

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИН-4(3H)-ТИОНА И ИХ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА РОСТ РАСТЕНИЙ

© 2020 г. Э. Н. Амбарцумян<sup>а</sup>, А. С. Ворсканян<sup>а</sup>, Л. В. Шахбазян<sup>а</sup>, А. П. Енгоян<sup>а,б,\*</sup>

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

<sup>б</sup> Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения

\*e-mail: ayengoyan@mail.ru

Поступило в Редакцию 22 июля 2019 г.

После доработки 27 июля 2019 г.

Принято к печати 29 июля 2019 г.

На основе 2-амино-6-метилпиримидин-4(3H)-тиона синтезирован ряд новых производных пиримидина, в том числе с сочетанием в молекуле последнего с азольным или азиновым гетероциклами, связанными между собой через атом серы или тиометиленовую группу. Синтезированные соединения проявили в эксперименте выраженное стимулирующее действие на рост растений в интервале 43–96% по сравнению с гетероауксином.

**Ключевые слова:** 2-амино-6-метилпиримидин-4(3H)-тион, гетероциклизация, би(три)гетероциклические системы, азолил(азинил)тиопиримидины, ростостимулирующая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X20020079

Производные пиримидина обладают широким спектром биологической активности. Пиримидиновое ядро входит в состав молекул природных соединений – нуклеиновых кислот, витаминов, сильных ядов (тетродотоксин), коэнзимов, а также целого ряда синтетических лекарственных препаратов – барбитуратов, сульфамидов, антибиотиков, противоопухолевых средств [1, 2]. В последние годы выявлены новые производные пиримидина с противоопухолевой [3, 4], противовоспалительной [5, 6], антимикробной [7–9], противогрибковой [10–12], антивирусной [13], противосудорожной [14], антиоксидантной [15, 16] и анти-ВИЧ [17, 18] активностью. Некоторые соединения этого ряда предложены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20], туберкулеза [21, 22], малярии [23, 24]. Среди соединений данного ряда обнаружены также потенциальные ингибиторы коррозии стали в кислотной среде [25].

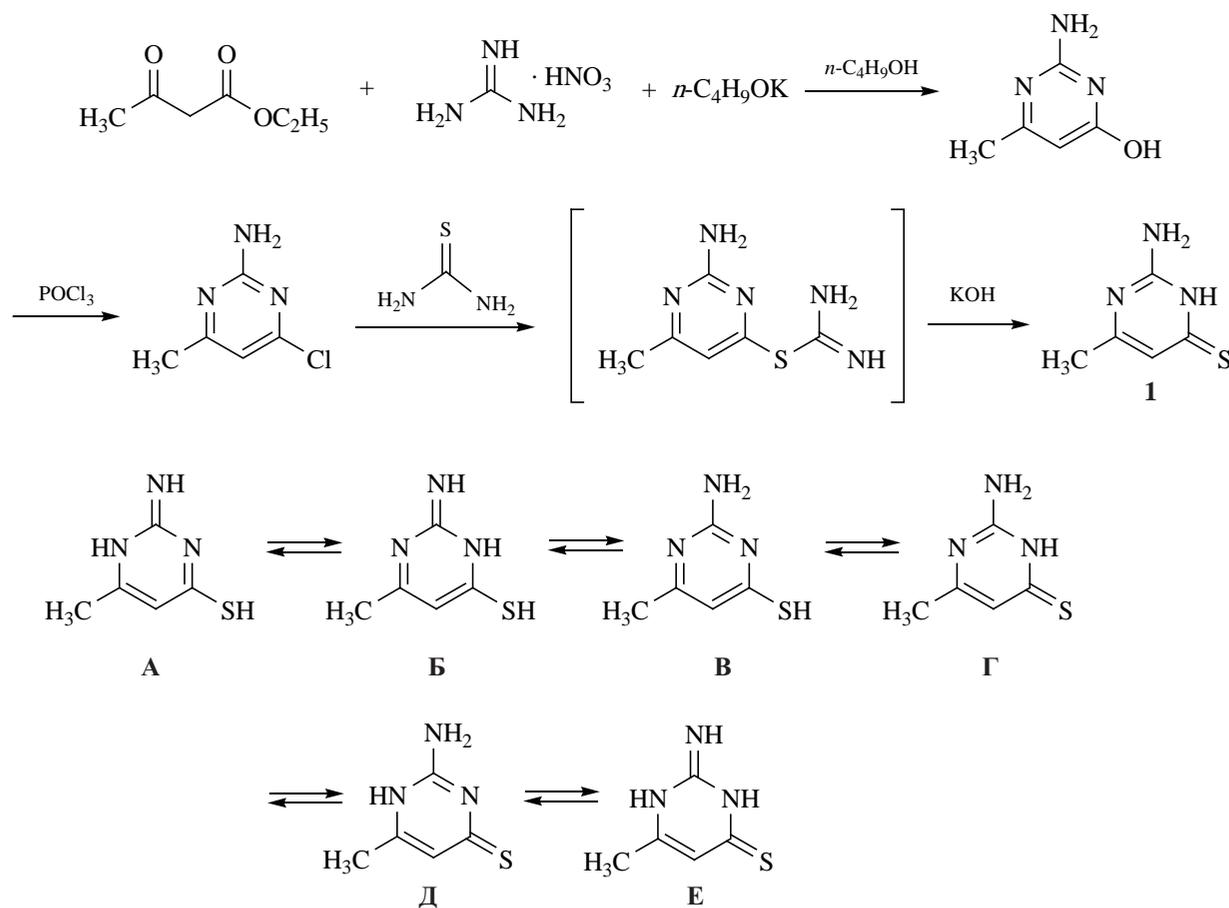
В сельском хозяйстве в наибольшей степени используются гербициды ряда пиримидинов, ко-

