

УДК 547.854.83

Повідайчик М.В., асп.; Онисько О.М., студ.; Онисько М.Ю., д.х.н., доц.

СИНТЕЗ ТЕРМІНАЛЬНИХ 2-АЛКЕНІЛ(АЛКІНІЛ)ТІО-5-ЦІАНО-6-(*n*-ДИМЕТИЛАМІНОФЕНІЛ)ПІРИМІДИН-4-ОНІВ*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Підгірна, 46; 88000, м. Ужгород, Україна; e-mail: mariannapovidajchik@gmail.com*

Моно- та поліциклічні піримідини володіють протипухлинною, противірусною, протисудомною активностями, проявляють протизапальну та знеболюючу дію, є інгібіторами альдозоредуктази, росту рослин. Алкенілфункціоналізовані піримідини добре себе зарекомендували як субстрати для дослідження регіоселективності реакцій електрофільної гетероциклізації під дією галогеновмісних електрофільних агентів, а галогено- та халькогенофункціоналізовані продукти циклізації проявляли високу антибактеріальну, протигрибкову та протималарійну активності. Введення до таких алкенілпіримідинів нових функціональних груп, здатних до модифікації, може суттєво вплинути на їх реакційну здатність та змінити/підсилити біологічну активність продуктів галоциклізації. Нами запропоновано синтез 2-алкеніл(алкініл)тіо похідних 5-ціано-6-(*n*-диметиламінофеніл)-піримідин-4-ону, що містять лабільну до функціоналізації ціано-групу. В результаті алкілування 2-тіоксо-5-ціано-6-(*n*-диметиламінофеніл)піримідин-4-он ненасиченими алкіл галогенідами в лужному середовищі одержано перспективні для гетероциклізації галогеновмісними електрофільними реагентами термінальні алкенільні (аліл, металіл) та алкінільні (пропаргіл) тіоетери ціанопіримідинону.

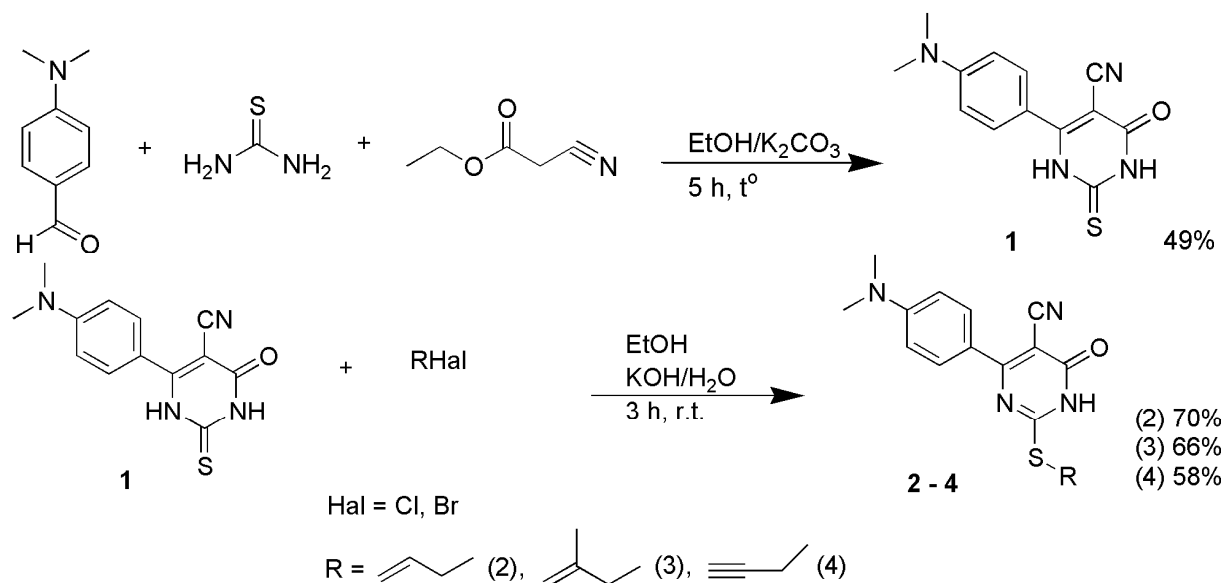
Ключові слова: 2-тіоксо-5-ціано-піримідин-4-он; алкілування; алкенілтіопіримідинон; алкінілтіопіримідинон.

