

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-{{6-МЕТИЛ-2-(ПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)ПИРИМИДИН- 4-ИЛ}ОКСИ}АЦЕТОГИДРАЗИДА

© 2019 г. В. А. Пивазян^а, Э. А. Казарян^а, Ж. А. Азарян^б, А. П. Енгоян^{а, б, *}

^а Исследовательский центр синтеза пестицидов и защиты растений,
Национальный аграрный университет Армении, ул. Теряна 74, Ереван, 0009 Армения

^б Российско-Армянский университет, ул. О. Эмина 123, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: ayengoyan@mail.ru

Поступило в Редакцию 15 апреля 2019 г.

После доработки 15 апреля 2019 г.

Принято к печати 22 апреля 2019 г.

Взаимодействием 6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4(3H)-она с эфиром хлоруксусной кислоты с последующим гидразинолизом получен 2-{{6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси}ацетогидразид, на основе которого синтезирован ряд новых производных, в том числе сочетающих в молекулах пиримидиновое кольцо с 1,2,4-триазольным, 1,3,4-оксадиазольным и фурановым. При предварительном биологическом скрининге синтезированные соединения проявили выраженное стимулирующее действие на рост растений. Активность веществ составляла 65–87% по сравнению с гетероауксином.

Ключевые слова: 2-{{6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси}ацетогидразид, 5-{{(пиримидин-4-ил)окси}метил}-4H-1,2,4-триазол-3-тиол, 5-{{(пиримидин-4-ил)окси}метил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион, стимуляторы роста растений

DOI: 10.1134/S0044460X19100056

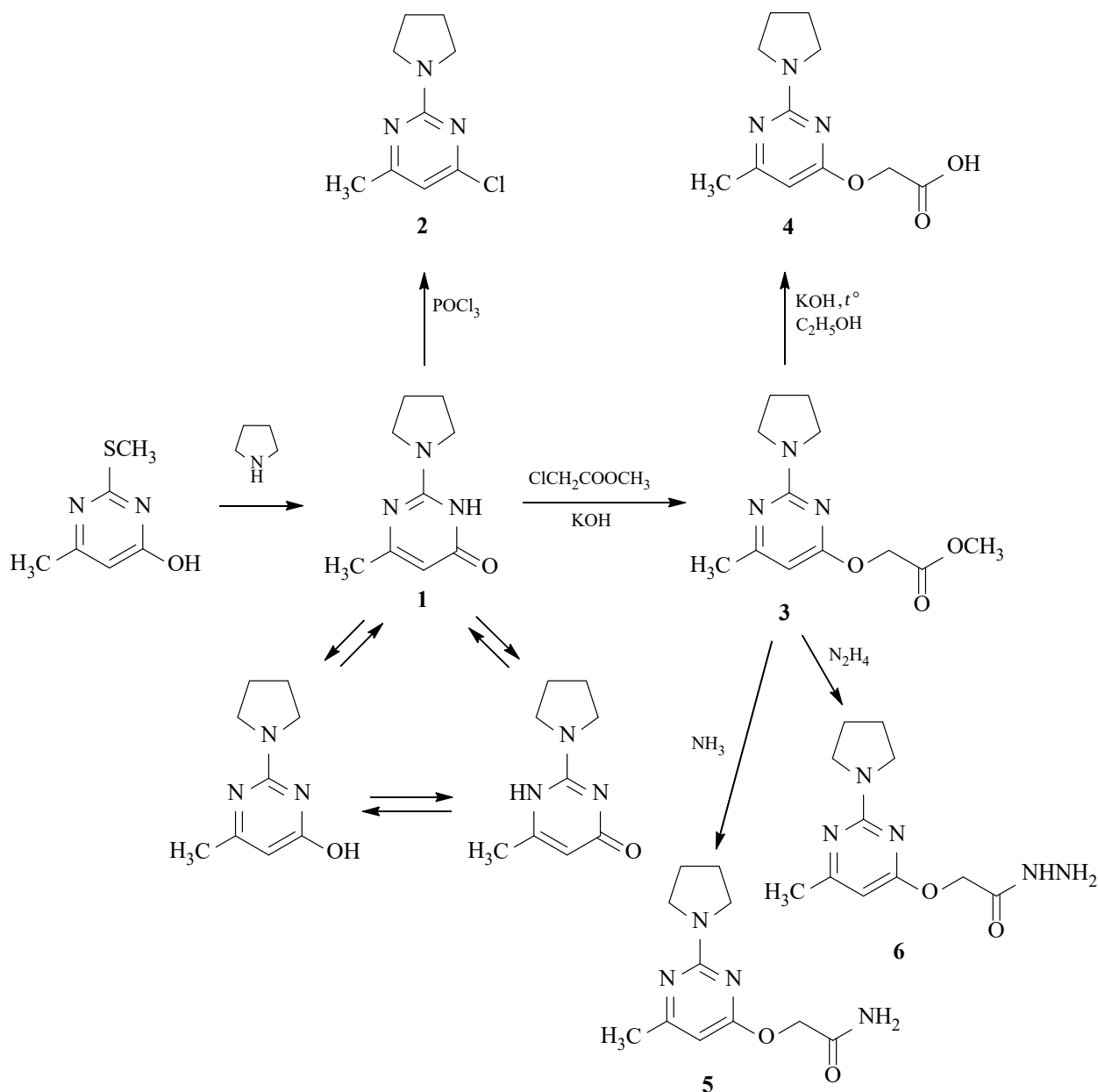
Производные пиримидина обладают широким спектром биологической активности. Пиримидиновые и пуриновые основания входят в состав нуклеиновых кислот, коэнзимов и алкалоидов. Витамин В₁ и полученная на его основе кокарбоксилаза также содержат пиримидиновое кольцо. В медицинской практике широко применяются синтетические лекарственные средства на основе пиримидина: барбитураты, сульфаниламиды, а также антимикробные, антигипертензивные, противогельминтные, противогерпесные, противоопухолевые и анти-ВИЧ препараты.

