 с (2H , CH_2), 6.74 с ($1H_{\text{піримідин}}$), 7.28 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.37 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.54–7.45 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.66 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.72 розш. с (1H , NH), 8.07 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6): 29.77, 37.62, 43.43, 63.77, 97.41, 126.20, 128.33, 128.51, 128.74, 129.99, 133.33, 136.21, 136.72, 159.80, 162.8, 168.77, 194.49. Мас-спектр: 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 63.70, Н 5.40, N 10.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 63.78, Н 5.35, N 10.63.

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-((4((2-гідроксиетил)аміно)-6-фенілпіримідин-2-іл)тіо)етан-1-он (3g)

Отримували з речовини **2d** аналогічно продукту **3a**. Кристалізували із суміші ацетонітріл-бензол (1:2). Вихід 50%, безбарвні кристали, т. плавл. 144–145°C. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.29 розш. с (2H , CH_2), 3.42 розш. с (2H , CH_2 , 1H , OH), 4.72 с (1H , CH_2), 6.72 с ($1H_{\text{піримідин}}$), 7.28 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.35 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.41 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.49 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.57 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.73 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.78 розш. с (1H , NH), 7.81 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 8.15 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6): 37.67, 42.59, 59.57, 97.35, 126.26, 126.87, 126.99, 128.42, 128.48, 129.08,

129.12, 129.98, 135.06, 136.69, 138.90, 144.57, 159.87, 162.77, 168.94, 193.94. Мас-спектр: 442 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 70.70, Н 5.30, N 9.50. $C_{26}H_{23}N_3O_2S$. Розраховано, %: С 70.73, Н 5.25, N 9.52.

1-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-2-((4((2,3-дигідроксипропіл)аміно)-6-фенілпіримідин-2-іл)тіо)етан-1-он (3h)

Отримували з речовини **2d** аналогічно продукту **3b**. Кристалізували із суміші ацетонітріл-бензол (1:2). Вихід 41%, безбарвні кристали, т. плавл. 148–151°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.18 розш. с (1H, CH), 3.33 с (2H, CH_2), 3.46 розш. с (2H, CH_2 , 1H, OH), 3.65 с (1H, OH), 4.75 с (2H, CH_2), 6.79 с (1H_{піримідин}), 7.27 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.34 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.41 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.47-7.50 м (4H_{аром}), 7.73 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.77 розш. с (1H, NH), 7.81 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.15 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 29.68, 38.19, 43.90, 64.28, 70.62, 97.91, 126.67, 127.33, 128.84, 128.91, 129.52, 129.55, 130.41, 135.46, 137.18, 139.37, 145.14, 160.19, 163.33, 169.30, 194.43. Мас-спектр: 472 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 68.70, Н 5.40, N 8.85. $C_{27}H_{25}N_3O_3S$. Розраховано, %: С 68.77, Н 5.34, N 8.91.

ВИСНОВКИ. Взаємодія 6-R-2-(2-оксо-2-арілетилтіо)-піримідин-4(3H)-онів із *n*-толуолсульфохлоридом призводить до утворення 4-метилбензосульфонатів, які у м'яких умовах під дією етаноламіну або 1-амінопропан-2,3-діолу перетворюються у відповідні 4-амінопохідні 2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-піримідинів. Запропонований метод можна рекомендувати у випадках, коли вихідний субстрат вміщує функціональні групи, лабільні за високих температур і чутливі до кислого середовища.



Роботу виконано в рамках проєкту НАН України «Продукти тонкого органічного синтезу на основі каталітичних перетворень гліцерину та його похідних» 0119U002032.

AMINATION OF 2-(2-OXO-2-ARYLETHYLTHIO)-PYRIMIDIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES USING THE SULFONATE METHOD

A. A. Yavolovskii, A. S. Davtian,
L. V. Grishchuk, S. M. Pluzhnik-Gladyr,
I. M. Rakipov, Yu. E. Ivanov,
D. G. Chikhichin, G. L. Kamalov.