Функціоналізовані піримідини володіють широким спектром біологічної активності. Зокрема, вони володіють протипухлинною [1, 2], противірусною [3], протисудомною [4] активностями, проявляють протизапальну та знеболюючу дію [5], є інгібіторами альдозоредуктази [6], SecA АТФази [7], азиду [8], росту рослин [9]. Пошук методів синтезу нових функціоналізованих та конденсованих похідних піримідину є актуальною проблемою.

Алкенілфункціоналізовані моно- та поліциклічні піримідини добре себе зарекомендували як субстрати для дослідження регіоселективності реакцій електрофільної гетероциклізації під дією галогеновмісних електрофільних агентів [10-12], а галогено- та халькогенофункціоналізовані продукти циклізації проявляли високу антибактеріальну, протигрибкову та протималарійну активності [13, 14]. Введення до таких алкеніл-

піримідинів нових функціональних груп, здатних до модифікації, може суттєво вплинути на їх реакційну здатність та змінити/підсилити біологічну активність продуктів галоциклізації. Тому метою даної роботи є синтез термінальних 2-алкеніл(алкініл)тіо похідних 5-ціано-6-(*n*-диметиламінофеніл)-піримідин-4-ону **2, 3**, що містять лабільну до функціоналізації ціано-групу.

Для синтезу тіоетерів синтезовано 2-тіоксо-5-ціано-6-(*n*-диметиламінофеніл)-піримідин-4-он **1** трикомпонентною взаємодією еквімолярних кількостей тіосечовини, ціанооцтового естеру та *n*-диметиламінобензальдегіду в присутності поташу за описаною методикою [14]. Алкілування проводили аліл-(металіл-, пропаргіл-) галогенідом в лужному середовищі, в результаті чого отримали цільові тіоетери **2-4** з виходом 58-70%.



Спектральні дані повністю підтверджують будову сполук **2-4**. В спектрах ПМР тіоетерів **2-4** наявні характерні сигнали протонів алільного (мультиплет при 5.92 м.ч., три дублети при 5.23, 5.03 та 3.67 м.ч.), металільного (синглети при 4.96, 4.78, 3.72 та 1.77 м.ч.) та пропаргільного (синглети при 3.81 та 2.82 м.ч.) замісників, що разом з даними елементного аналізу вказує на проходження алкілування. Новосинтезовані алкенільні та алкінільні тіоетери **2-4** є зручними об'єктами для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації під дією галогеновмісних елеткрофільних реагентів.

Висновки

Таким чином, в результаті алкілування 2-тіоксо-5-ціано-6-(*n*-диметиламінофеніл)піримідин-4-он ненасиченими алкіл галогенідами одержано перспективні для гетероциклізації електрофільними реагентами термінальні алкенільні та алкінільні тіоетери з лабільною до функціоналізації ціано-групою.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ¹H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO. 2-Тіоксо-5-ціано-6-

(*n*-диметиламінофеніл)-тетрагідропіримідин-4-он **1** синтезований за методикою [14].

Загальна методика синтезу тіоетерів 2-4

До 0.01 моль 2-тіоксопіримідину **1**, розчиненого у 10 мл етанолу, додають 0.012 моль калій гідроксиду, розчиненого у 3 мл води. До утвореного розчину додають 0.012 моль алкеніл(алкініл) галогеніду і перемішують 1 год. Осад коричневого кольору фільтрують, перекристалізують з етанолу.