В ряду производных пиримидина обнаружены соединения, обладающие антибактериальной [1–4], противогрибковой [5–7], противоопухолевой [8–10], противовоспалительной и анестезирующей [11–13], противосудорожной [14], антиоксидантной [15, 16], противовирусной [17, 18],

анти-ВИЧ [19–22], противотуберкулезной [23–25], антималярийной [26, 27] и кардиотонической активностью [28, 29]. В сельском хозяйстве производные пиримидина применяются в качестве фунгицидов, инсектицидов, акарицидов и гербицидов – в основном пиримидиндиамины, пиримидинилоксибензиламины, пиримидинилокси- и пиримидинилсульфанилпроизводные бензойной кислоты. Наибольшей активностью обладают сульфуроновые производные пиримидина, в молекулах которых пиримидиновый цикл связан с другими гетероциклами или с арильным остатком через сульфонуруновую группу [30].

Из анализа литературных данных видно, что достаточно мало исследованы соединения, сочетающие в молекулах пиримидиновое кольцо с другими гетероциклами, в частности с азолами, на базе которых получен и применяется целый

Схема 1.

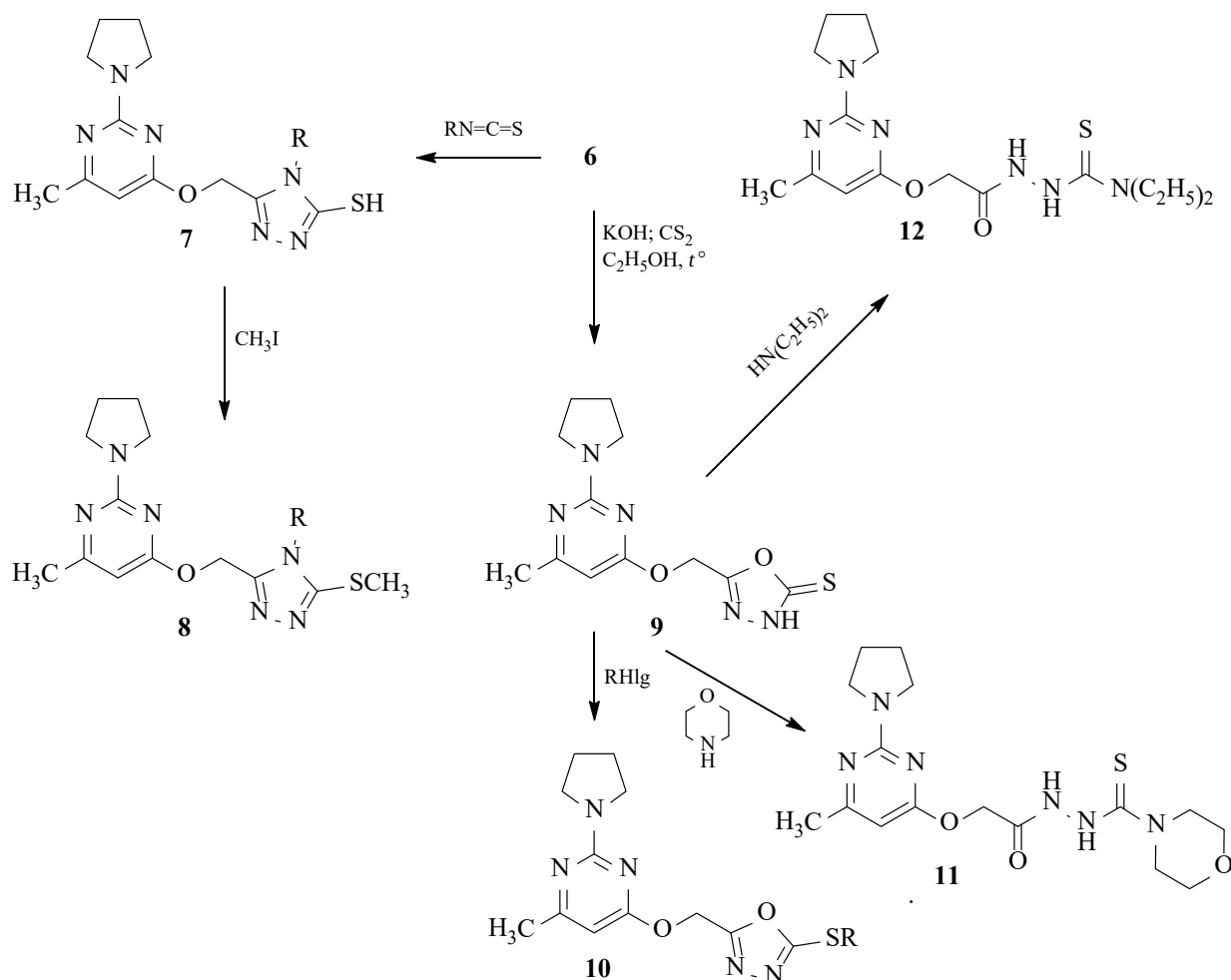


ряд химических средств защиты и стимуляторов роста растений. Выработка вредными организмами и возбудителями болезней растений резистентности к применяемым препаратам вызывает необходимость систематического пополнения их ассортимента новыми веществами с различными механизмами действия. Целенаправленный синтез новых соединений на базе пириимидина может привести к биологически активным производным, по отношению к которым резистентность не сформировалась.

В настоящей работе нами синтезирован новый ряд соединений на основе 6-метил-(2-пирролидин-1-ил)пириимидин-4-она, в том числе сочетающих в молекулах пириимидиновое ядро с 1,3,4-триазольным или 1,3,4-оксадиазольным циклами, и изучены их биологические свойства.

Взаимодействием 6-метил-2-(метилсульфанил)-пириимидин-4(3H)-она с пирролидином был получен 6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пириимидин-4(3H)-он **1** (схема 1). Реакция последнего с хло-

Схема 2.



$R = C_2H_5$ (**7a**, **8a**), C_6H_5 (**7b**, **8b**), CH_3 (**10a**), CH_2COOCH_3 (**10b**), CH_2CONH_2 (**10v**).

рокистью фосфора приводит к соответствующему 4-хлорпроизводному **2**.

Соединение **1** может существовать в трех возможных таутомерных формах в зависимости от положения подвижного атома водорода (схема 1). В ИК спектре этого соединения в кристаллической форме при 1646 см^{-1} наблюдается полоса поглощения, соответствующая карбонильной группе $C=O$. Однако в растворе может происходить перенос атома водорода к атому кислорода, вследствие чего реакция замещения может протекать как по атому кислорода гидроксильной группы, так и по одному из атомов азота пиримидинового цикла. В ИК спектре метил-2-{[(6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси]ацетата **3**, полученного при взаимодействии исходного соединения