торые по химической структуре делятся на разные группы [26]. В то же время в литературе довольно мало данных об исследованиях соединений, включающих в составе молекул одновременно пиримидиновое кольцо и азолы или азины, хотя на базе последних синтезировано и используется большое число химических средств защиты растений [26], и такое сочетание фармакофорных гетероциклов может привести к появлению одновременно двух типов пестицидной активности.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка доступных и эффективных методов синтеза новых производных пиримидина, в том числе соединений с комбинацией исходного пиримидинового цикла с азинами или азолами, и изучений их биологических свойств в плане поиска новых химических средств защиты или регуляторов роста растений.

Учитывая высокую реакционную способность и физиологическую активность гетероциклических соединений, содержащих amino-, меркапто-

Схема 1.



и алкилтиогруппы, нами осуществлен синтез и широкая функционализация 2-амино-6-метилпиримидин-4(3*H*)-тиона **1**. С этой целью взаимодействием этилового эфира ацетоуксусной кислоты с нитратом гуанидина и калиевой солью *n*-бутанола в среде *n*-бутанола синтезирован 2-амино-6-метилпиримидин-4-ол, хлорированием которого хлорокисью фосфора получено соответствующее хлорпроизводное (схема 1). Последнее реакцией с тиомочевинной в среде ацетона и последующей обработкой гидроксидом калия через промежуточную тиоурониевую соль переведено в целевой 2-амино-6-метилпиримидин-4(3*H*)-тион **1**.

Соединение **1** легко алкилируется, однако поскольку это соединение может существовать в шести возможных таутомерных формах (А–Е), в зависимости от положения подвижных атомов водорода, его алкилирование может протекать как по экзоциклическим атомам серы или азота, так и по атомам азота пиримидинового цикла.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **1** при 181.3 м. д. наблюдается сигнал, соответствующий атому углерода двойной связи  $\text{C}=\text{S}$  (структуры Г–Е). При его метилировании диметилсульфатом это поглощение исчезает и образуется 4-метилтиопроизводное **2** (схема 2), что согласуется с данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Так, в спектрах наблюдаются сигналы S-метильной группы при 2.43 и 11.3 м. д. соответственно. При этом в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  проявляется двухпротонный уширенный сигнал при 5.97 м. д., соответствующий протонам  $\text{NH}_2$ -группы. Из этих данных следует, что метилпроизводное **2** имеет структуру таутомера В. При его последующей реакции с тозилхлоридом образуется продукт N-замещения **3** (схема 2).