2-Алілтіо-6-(*n*-диметиламінофеніл)-5-ціано-3,4-дигідропіримідин-4-он 2. Вихід 70%; T_{пл} 130-132°C. ¹H ЯМР (400 Гц, ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 3.03 (с, 6H), 3.67 (д, J=6.8, 2H), 5.03 (д, J=9.6, 1H), 5.23 (д, J=17.2, 1H), 5.92 (м, 1H), 6.77 (д, J=8.8, 2H), 7.67 (д, J=8.8, 2H), 9.55 (с, 1H). Вирахувано, % для C₁₆H₁₆N₄OS: C, 61.54; H, 5.13; N, 17.95. Знайдено, %: C, 60.85; H, 4.97; N, 17.55.

2-Металілтіо-6-(*n*-диметиламінофеніл)-5-ціано-3,4-дигідропіримідин-4-он 3. Вихід 66%; T_{пл} 157-159°C. ¹H ЯМР (400 Гц, ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 1.77 (с, 3H), 2.96 (с, 6H), 3.72 (с, 2H), 4.78 (с, 1H), 4.96 (с, 1H), 6.73 (д, J=8.8, 2H), 7.76 (д, J=8.8, 2H), 9.49 (с, 1H). Вирахувано, % для C₁₇H₁₈N₄OS: C, 62.96; H, 5.56; N, 17.28;. Знайдено, %: C, 61.25; H, 5.47; N, 17.01.

2-Пропаргілтіо-6-(*n*-диметиламінофеніл)-5-ціано-3,4-дигідропіримідин-4-он 3. Вихід 58%; T_{пл} 135-137°C. ¹H ЯМР (400 Гц, ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 2.82 (с, 2H), 3.02 (с, 6H), 3.81 (с, 1H), 6.76 (д, J=8.8, 2H), 7.66 (д, J=8.8, 2H), 9.64 (с, 1H). Вирахувано, % для

C₁₆H₁₄N₄OS: C, 61.94; H, 4.52; N, 18.06; Знайдено, %: C, 61.16; H, 4.25; N, 17.69.