1 с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты (схема 1), в области валентных колебаний группы $C=O$ проявляется лишь одна полоса поглощения при 1754 см^{-1} , соответствующая эфирной карбонильной группе. Кроме того, в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C ацетата **3** наблюдаются сигналы группы OCH_2 при 4.74 и 61.2 м. д. соответственно. Эти данные однозначно указывают на то, что замещение происходит по атому кислорода группы OH .

Щелочным гидролизом ацетата **3** и реакцией с аммиаком получены кислота **4** и амид **5** соответственно (схема 1). Взаимодействие ацетата **3** с гидразингидратом приводит к образованию 2-{[6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]окси}-ацетогидразида **6**, на основе которого был проведен ряд превращений. Так, при нагревании со-

единения **6** с этил- или фенилизотиоцианатом в толуоле в присутствии каталитических количеств пиридина происходит гетероциклизация с образованием триазольного цикла **7а, б** (схема 2). При метилировании этих соединений иодистым метилом получены соответствующие S-метилпроизводные **8а, б**.

Соединения **7а, б** могут находиться как в тионной, так и в тиольной таутомерных формах. В спектрах ЯМР ^{13}C данных соединений в области 175–185 м. д. отсутствуют сигналы, которые могли бы соответствовать атому углерода двойной связи $\text{C}=\text{S}$, что указывает на тиольную форму.

Метилирование соединений **7а, б** протекает по экзоциклическому атому серы (схема 2). Об этом свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H синглетных сигналов в области 2.67–2.70 м. д., соответствующих S-метильной группе.

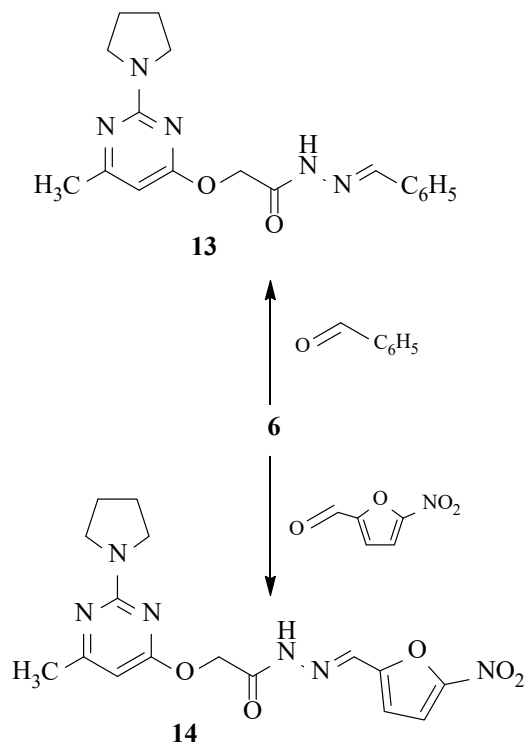
С целью синтеза соединений, включающих пиримидиновый и 1,3,4-оксадиазольный циклы, проведена гетероциклизация гидразида **6** под действием KOH и CS_2 в спиртовой среде (схема 2). В полученном соединении **9** 1,3,4-оксадиазольный цикл, в отличие от 1,2,4-триазольного цикла в соединениях **7**, находится в тионной форме. В пользу такого строения свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала при 177.9 м. д., соответствующего атому углерода двойной связи $\text{C}=\text{S}$. При алкилировании соединения **9** диметилсульфатом и алкилгалогенидами замещение также протекает по атому серы (схема 2), что подтверждается данными ЯМР.