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of National Academy of Science of Ukraine,
Lustdorfska doroga, 86, Odessa, 65080, Ukraine,
e-mail: sergey_pluzhnik@ukr.net

A Derivatives of 2-thiouracil are characterized by wide spectrum of biological activity, which is characteristic of most representatives this heterocycles class. In particular, 2-(2-oxo-2-phenylethylthio)-pyrimidin-4(3H)-ones belong to the group of non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. The antimalarial properties of 2-(2-oxo-2-phenylethylthio)-4-R-pyrimidine derivatives, which proved to be effective inhibitors of ClpP protease of *Plasmodium falciparum*, are being studied. Known examples of 2-(2-oxo-2-phenylethylthio)-pyrimidines modification at the "4" position of the heterocycle are limited to use 4-chloro derivatives, which, in turn, are formed according to the classical method by reaction of pyrimidine-4(3H)-ones with $POCl_3$ at boiling point of reaction mixture. In this work, we

present an alternative version of modification the above-mentioned class of compounds. By amination amide function of 6-R-2-(2-oxo-2-arylethylthio)-pyrimidin-4(3H)-ones derivatives of with ethanolamine and 1-aminopropane-2,3-diol using sulfonate method, synthesized and characterized new compounds a 6-R-2-(2-oxo-2-phenylethylthio)-pyrimidines series by spectral methods. The advantages of this scheme are discussed (the formation of intermediate sulfonates and the amination stage do not require harsh conditions and are carried out with satisfactory yields). The proposed scheme can be recommended in cases where the original substrate contains functional groups that are labile at high temperatures and sensitive to an acidic environment.

Key words: 2-(2-oxo-2-phenylethylthio)-pyrimidines, amination, sulfonate method.

ЛІТЕРАТУРА

1. C. Mugnaini, M. Alongi, A. Togninelli, H. Gevariya, A. Brizzi, F. Manetti, C. Bernardini, L. Angeli, A. Tafi, L. Bellucci, F. Corelli, S. Massa, G. Maga, A. Samuele, M. Facchini, I. Clotet-Codina, M. Armand-Ugón, J. A. Esté, M. Botta. Dihydro-alkylthio-benzyl-oxypyrimidines as Inhibitors of Reverse Transcriptase: Synthesis and Rationalization of the Biological Data on Both Wild-Type Enzyme and Relevant Clinical Mutants. *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. P. 6580–6595. doi: 10.1021/jm0708230
2. Y. He, F. Chen, G. Sun, Y. Wang, De Clercq, J. Balzarini, C. Pannecouque. 5-Alkyl-2-[(aryl and alkyloxy)carbonylmethylthio]-6-(1-naphthylmethyl) pyrimidin-4(3H)-ones as an unique HIV reverse transcriptase inhibitors of S-DABO series. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 3173–3176. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.04.008
3. S. Mundra, V. Thakur, A. M. Bello, S. Rathore,

M. Asad, L. Wei, J. Yang, S. K. Chakka, R. Mahesh, P. Malhotra, A. Mohammed. A novel class of Plasmodial ClpP protease inhibitors as potential antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chem.* 2017. N25. P. 5662–5677. doi: 10.1016/j.bmc.2017.08.049

4. Lamsa J. A Method for the preparation of a 2,4-diamino-3-oxy-pyrimidine derivative // EP 0270201A1 (1988). Avail. URL: <http://ep.espacenet.com>.
5. A. A. Yavolovskii, D. E. Stepanov, L. V. Grishchuk, S. M. Pluzhnik-Gladyr, I. M. Rakipov, Yu. E. Ivanov, G. L. Kamalov Specific Features of Tosylation of 2-Substituted Pyrimidin-4(3H)-ones Containing a Double Bond in the α -Position of the Side Chain *Russ J Org. Chem.* 57, 1841–1846 (2021). doi.org/10.1134/S1070428021110051
6. D. T. Hurst, C. Beautont, D. T. E. Jones, D. A. Kingsley, J. D. Partridge, T. Rutherford. The Chemistry of Pyrimidinethiols. II. The Preparation and Reactions of Some 2-Arenecarbonylmethylthiopyrimidines. *J. Aust. J. Chem.* 1988. V 41. P. 1209–1219. doi: 10.1071/CH9881209
7. D. E. Stepanov, L. V. Grishuk, R. Yu. Ivanov, A. A. Yavolovskii, G. L. Kamalov. A simple approach to the synthesis of 2-(2-amino-4-arylthiazol-5-yl)pyrimidines. *Rus. J. Gen. Chem.* 2013. N3 (83). P. 526–529. doi: 10.1134/S1070363213030195
8. S. V. Murashko, V. E. Ptrun'kin, V. N. Evreev. 1-aminopropandiol-2,3. In: "Reagents and highly pure substances. Methods for obtaining chemical reagents and highly pure substances. Vol 5. M., NIITECHIM. 1976. C. 17–19 (in Russian).