Список використаних джерел

1. Fortin S., Wei L., Moreau E., Lacroix J., Côté M.F., Petitclerc É., Kotra L.P., R.C.-Gaudreault R. Design, synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of substituted phenyl 4-(2-oxoimidazolidin-1-yl) benzenesulfonates as new tubulin inhibitors mimicking combretastatin A-4. *J. Med. Chem.* 2011, 54(13), 4559–4580. Doi: 10.1021/jm200488a.
2. Rosowsky A., Bader H., Wright J.E., Moran R.G. 5-Deaza-7-desmethylene analogues of 5, 10-methylene-5, 6, 7, 8-tetrahydrofolic acid and related compounds: Synthesis and in vitro biological activity. *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31(5), 1241–1250. Doi: 10.1002/jhet.5570310522.
3. Brzozowski Z., Sączewski F. Synthesis and anti-HIV activity of n-(3-amino-3, 4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)-4-chloro-2-mercapto-5-methylbenzenesulfonamide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 2007, 44(1), 261–267. Doi: 10.1002/jhet.5570440144.
4. Severina H., Voloshchuk N., Saidov N., Georgiyants V. Design, synthesis, molecular docking and anticonvulsant evaluation of 6-methyl-2-arylaminopyrimidin-4 (3H)-one. *ScienceRise, Pharm. sci.* 2020, 2(24), 9–17. Doi: 10.15587/2519-4852.2020.200809.
5. Amin K.M., Kamel M.M., Anwar M.M., Khedr M., Syam Y.M. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel series of spiro [(2H, 3H) quinazoline-2, 1'-cyclohexan]-4 (1H)-one derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(6), 2117–2131. Doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.078.
6. Feitosa S.G. D., Maciel L.G., Anjos, J.V. Biologically active thio-pyrimidinones from base-catalyzed thiol-ene coupling with maleimides. *J. Heterocycl. Chem.* 2022, 59(8), 1385–1396. Doi: 10.1002/jhet.4478.
7. Chen W., Huang Y.J., Gundala S.R., Yang H., Li M., Tai P.C., Wang B. The first low μM SecA inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18(4), 1617–1625. Doi: 10.1016/j.bmc.2009.12.074.
8. Stoddard B.L., Ringe D., Petsko G.A. The structure of iron superoxide dismutase from *Pseudomonas ovalis* complexed with the inhibitor azide. *PEDS.* 1990, 4(2), 113–119. Doi: 10.1093/protein/4.2.113.
9. Varney M.D., Romines W.H., Boritzki T., Margosiak S.A., Bartlett C., Howland E.J. Synthesis and biological evaluation of-n [4-(2-trans-[(2, 6-diamino-4 (3H)-oxopyrimidin-5-yl) methyl] thio] cyclobutyl) benzoyl]-l-glutamic acid a novel 5-thiapyrimidinone inhibitor of dihydrofolate reductase. *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32(5), 1493–1498. Doi: 10.1002/jhet.5570320514.
10. Kut M., Onysko M., Lendel V. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by pAlkoxyphenyltellurium Trichloride. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(4), 888–892. Doi: 10.1002/jhet.3114.
11. Kut M., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22(6), 347–350. Doi: 10.1515/hc-2016-0169.
12. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.
13. Cipriano S.S., El Chamy Maluf S., Kut M., Ferrara T.F., Azevedo M.F., Carmona A.K., Onysko M., Cunha R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *IV International Congress “Drug Discovery for Neglected Diseases”.* Buenos Aires. 2018, P. 195.
14. Sayed M., Younisa O., Hassaniena R., Ahmed M., Mohammed A., Kamal K., Tsutsumi O. Design and synthesis of novel indole derivatives with aggregation-induced emission and antimicrobial activity. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2019, 383, 111969. Doi: 10.1016/j.jphotochem.2019.111969.

Стаття надійшла до редакції: 02.11.2022.

SYNTHESIS OF TERMINAL 2-ALKENYL(ALKYNYL)THIO-5-CYANO-6-(p-DIMETHYLAMINOPHENYL)PYRIMIDIN-4-ONES

Povidaichyk M., Onysko O., Onysko M.

Uzhhorod National University, 88000 Uzhhorod, Pidhirna str. 46;
e-mail: mariannapovidaichyk@gmail.com

Functionalized pyrimidines possess a wide spectrum of biological activity. In particular, they have antitumor, antiviral, and anticonvulsant activities, exhibit anti-inflammatory and analgesic effects, and they are inhibitors of aldose reductase, SecA ATPase, azide, and plant growth. The search for methods of synthesis of new functionalized and condensed pyrimidine derivatives is an urgent problem.

Alkenyl-functionalized mono- and polycyclic pyrimidines are promise substrates for studying the regioselectivity of electrophilic heterocyclization reactions under the influence of halogen-containing electrophilic agents, and halogen- and chalcogen-functionalized cyclization products showed high antibacterial, antifungal, and antimalarial activity. The introduction of new functional groups capable to modification into such alkenylpyrimidines can significantly affect their reactivity and change/enhance the biological activity of the halocyclization products. We proposed the synthesis of 2-alkenyl(alkynyl)thio derivatives of 5-cyano-6-(p-dimethylaminophenyl)-pyrimidin-4-one containing a cyano group labile to functionalization. As a result of alkylation of 2-thioxo-5-cyano-6-(p-dimethylaminophenyl)pyrimidin-4-one with unsaturated alkyl halides in an alkaline medium, the terminal alkenyl (allyl, methallyl) and alkynyl (propargyl) thioethers of cyanopyrimidine were obtained, promising for heterocyclization with halogen-containing electrophilic reagents.