Для замены тиоксогруппы 1,3,4-оксадиазольного цикла на аминогруппу была проведена реакция соединения **9** с диэтиламином и морфолином. Однако вместо образования 2-аминопроизводного происходило расщепление оксадиазольного цикла с образованием соединений **11** и **12** (схема 3), что подтверждалось наличием в спектрах ЯМР ^1H сигналов, соответствующих двум группам NH .

В результате взаимодействия гидразида **6** с бензальдегидом и 5-нитрофуран-2-карбальдегидом получены соединения **13** и **14**, в спектрах ЯМР которых наблюдаются два набора сигналов, соответствующих *E*- и *Z*-изомерам, с преобладанием стерически более выгодной *E*-формы (*E/Z* ~3:1) (схема 3).

Синтезированные соединения были подвергнуты лабораторно-вегетационным испытаниям для определения гербицидных, фунгицидных и регулирующих рост растений свойств. Практически все соединения продемонстрировали стимулирующее действие на рост растений. Эксперименты проводили на семенах и саженцах фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.). Изучали влияние водных суспензий соединений **1–14** в концентрациях 25 и 50 мг/л на жизнеспособность семян, прорастание и рост рассады. Эти данные сравнивали с аналогичным эффектом растворов гетероауксина тех же концентраций. Активность соединений колебалась в интервале 41–91% по сравнению с гетероауксином (см. таблицу). Данные биологического скрининга отражают интересный факт, когда в ряде случаев стимулирующее действие растворов с меньшей концентрацией оказалось выше более концентрированных растворов (**3, 5, 8б, 13, 14**). Вещества, проявившие в эксперименте активность выше 70% (**1, 3, 5, 7б, 8б, 9, 11, 10в, 13, 14**), отобраны для более глубокого изучения и дальнейших полевых испытаний с применением растворов синтезированных соединений в концентрациях менее 25 мг/л.

Схема 3.



Стимулирование роста растений растворами соединений **1–14**

Соединение	Активность по сравнению с гетероауксином, %	
	25 мг/л	50 мг/л
Гетероауксин	100.0	100.0
1	76.0	79.6
3	71.7	58.4
4	54.2	–
5	74.7	50.4
6	50.4	42.5
7a	61.7	57.9
7b	44.1	80.2
8a	67.7	41.2
8b	91.2	46.9
9	74.3	–
10a	50.4	42.5
10b	48.9	68.0
10в	70.9	72.4
11	91.4	91.0
13	78.5	48.9
14	79.5	72.5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре 330FT-IR (Thermo Nicolet) с использованием методики ATR. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты при 30°C на спектрометре ЯМР Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно) в смеси растворителей ДМСО- d_6 – CCl_4 (3:1), внутренний стандарт – ТМС. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – ацетон–гексан, 2:1. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Eurovector EA30000. Температуры плавления определены капиллярным методом без корректировки.

6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4(3H)-он (1). Смесь 0.01 моль 6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4(3H)-она и 0.02 моль пир-

ролидина в 20 мл бутан-1-ола нагревали 15 ч при 130–140°C. Бутан-1-ол отгоняли, остаток промывали диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили. Выход 72%, т. пл. 240–242°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.92–1.99 м (4H, CH_2CH_2), 2.04 с (3H, CH_3), 3.43–3.51 м (4H, CH_2NCH_2), 5.32 с (1H, CH, пиримидин), 10.84 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.7, 24.7, 46.1, 98.8, 152.2, 163.7, 165.1. Найдено, %: C 60.21; H 7.26; N 23.20. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 60.32; H 7.31; N 23.45.

4-Хлор-6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (2). Смесь 0.01 моль соединения **1** и 5 мл POCl_3 нагревали 2 ч при 80–85°C, затем отгоняли 2/3 POCl_3 , добавляли ледяную воду и нейтрализовали гидроксидом аммония. Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром. После удаления эфира получали чистый продукт. Выход 75%, густое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.93–2.00 м (4H, CH_2CH_2), 2.27 с (3H, CH_3), 3.48–3.55 м (4H, CH_2NCH_2), 6.34 с (1H, CH, пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.3, 24.8, 46.1, 106.8, 159.4, 159.7, 168.0. Найдено, %: C 54.77; H 6.21; N, 21.41. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C 54.69; H 6.12; N, 21.26.