При алкилировании соединения **1** метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты также образуется S-замещенный продукт – метил-2-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]ацетат **4**. Осуществлен гидролиз полученного ацетата

Схема 2.

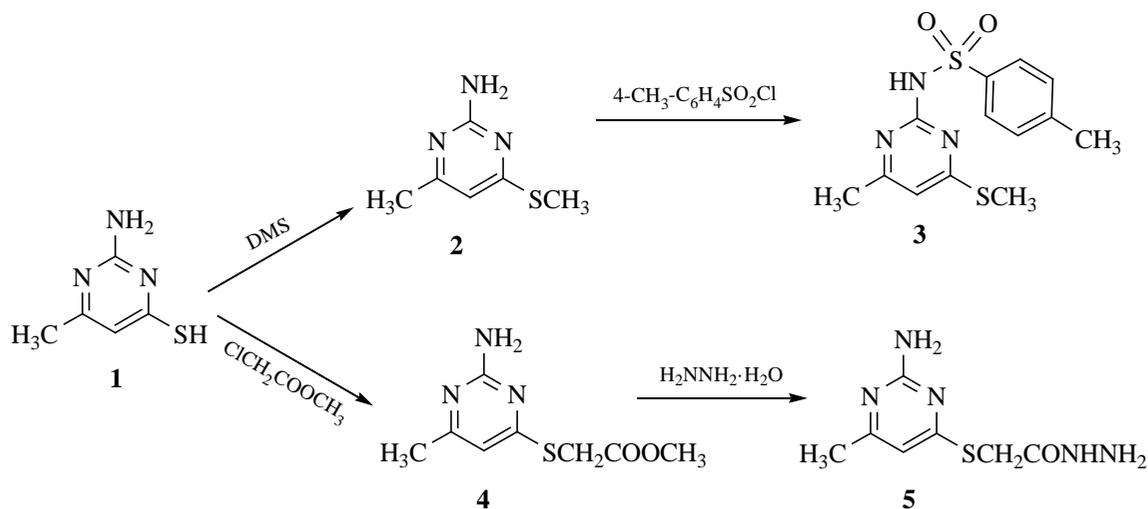
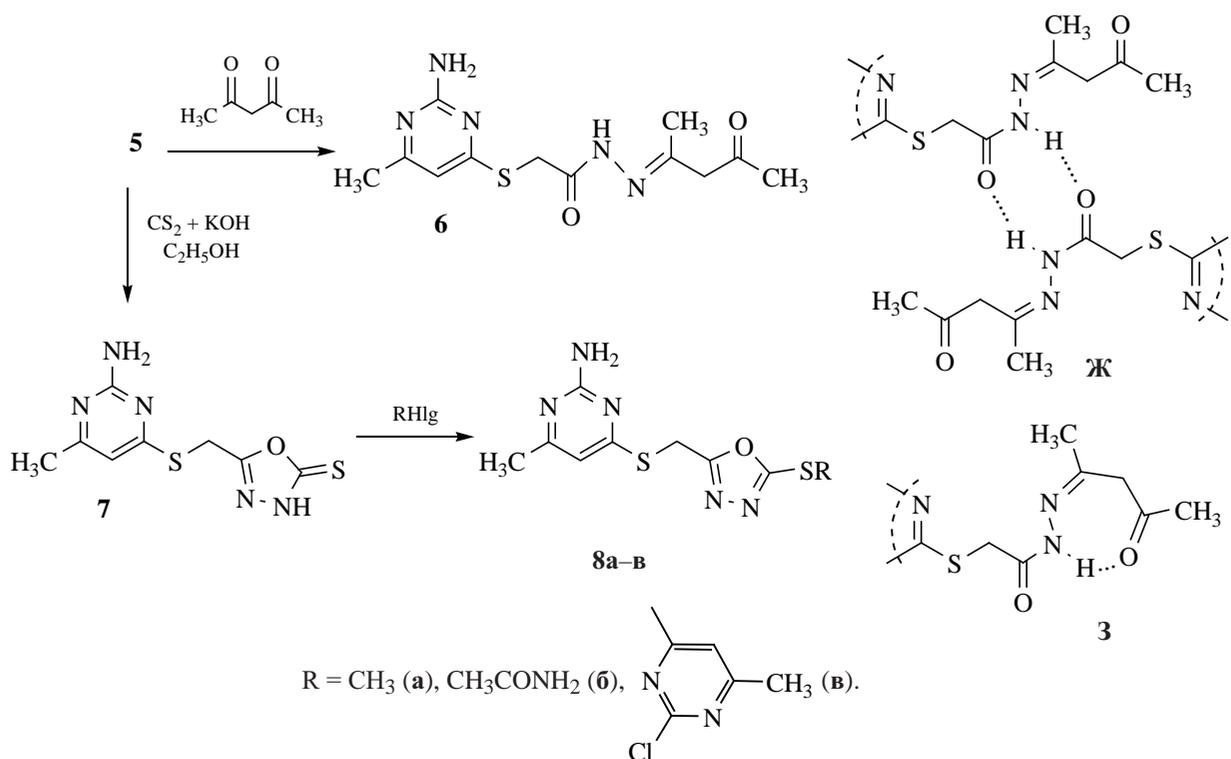