Keywords: 2-thioxo-5-cyano-pyrimidin-4-one; alkylation; alkenylthiopyrimidinone; alkynylthiopyrimidinone.

References

1. Fortin S., Wei L., Moreau E., Lacroix J., Côté M.F., Petitclerc É., Kotra L.P., R.C.-Gaudreault R. Design, synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of substituted phenyl 4-(2-oxoimidazolidin-1-yl) benzenesulfonates as new tubulin inhibitors mimicking combretastatin A-4. *J. Med. Chem.* 2011, 54(13), 4559–4580. Doi: 10.1021/jm200488a.
2. Rosowsky A., Bader H., Wright J.E., Moran R.G. 5-Deaza-7-desmethylene analogues of 5, 10-methylene-5, 6, 7, 8-tetrahydrofolic acid and related compounds: Synthesis and in vitro biological activity. *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31(5), 1241–1250. Doi: 10.1002/jhet.5570310522.
3. Brzozowski Z., Sączewski F. Synthesis and anti-HIV activity of n-(3-amino-3, 4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)-4-chloro-2-mercapto-5-methylbenzenesulfonamide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 2007, 44(1), 261–267. Doi: 10.1002/jhet.5570440144.
4. Severina H., Voloshchuk N., Saidov N., Georgiyants V. Design, synthesis, molecular docking and anticonvulsant evaluation of 6-methyl-2-arylaminopyrimidin-4 (3H)-one. *ScienceRise, Pharm. sci.* 2020, 2(24), 9–17. Doi: 10.15587/2519-4852.2020.200809.
5. Amin K.M., Kamel M.M., Anwar M.M., Khedr M., Syam Y.M. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel series of spiro [(2H, 3H) quinazoline-2, 1'-cyclohexan]-4 (1H)-one derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(6), 2117–2131. Doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.078.
6. Feitosa S.G. D., Maciel L.G., Anjos, J.V. Biologically active thio-pyrimidinones from base-catalyzed thiol-ene coupling with maleimides. *J. Heterocycl. Chem.* 2022, 59(8), 1385–1396. Doi: 10.1002/jhet.4478.
7. Chen W., Huang Y.J., Gundala S.R., Yang H., Li M., Tai P.C., Wang B. The first low μM SecA inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18(4), 1617–1625. Doi: 10.1016/j.bmc.2009.12.074.
8. Stoddard B.L., Ringe D., Petsko G.A. The structure of iron superoxide dismutase from *Pseudomonas ovalis* complexed with the inhibitor azide. *PEDS.* 1990, 4(2), 113–119. Doi: 10.1093/protein/4.2.113
9. Varney M.D., Romines W.H., Boritzki T., Margosiak S.A., Bartlett C., Howland E.J. Synthesis and biological evaluation of-n [4-(2-trans-[(2, 6-diamino-4 (3H)-oxopyrimidin-5-yl] methyl) thio] cyclobutyl]

- benzoyl]-l-glutamic acid a novel 5-thiapyrimidinone inhibitor of dihydrofolate reductase. *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32(5), 1493–1498. Doi: 10.1002/jhet.5570320514.
- 10 Kut M., Onysko M., Lendel V. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by p-Alkoxyphenyltellurium Trichloride *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(4), 888–892. Doi: 10.1002/jhet.3114.
11. Kut M., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22(6), 347–350. Doi: 10.1515/hc-2016-0169.
12. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.
13. Cipriano S.S., El Chamy Maluf S., Kut M., Ferrara T.F., Azevedo M.F., Carmona A.K., Onysko M., Cunha R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *IV International Congress “Drug Discovery for Neglected Diseases”*. Buenos Aires. 2018, P. 195.
14. Sayed M., Younisa O., Hassaniena R., Ahmed M., Mohammed A., Kamal K., Tsutsumi O. Design and synthesis of novel indole derivatives with aggregation-induced emission and antimicrobial activity. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2019, 383, 111969. Doi: 10.1016/j.jphotochem.2019.111969.