Метил-2-[(6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси]ацетат (3). К раствору 0.01 моль калиевой соли соединения **1** в 10 мл ДМФА при охлаждении (–5–0°C) по каплям добавляли 0.011 моль метилового эфира хлоруксусной кислоты. Полученную смесь оставляли на ночь при 20°C, затем нагревали 2 ч при 80–90°C. Осадок отфильтровывали, и отгоняли ДМФА при низком давлении. Остаток обрабатывали водой, отфильтровывали и сушили. Выход 84%, т. пл. 68–70°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1754 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.90–2.01 м (4H, CH_2CH_2), 2.22 с (3H, CH_3), 3.38–3.53 м (4H, CH_2NCH_2), 3.70 с (3H, OCH_3), 4.74 с (2H, OCH_2), 5.85 с (1H, CH, пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.5, 24.9, 45.7, 51.0, 61.2, 93.4, 159.0, 167.4, 167.9, 168.2. Найдено, %: C 57.24; H 6.75; N 16.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.36; H 6.82; N 16.72.

2-[(6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси]уксусная кислота (4). К 0.01 моль соединения **3** прибавляли спиртовой раствор 0.02 моль КОН. Смесь кипятили 2 ч, затем спирт отгоняли. Остаток растворяли в воде, нейтрализо-

вали уксусной кислотой до pH = 6–7. Прозрачный раствор упаривали, из остатка продукт реакции извлекали ацетоном. Выход 65%, т. пл. 95–97°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.93–2.06 м (4H, CH_2CH_2), 2.42 с (3H, CH_3), 3.45–3.80 м (4H, CH_2NCH_2), 4.72 с (2H, OCH_2), 6.34 с (1H, CH , пиримидин), 7.50–8.50 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.5, 24.9, 47.1, 62.1, 95.2, 168.5, 168.7. Найдено, %: C 55.59; H 6.30; N 17.59. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.69; H 6.37; N 17.71.

2-[[6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]окси]ацетамид (5). Смесь 0.01 моль соединения **3** и 10 мл 25%-ного NH_4OH выдерживали 24 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 82%, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.91–1.98 м (4H, CH_2CH_2), 2.21 с (3H, CH_3), 3.46–3.53 м (4H, CH_2NCH_2), 4.59 с (2H, OCH_2), 5.86 с (1H, CH , пиримидин), 6.87 уш. с и 7.06 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.5, 24.9, 45.8, 63.0, 93.6, 159.3, 167.2, 168.1, 169.3. Найдено, %: C 55.78; H 6.73; N 23.58. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.92; H 6.83; N 23.71.

2-[[6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]окси]ацетогидразид (6). Смесь 0.01 моль соединения **3** и 10 мл 70%-ного гидразина перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставляли на ночь. На следующий день добавляли 10 мл воды, продукт реакции отфильтровывали и сушили. Выход 78%, т. пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.91–1.98 м (4H, CH_2CH_2), 2.21 с (3H, CH_3), 3.45–3.53 м (4H, CH_2NCH_2), 4.01 уш. с (2H, NH_2), 4.64 с (2H, OCH_2), 5.86 с (1H, CH , пиримидин), 8.91 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.5, 24.8, 45.8, 62.4, 93.7, 159.2, 166.7, 167.0, 168.1. Найдено, %: C 52.58; H 6.82; N 27.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 52.58; H 6.82; N 27.87.

Общая методика синтеза соединений 7а, б. Смесь 0.01 моль соединения **6**, 0.01 моль этилизоотиоцианата (или фенилизотиоцианата) и каталитического количества пиридина в 15 мл толуола оставляли при комнатной температуре на ночь, затем нагревали 3 ч при 125–130°C. Толуол отгоняли, осадок отфильтровывали и сушили.

5-[[6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксиметил]-4-этил-4H-1,2,4-триа-

зол-3-тиол (7а). Выход 88%, т. пл. 166–168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, NCH_2SCH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.92–2.01 м (4H, CH_2CH_2), 2.21 с (3H, CH_3), 3.47–3.59 м (4H, CH_2NCH_2), 3.45–3.75 уш. с ($\text{SH} + \text{H}_2\text{O}$ растворителя), 4.03 к (2H, NCH_2SCH_3 , $J = 7.1$ Гц), 5.36 с (2H, OCH_2), 5.79 с (1H, CH , пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.1, 23.5, 24.8, 38.4, 45.9, 56.1, 93.1, 147.0, 159.2, 167.2, 167.7, 167.8. Найдено, %: C 52.35; H 6.12; N 26.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 52.48; H 6.29; N 26.23.

5-[[6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксиметил]-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-тиол (7б). Выход 72%, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.91–2.00 м (4H, CH_2CH_2), 2.20 с (3H, CH_3), 3.00–3.80 уш. с ($\text{SH} + \text{H}_2\text{O}$ растворителя), 3.42–3.52 м (4H, CH_2NCH_2), 5.20 с (2H, OCH_2), 5.64 с (1H, CH , пиримидин), 7.20–7.58 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: C 58.77; H 5.55; N 22.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 58.68; H 5.47; N 22.81.

Общая методика синтеза соединений 8а, б. К раствору 0.01 моль соединения **7** и 0.01 моль KOH в 10 мл воды по каплям прибавляли 0.01 моль CH_3I . Через 3 ч выпавший осадок отфильтровывали и сушили.