Схема 3.

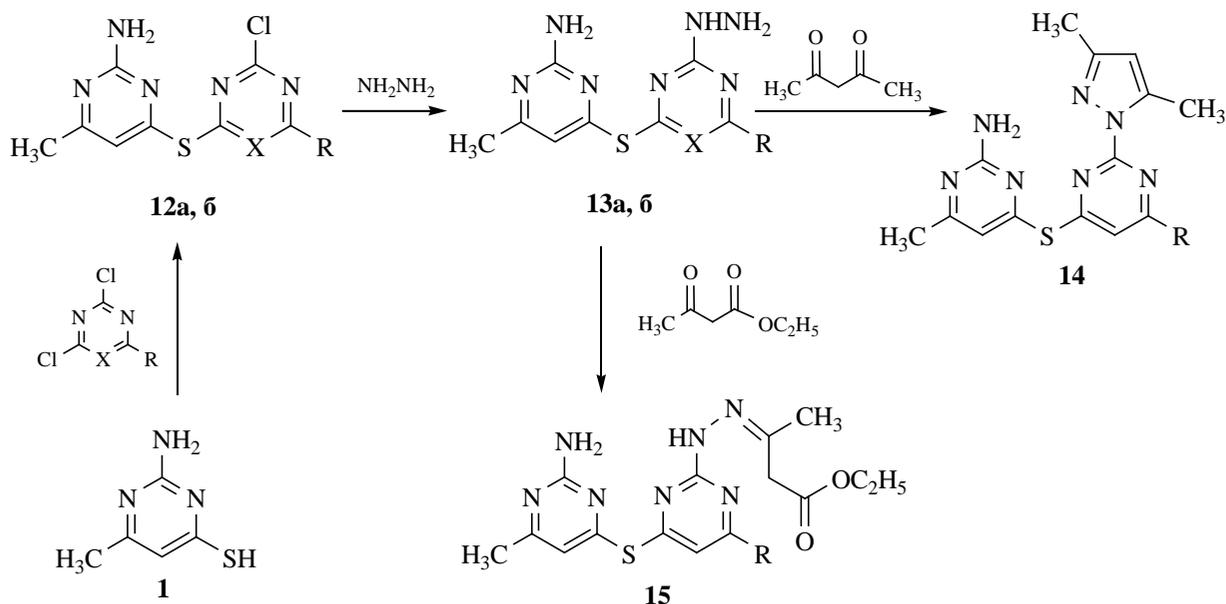


с помощью водного раствора гидразин гидрата в среде изопропилового спирта (схема 3). При взаимодействии гидразида 5 с ацетилацетоном ожидается процесс гетероциклизации не протекает, а образуется ациклический продукт конденсации 6, что подтверждается данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C.