REFERENCES

1. Mugnaini C., Alongi M., Togninelli A., Gevariya H., Brizzi A., Manetti F., Bernardini C., Angeli L., Tafi A., Bellucci L., Corelli F., Massa S., Maga G., Samuele A., Facchini M., Clotet-Codina I., Armand-Ugón M., Esté J.A., Botta M. Dihydro-alkylthio-benzyl-oxypyrimidines as

- Inhibitors of Reverse Transcriptase: Synthesis and Rationalization of the Biological Data on Both Wild-Type Enzyme and Relevant Clinical Mutants. *J. Med. Chem.* 2007. **50**: 6580–6595. doi: 10.1021/jm0708230
2. He Y., Chen F., Sun G., Wang Y., Clercq De, Balzarini J., Pannecouque C. 5-Alkyl-2-[(aryl and alkyloxylcarbonylmethyl)thio]-6-(1-naphthylmethyl) pyrimidin-4(3*H*)-ones as an unique HIV reverse transcriptase inhibitors of S-DA-BO series. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. **14**: 3173–3176. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.04.008
 3. Mundra S., Thakur V., Bello A.M., Rathore S., Asad M., Wei L., Yang J., Chakka S.K., Mahesh R., Malhotra P., Mohmmmed A. A novel class of Plasmodial ClpP protease inhibitors as potential antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chem.* 2017. **25**: 5662–5677. doi: 10.1016/j.bmc.2017.08.049
 4. Lamsa J. A Method for the preparation of a 2,4-diamino-3-oxy-pyrimidine derivative. EP 0270201A1. 1988. Avail. URL: <http://ep.espacenet.com>.
 5. Yavolovskii A.A., Stepanov D.E., Grishchuk L.V., Pluzhnik-Gladyr S.M., Rakipov I.M., Ivanov Yu.E., Kamalov G.L. Specific Features of Tosylation of 2-Substituted Pyrimidin-4(3*H*)-ones Containing a Double Bond in the α -Position of the Side Chain. *Russ. J. Org. Chem.* 2021. **57**: 1841–1846. doi.org/10.1134/S1070428021110051
 6. Hurst D.T., Beautont C., Jones D.T.E., Kingsley D.A., Partridge J.D., Rutherford T. The Chemistry of Pyrimidinethiols. II. The Preparation and Reactions of Some 2-Arenecarbonylmethylthiopyrimidines. *J. Aust. J. Chem.* 1988. **41**: 1209–1219. doi: 10.1071/CH9881209
 7. Stepanov D.E., Grishuk L.V., Ivanov R.Yu., Yavolovskii A.A., Kamalov G.L.. A simple approach to the synthesis of 2-(2-amino-4-arylthiazol-5-yl)pyrimidines. *Rus. J. Gen. Chem.* 2013. **3**(83): 526–529. doi: 10.1134/S1070363213030195
 8. Murashko S.V., Ptrun'kin V.E., Evreev V.N. 1-aminopropandiol-2,3. In: "Reagents and highly pure substances. Methods for obtaining chemical reagents and highly pure substances. M., NIITECHIM. 1976. 5. 17–19 (in Russian).

Стаття надійшла 07.02.2023.