4-Метил-6-[[5-(метилсульфанил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метокси]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (8а). Выход 68%, т. пл. 85–87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, NCH_2SCH_3 , $J = 7.2$ Гц), 1.92–2.03 м (4H, CH_2CH_2), 2.21 с (3H, CH_3), 2.70 с (3H, SCH_3), 3.51–3.59 м (4H, CH_2NCH_2), 3.96 к (2H, NCH_2SCH_3 , $J = 7.1$ Гц), 5.45 с (2H, OCH_2), 5.78 с (1H, CH , пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 14.6, 23.5, 24.9, 45.9, 56.2, 93.1, 150.6, 150.7, 159.3, 167.6, 167.9. Найдено, %: C 53.69; H 6.52; N 24.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 53.87; H 6.63; N 25.13.

4-Метил-6-[[5-(метилсульфанил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метокси]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (8б). Выход 72%, т. пл. 67–69°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.90–1.98 м (4H, CH_2CH_2), 2.20 с (3H, CH_3), 2.67 с (3H, SCH_3), 3.43–3.53 м (4H, CH_2NCH_2), 5.30 с (2H, OCH_2), 5.64 с (1H, CH , пиримидин), 7.32–7.55 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: C 59.87; H 5.91; N 22.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 59.66; H 5.80; N 21.97.

5-{{6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}оксиметил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (9). К раствору 0.01 моль КОН 25 мл этанола прибавляли 0.01 моль соединения **6**, затем по каплям прибавляли 0.011 моль CS₂. Полученную смесь кипятили 2 ч, спирт отгоняли. Остаток растворяли в воде и нейтрализовали уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 82%, т. пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.91–2.00 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 3.45–3.53 м (4H, CH₂NCH₂), 5.30 с (2H, OCH₂), 5.86 с (1H, CH, пиримидин), 10.25 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.5, 24.8, 45.9, 55.6, 93.2, 104.5, 159.0, 167.6, 167.9, 177.9. Найдено, %: C 49.01; H 5.08; N 23.69. C₁₂H₁₅N₅O₂S. Вычислено, %: C 49.13; H 5.15; N 23.87.

Общая методика синтеза соединений 10а–в. К калиевой соли, полученной из 0.01 моль КОН и 0.01 моль соединения **9** в 15 мл ДМФА, по каплям прибавляли 0.01 моль диметилсульфата или алкилгалогенида (амид или метиловый эфир хлоруксусной кислоты). Полученную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем нагревали 2 ч при 70–80°C до pH = 7. После удаления ДМФА к остатку добавляли 10–20 мл воды, отфильтровывали осадок и сушили.

4-Метил-6-{{5-(метилсульфанил)-4H-1,3,4-оксадиазол-3-ил}метокси}-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (10а). Выход 70%, т. пл. 65–67°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.90–2.02 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 2.72 с (3H, SCH₃), 3.43–3.55 м (4H, CH₂NCH₂), 5.45 с (2H, OCH₂), 5.84 с (1H, CH, пиримидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.9, 23.5, 24.8, 45.8, 55.4, 93.1, 159.1, 163.1, 162.5, 167.6, 167.7. Найдено, %: C 50.67; H 5.45; N 22.59. C₁₃H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 50.80; H 5.58; N 22.79.

Метил-2-{{5-({6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси)метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил}сульфанил}ацетат (10б). Выход 68%, т. пл. 75–78°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.92–2.00 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 3.44–3.52 м (4H, CH₂NCH₂), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.12 с (2H, SCH₂), 5.46 с (2H, OCH₂), 5.85 с (1H, CH, пиримидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.5, 24.8, 33.2, 45.8, 52.1, 55.5, 93.1, 159.0, 163.0, 163.4, 166.9, 167.6, 167.7. Найдено, %: C 49.22; H 5.13; N 19.01. C₁₅H₁₉N₅O₄S. Вычислено, %: C 49.31; H 5.24; N 19.17.

2-{{5-({6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси)метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил}сульфанил}ацетамид (10в). Выход 60%, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.91–2.02 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 3.43–3.55 м (4H, CH₂NCH₂), 3.99 с (2H, SCH₂), 5.45 с (2H, OCH₂), 5.85 с (1H, CH, пиримидин), 7.08 уш. с и 7.55 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.5, 24.8, 35.9, 45.8, 55.5, 93.2, 159.1, 163.1, 164.1, 167.0, 167.6, 167.8. Найдено, %: C 47.82; H 5.11; N 23.75. C₁₄H₁₈N₆O₃S. Вычислено, %: C 47.99; H 5.18; N 23.98.

Общая методика синтеза соединений 11, 12. Смесь 0.01 моль соединения **9** и 0.02 моль диэтиламина (или морфолина) в пропан-1-оле кипятили 10 ч. После удаления растворителя к остатку добавляли воду, осадок отфильтровывали и сушили.