Молекула соединения 6 может находиться в виде E- и Z-изомеров, однако в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C наблюдается лишь один набор сигналов, соответствующих группам SCH<sub>2</sub>, N=CCH<sub>3</sub>, N=CCH<sub>2</sub> и COCH<sub>3</sub>, и лишь протон группы NH проявляется в виде двух уширенных сигналов при 6.14 и 6.29 м. д.



Схема 5.



X = CH, R = CH<sub>3</sub> (**a**); X = N, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N (**б**).

динового цикла [27]. Реакцией синтезированных пиримидинов **12a, в** с гидразингидратом получены соответствующие гидразиды **13a, в** (схема 5).

В продолжение исследований изучены некоторые превращения полученного гидразинопиримидинилпириמידина **13a**. При взаимодействии последнего с ацетилацетатом в среде уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств ДМФА образуется циклический продукт – пирозолилпиридинилпириמידин **14**, а реакция с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты приводит к образованию ациклического продукта конденсации **15** (схема 5).

Синтезированные соединения были подвергнуты предварительным лабораторно-вегетационным испытаниям для определения их гербицидных, фунгицидных и росторегулирующих свойств. Практически все исследуемые соединения продемонстрировали стимулирующее действие на рост растений. Эксперименты проводили на семенах и саженцах фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris L.*). Изучено влияние водных суспензий соединений **1–15** 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 43–96% 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. Вещества, проявившие в эксперименте активность выше 80% (**5**, **6**, **8б**, **8в**, **10a**, **12a**, **13б**, **14**, **15**), отобраны для более глубокого изучения и дальнейших полевых испытаний с применением также растворов синтезированных соединений в концентрациях < 25 мг/л.

Таким образом, нами разработаны эффективные методы синтеза 2-N- и 4-S-замещенных производных 2-амино-6-метилпириимидин-4(3H)-тиона, в том числе соединений с сочетанием в молекулах пириимидинового кольца с различными фармакофорными пятичленными и шестичленными гетероциклами. При предварительном биологическом скрининге синтезированные соединения проявили выраженное стимулирующее действие на рост растений. Результаты исследования указывают на перспективность дальнейшего поиска новых стимуляторов роста растений в ряду исследованных производных.

## Ростостимулирующая активность соединений 2–15

| Соединение   | <i>c</i> , мг/л | Ростостимулирующая активность по сравнению с гетероауксином, % | Соединение | <i>c</i> , мг/л | Ростостимулирующая активность по сравнению с гетероауксином, % |
|--------------|-----------------|--|------------|-----------------|--|
| Гетероауксин | 25              | 100.0  | <b>9</b>   | 25              | 63.7   |
|              | 50              | 100.0  |            | 50              | –  |
| <b>2</b>     | 25              | 54.3   | <b>10a</b> | 25              | 82.2   |
|              | 50              | –  |            | 50              | 74.0   |
| <b>3</b>     | 25              | 77.4   | <b>10б</b> | 25              | 58.8   |
|              | 50              | 68.9   |            | 50              | 63.7   |
| <b>4</b>     | 25              | 76.3   | <b>12a</b> | 25              | 83.0   |
|              | 50              | 61.3   |            | 50              | –  |
| <b>5</b>     | 25              | 82.6   | <b>12б</b> | 25              | 61.4   |
|              | 50              | 67.3   |            | 50              | 64.4   |
| <b>6</b>     | 25              | 67.4   | <b>13a</b> | 25              | 63.1   |
|              | 50              | 95.9   |            | 50              | 43.3   |
| <b>7</b>     | 25              | 65.1   | <b>13б</b> | 25              | 70.8   |
|              | 50              | 43.3   |            | 50              | 83.7   |
| <b>8a</b>    | 25              | 79.1   | <b>13</b>  | 25              | 84.7   |
|              | 50              | 65.5   |            | 50              | 56.2   |
| <b>8б</b>    | 25              | 95.0   | <b>15</b>  | 25              | 90.5   |
|              | 50              | 85.1   |            | 50              | –  |
| <b>8в</b>    | 25              | 86.3   |            |                 |  |
|              | 50              | 83.4   |            |                 |  |

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты при  $30^\circ\text{C}$  на спектрометре ЯМР Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно) в смеси растворителей ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$  (3:1) с применением стандартной импульсной последовательности, в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. За ходом реакций и чистотой полученных соединений следили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, в качестве элюента использовали смесь ацетон–гексан (2:1). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Eurovector EA30000. Температуры плавления определены капиллярным методом без корректировки.

**2-Амино-6-метилпиримидин-4(3H)-тион (1).**

К раствору 0.42 г (0.0055 моль) тиомочевин в 30 мл ацетона прибавляли 0.1 мл конц. HCl, затем 7.2 г (0.0055 моль) 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина. Смесь кипятили 4–5 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Полученную тиурониевую соль (12 г) растворяли в 10 мл воды и нейтрализовали 2.4 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , растворенного в 8–10 мл воды. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.9 г (98%), т. пл.  $> 280^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.07 с (3H,  $\text{CH}_3$ -пиримидин), 6.29 с (1H,  $\text{CH}$ -пиримидин), 6.60 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 11.80 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 23.1, 114.0, 154.5, 163.2, 181.3. Найдено,

%, С 42.44; Н 4.89; N 29.55.  $C_5H_7N_3S$ . Вычислено, %: С 42.53; Н 5.00; N 29.76.

**2-Амино-4-метилтио-6-метилпиримидин (2).**

К раствору 0.35 г (0.005 моль) КОН в 2 мл воды прибавляли 0.7 г (0.005 моль) соединения **1**. Смесь перемешивали 5–10 мин, затем при охлаждении ледяной водой прибавляли 0.5 мл (0.005 моль) диметилсульфата. Полученную смесь перемешивали и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали разбавленным раствором КОН, затем водой. Выход 0.7 г (93.5%), т. пл. 155–56°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.17 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 2.43 с (3H,  $SCH_3$ ), 5.97 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 6.25 с (1H,  $CH$ -пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 11.3, 22.9, 105.7, 162.0, 164.5, 169.1. Найдено, %: С 46.54; Н 5.78; N 27.30.  $C_6H_9N_3S$ . Вычислено, %: С 46.43; Н 5.84; N 27.07.

**2-(Тозиламино)-4-(метилтио)-6-метилпиримидин (3).**

Смесь 0.8 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.95 г (0.005 моль) *para*-толуолсульфохлорида в 2 мл пиримидина перемешивали, затем выдерживали при комнатной температуре 24 ч. После обработки диэтиловым эфиром и водой осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.55 г (61.3%), т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.36 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 2.37 с (3H,  $CH_3$ ), 2.58 с (3H,  $SCH_3$ ), 6.66 с (1H,  $CH$ -пиримидин), 7.12–7.63 м (4H,  $C_6H_4$ ), 12.5–13.5 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 12.3, 17.8, 20.7, 106.2, 125.3, 127.9, 138.5, 142.9, 153.7, 154.3, 179.2. Найдено, %: С 50.59; Н 4.95; N 13.72.  $C_{13}H_{15}N_3O_2S_2$ . Вычислено, %: С 50.47; Н 4.89; N 13.58.

**Метил-2-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]ацетат (4).**

К раствору 0.2 г (0.005 моль) NaOH в 3–4 мл воды прибавляли 0.7 г (0.005 моль) соединения **1**. Смесь перемешивали до полного растворения реагентов, затем прибавляли 0.9 мл (0.005 моль)  $NaI \cdot 2H_2O$  и 0.55 г (0.005 моль) метилхлорацетата. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем при 35–40°C в течение 3 ч и оставляли на ночь. На следующий день прибавляли 4–5 мл холодной воды, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.9 г (85%), т. пл. 108–110°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.19 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 3.70 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.91 с (2H,  $SCH_2$ ), 6.02 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 6.30 с (1H,  $CH$ -пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 22.9, 29.9, 51.7, 105.9, 162.0, 165.2, 166.5, 168.5. Найдено, %:

С 44.91; Н 5.12; N 19.51.  $C_8H_{11}N_3O_2S$ . Вычислено, %: С 45.06; Н 5.20; N 19.70.