2-{{6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси}-N'-(морфолин-4-карботионил)-ацетогидразид (11). Выход 78%, т. пл. 170–172°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.89–2.01 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 3.48–3.56 м (4H, CH₂NCH₂), 3.61–3.68 м и 3.81–3.88 м [8H, N(CH₂CH₂)₂O], 4.80 с (2H, OCH₂), 5.89 с (1H, CH, пиримидин), 9.30–9.82 уш. с (2H, NHNH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.5, 24.9, 45.8, 48.2, 65.6, 93.5, 159.2, 165.7, 167.2, 168.0, 182.8. Найдено, %: C 50.63; H 6.41; N 22.30. C₁₆H₂₄N₆O₃S. Вычислено, %: C 50.51; H 6.36; N 22.09.

2-(2-{{6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси}ацетил)гидразинил-1-карботио-N,N-диэтиламид (12). Выход 70%, т. пл. 115–117°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.22 т (3H, NCH₂CH₃, J = 6.9 Гц), 1.90–2.01 м (4H, CH₂CH₂), 2.22 с (3H, CH₃), 3.45–3.55 м (4H, CH₂NCH₂), 3.68 к (3H, NCH₂CH₃, J = 6.9 Гц), 4.82 с (2H, OCH₂), 5.89 с (1H, CH, пиримидин), 9.18 уш. с (1H, NH), 9.62 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 52.33; H 7.06; N 22.74. C₁₆H₂₆N₆O₂S. Вычислено, %: C 52.44; H 7.15; N 22.93.

Общая методика синтеза соединений 13 и 14. К 0.01 моль соединения **6** прибавляли 10 мл воды, затем по каплям 2 мл 20%-ного раствора HCl до полного растворения соединения **6**, после чего по каплям добавляли бензальдегид (или 5-нитрофурфур-2-карбальдегид). Полученную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и сушили.

N'-Бензилиден-2-{[6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]окси}ацетогидразид (13). Выход 89% (*E:Z* = 75:25), т. пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.86–2.11 м (4H, CH_2CH_2), 2.60 с (3H, CH_3), 3.47–3.80 м (4H, CH_2NCH_2), 5.00 с (3H, OCH_2 , *Z*), 5.39 с (3H, OCH_2 , *E*) 6.30 с (1H, CH, пиримидин, *E*), 6.33 с (1H, CH, пиримидин, *Z*), 7.30–7.75 м (5H, C_6H_5), 8.06 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$, *E*), 8.42 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$, *Z*), 11.70 с (1H, NH, *E*), 12.36 с (1H, NH, *Z*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 19.1, 23.9, 25.3, 48.2, 63.6, 97.0, 126.6, 128.2, 129.4, 133.8, 144.2, 152.1, 159.9, 166.7, 169.6. Найдено, %: C 63.59; H 6.13; N 20.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 20.64.

2-{[6-Метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]окси}-N'-[(5-нитрофур-2-ил)метилен]ацетогидразид (14). Выход 91% (*E:Z* = 70:30), т. пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.92–2.13 м (4H, CH_2CH_2), 2.57 с (3H, CH_3), 3.52–3.90 м (4H, CH_2NCH_2), 5.03 с (3H, OCH_2 , *Z*), 5.38 с (3H, OCH_2 , *E*), 6.31 с (1H, CH, пиримидин, *E*), 6.34 с (1H, CH, пиримидин, *Z*), 7.12 д и 7.57 д ($\text{CH}=\text{CH}$ фуран, *J* = 3.8 Гц), 8.07 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$, *E*), 8.51 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$, *Z*), 12.18 с (1H, NH, *E*), 13.06 с (1H, NH, *Z*). Найдено, %: C 51.24; H 4.77; N 22.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.33; H 4.85; N 22.45.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaur N., Aggarwal A.K., Sharma N., Choudhary B. // *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.* 2012. Vol. 4. N 3. P. 199.
- Patel D.H., Chikhalia K.H., Shah N. K., Patel D.P., Kaswala P.B., Buha V.M. // *Pharm. Chem. J.* 2010. Vol. 44. N 2. P. 94. doi 10.1007/s11094-010-0406-9
- David V.B., Babu V.H., Reddy V.M. // *Int. J. Pharm. Chem. Res.* 2014. Vol. 3. N 1. P. 2278.
- Gupta Y.K., Gupta V., Singh S. // *J. Pharm. Res.* 2013. Vol. 7. N 6. P. 491. doi: 10.1016/j.jopr.2013.05.020
- Ingarsal N., Saravanan G., Amutha P., Nagarajan S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. N 4. P. 517. doi 10.1016/j.ejmech.2006.09.012.
- Gholap A.R., Toti K.S., Shirazi F., Deshpande M.V., Srinivasan K.V. // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. N 44. P. 10214. doi 10.1016/j.tet.2008.08.033
- Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M.A. // *J. Korean Chem. Soc.* 2009. Vol. 53. N 6. P. 731. doi 10.5012/jkcs.2009.53.6.731
- Kraljevic T.K., Ilic N., Stepanic V., Sappe L., Petranovic J., Pavelic S.K., Raic-Malic S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. N 13. P. 2913. doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.079
- Verma A.K., Kumari R., Sing A.K., Sharma B.B., Martin A., Kant R. // *Int. Res. J. Pharm.* 2014. Vol. 5. N 12. P. 922. doi 10.7897/2230-8407.0512187
- Ghorab M., Ragab A., Alqasoumi S.I., Alafeefy A.M., Aboulmagd S.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 171. doi 10.1016/j.ejmech.2009.09.039
- Goudar V., Rashmi P., Shantharam U., Hazra K., Nargund L.G. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2012. Vol. 4. N 6. P. 3100.
- Kumaresan S., Chandrasekaran S., Sakthivel K.M., Guruvayoorappan C., Israel V.M. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2014. Vol. 6. N 10. P. 593.
- Kotal R.K., Kompelly K.K., Surampudi R., Kulakarni R. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. Vol. 3. N 4. P. 848.
- Dalkara S., Karakurt A. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2012. Vol. 12. P. 1033. doi 10.2174/156802612800229215
- Abu-Hashem A.A., Youssef M.M., Hussein H.A.R. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2011. Vol. 58. N 1. P. 41. doi 10.1002/jccs.201190056
- Abu-Hashem A.A., El-Shehry M.F., Badria F.A. // *Acta Pharm.* 2010. Vol. 60. N 3. P. 311. doi 10.2478/v10007-010-0027-6
- Holy A., Votruba I., Masojdkova M. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. N 9. P. 1918. doi: 10.1021/jm011095y
- Nasr M.N., Gineinah M.M. // *Arch Pharm.* 2002. Vol. 335. N 6. P. 289. doi 10.1002/1521-4184(200208)335:6<289::AID-ARDP289>3.0.CO;2-Z
- Isono Y., Sakakibara N., Ordenez P., Hamasaki T., Baba M., Ikejiri M., Maruyama T. // *Antivir. Chem. Chemother.* 2011. Vol. 22. N 2. P. 57. doi 10.3851/IMP1844
- Sakakibara N., Hamasaki T., Baba M., Demixu Y., Kurihara M., Irie K., Iwai M., Asada E., Kato Y., Maruyama T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 18. P. 5900. doi 10.1016/j.bmc.2013.06.061
- Novikov M.S., Ivanova O.N., Alexander V. Ivanov, Alexander A. Ozerov, Valiev-Elliston V.T., Temburnikar K., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque Ch., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. // *Bioorg. Med.*