**2-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]ацетогидразид (5).**

К смеси 1.07 г (0.005 моль) соединения **4** в 5–6 мл изопропанола при охлаждении ледяной водой прибавляли 0.5 мл (0.007 моль) 70%-ного гидразингидрата. Полученную смесь перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, затем при 35°C в течение 1–2 ч и прибавляли 5–8 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.85 г (85%), т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.17 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 3.66 с (2H,  $SCH_2$ ), 4.12 уш. с (2H,  $NHNH_2$ ), 6.31 с (1H,  $CH$ -пиримидин), 6.35 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 8.99 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 23.0, 30.0, 105.6, 162.2, 165.2, 167.1, 167.3. Найдено, %: С 39.33; Н 5.16; N 32.67.  $C_7H_{11}N_5OS$ . Вычислено, %: С 39.42; Н 5.20; N 32.84.

**(Z)-2-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]-N'-(4-оксопентан-2-илиден)ацетогидразид (6).**

Смесь 0.8 г (0.0038 моль) соединения **5**, 0.65 мл (0.007 моль) ацетилацетона в 4–5 мл диоксана перемешивали при 60–70°C в течение 3–4 ч. После удаления растворителя остаток обрабатывали водой и отфильтровывали, промывали разбавленным раствором HCl, затем водой. Выход 0.6 г (60%), т. пл. 275–276°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.79 с (3H,  $N=CCH_3$ ), 2.02 с (3H,  $COCH_3$ ), 2.17 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 2.82 д и 2.85 д (2H,  $N=CCH_2$ ,  $J=18.9$  Гц), 4.09 д и 4.24 д (2H,  $SCH_2$ ,  $J=15.4$  Гц), 6.01 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 6.14 с и 6.29 с (1H, NH), 6.32 с (1H,  $CH$ -пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 15.7, 23.0, 25.9, 32.1, 51.9, 90.4, 105.9, 153.5, 162.0, 164.9, 165.0, 168.2. Найдено, %: С 48.92; Н 5.88; N 23.94.  $C_{12}H_{17}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С 48.80; Н 5.80; N 23.71.

**2-Амино-4-[(2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил]тио-6-метилпиримидин (7).**

К раствору 0.2 г (0.005 моль) тонкоизмельченного 84%-ного раствора КОН в 3–4 мл абсолютного спирта прибавляли 0.53 г (0.0025 моль) соединения **5**, затем 0.4 г (0.005 моль)  $CS_2$ . Полученную смесь кипятили 5–6 ч, затем удаляли растворитель и прибавляли 5–6 мл воды. Полученный раствор подкисляли  $CH_3COOH$ . Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.5 г (83%), т. пл. 213–215°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.20 с (3H,  $CH_3$ -пиримидин), 3.20–3.80 уш. с (1H, NH +

H<sub>2</sub>O), 4.48 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.20 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.32 с (1H, СН-пиримидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.1, 23.0, 106.0, 160.2, 162.0, 165.0, 165.7, 177.8. Найдено, %: С 37.64; Н 3.55; N 27.43. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 37.64; Н 3.55; N 27.43.

**Синтез соединений 8а, б.** К раствору 0.14 г (0.002 моль) КОН в 3 мл воды прибавляли 0.5 г (0.002 моль) соединения 7. Смесь перемешивали 10–15 мин, затем при охлаждении льдом прибавляли 0.002 моль диметилсульфата или хлорацетамида. Полученную смесь перемешивали 0.5–1 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали и сушили.

**2-Амино-4-([5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)тио-6-метилпиримидин (8а).** Выход 0.4 г (80%), т. пл. 119–20°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.69 с (3H, SCH<sub>3</sub>), 4.60 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.17 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.33 с (1H, СН-пиримидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.9, 20.9, 23.0, 105.9, 162.0, 164.2, 165.2, 165.7. Найдено, %: С 40.02; Н 4.07; N 26.13. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 40.13; Н 4.12; N 26.00.