- Chem. 2011. Vol. 19. N 19. P. 5794. doi 10.1016/j.bmc.2011.08.025
22. Tang J., Maddali K., Dreis Ch.D, Sham Y.Y., Vince R., Pommier Y., Zh.Wang // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. N 8. P. 2400. doi 10.1016/j.bmcl.2011.02.069
23. Virsodia V., Pissurlenkar R.R.S., Manvar D., Dhola-kia Ch., Adlakha P., Sham A., Coutinho E.C. // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. N 10. P. 2103. doi 10.1016/j.ejmech.2007.08.004
24. Srivastav N.C., Rai D., Tse C., Agrawal B., Kunimoto D.Y., Kumar R. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. N 16. P. 6180. doi 10.1021/jm100568q
25. Siddiqui A.B., Trivedi A.R., Kataria V.B., Shah V.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 6. P. 1493. doi 10.1016/j.bmcl.2014.02.012
26. Agarwal A., Srivastava K., Puri S.K., Chauhan P.M.S. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. N 15. P. 4645. doi 10.1016/j.bmc.2005.04.061
27. Tarnchompoo B., Sirichaiwat C., Phupong W., Intaraudom Ch., Sirawaraporn W., Kamchonwon-gpaisan S., Vanichtanankul J., Thebtaranonth Y., Yuthavong Y. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. N 6. P. 1244. doi 10.1021/jm010131q
28. Rana K., Kaur B., Kumar B. // Ind. J. Chem. (B). 2004. Vol. 43. N 7. P. 1553.
29. Kumar B., Kaur B., Kaur J., Parmar A., Anand R.D., Kumar H. // Ind. J. Chem. (B). 2002. Vol. 41. N 7. P. 1526.
30. http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html.

Synthesis and Biological Activity of New 2-{{6-Methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl}oxy}acetohydrazide Derivatives

V. A. Pivazyanyan^a, E. A. Ghazaryan^a, Zh. A. Azaryan^b, and A. P. Yengoyan^{a, b, *}

^a Pesticides Synthesis and Plant Protection Research Center, National Agrarian University of Armenia,
ul. Teryana 74, Yerevan, 0009 Armenia

*e-mail: ayengoyan@mail.ru

^b Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Russian-Armenian University, Yerevan, Armenia

Received April 15, 2019; revised April 15, 2019; accepted April 22, 2019

The reaction of 6-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4(3*H*)-one with chloroacetic acid ester and the subsequent hydrazinolysis afforded 2-{{6-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl}oxy}acetohydrazide. Based on the latter a number of new derivatives was synthesized, including compounds with a combination of pyrimidine and 1,2,4-triazole ring, as well as 1,3,4-oxadiazole and furan rings in the molecule. In preliminary biological screening, the synthesized compounds exhibited a pronounced stimulating action on plant growth. The activity of substances was 41–91% compared to heteroauxin.

Keywords: 2-{{6-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl}oxy}acetohydrazide, 5-{{[(pyrimidin-4-yl)oxy]-methyl}-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-{{[(pyrimidin-4-yl)oxy]methyl}-1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-thione, plant growth stimulants