**2-([5-([2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил]тио)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио]ацетамид (8б).** Выход 0.5 г (83%), т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 3.95 с (2H, SCH<sub>2</sub>CO), 4.59 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.22 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.34 с (1H, СН-пиримидин), 7.09 с и 7.56 с (2H, NH<sub>2</sub>-амид). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 20.9, 23.0, 105.9, 162.1, 163.6, 164.4, 165.2, 165.7, 167.3. Найдено, %: С 38.31; Н 3.78; N 26.75. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 38.45; Н 3.87; N 26.90.

**2-Амино-4-([5-([2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил]тио)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]тио-6-метилпиримидин (8в).** К раствору 0.6 г (0.002 моль) калиевой соли соединения 7, полученного выпариванием раствора 0.51 г (0.002 моль) соединения 1 и 0.14 г (0.002 моль) КОН в 5 мл воды, в 3 мл ДМФА прибавляли 0.37 г (0.002 моль) 2,4-дихлор-6-метилпиримидина. Полученную смесь нагревали 5–6 ч при 40–50°C. ДМФА удаляли при низком давлении. Остаток обрабатывали водой, отфильтровывали, промывали разбавленным раствором NaOH, затем водой и сушили. Выход 0.45 г (60%), т. пл. 148–50°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 4.70 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.20

уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.35 с (1H, СН-пиримидин), 7.37 с (1H, СН-пиримидин). Найдено, %: С 40.74; Н 3.02; N 25.55. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 40.89; Н 3.17; N 25.68.

**3-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]пентан-2,4-дион (9).** К раствору 0.7 г (0.01 моль) 84% КОН в 4 мл воды прибавляли 1.4 г (0.01 моль) соединения 1. Полученную смесь перемешивали 10–15 мин, затем при охлаждении льдом порциями прибавляли 1.47 г (0.011 моль) 3-хлорпентан-2,4-диона. Смесь перемешивали при комнатной температуре 1–2 ч, затем оставляли на ночь. К смеси прибавляли 2–3 мл воды, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.8 г (78%), т. пл. 180–181°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.29 с (6H, CH<sub>3</sub>), 6.12 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.13 с (1H, СН-пиримидин), 17.30 с (0.8H, ОН-енол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 23.2, 23.7, 98.7, 103.7, 162.4, 166.1, 168.9, 196.9. Найдено, %: С 50.27; Н 5.60; N 17.71. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 50.19; Н 5.48; N 17.56.

**Синтез соединений 10а, б.** Смесь 0.48 г (0.002 моль) соединения 9, 0.2 мл 70%-ного водного раствора гидразингидрата (или 0.4 г, 0.002 моль *пара*-толуолсульфогидразида) и 3 мл уксусной кислоты оставляли при комнатной температуре на 2 сут. После удаления растворителя остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали и сушили.

**2-Амино-4-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (10а).** Выход 0.45 г (98%), т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.09 с и 2.16 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиразол), 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 5.67 с (1H, СН-пиримидин), 6.02 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 11.76 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 10.3, 20.4, 23.2, 99.0, 103.0, 146.9, 162.0, 165.6, 171.1, 171.6. Найдено, %: С 51.04; Н 5.57; N 29.76. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 51.04; Н 5.57; N 29.76.

**2-Амино-4-[(3,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (10б).** Выход 0.6 г (77%), т. пл. 129–130°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.08 с и 2.45 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиразол), 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.55 с (3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.77 с (1H, СН-пиримидин), 6.20 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.40–7.89 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 52.33; Н 4.85; N 17.77. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.42; Н 4.92; N 17.98.

**5-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-тион (11).** К раствору 0.3 г (0.004 моль) тиомочевин в 4–5 мл абсолютного этанола прибавляли 0.48 г (0.002 моль) соединения **9**, затем 0.7 мл конц. HCl. Полученную смесь кипятили 2 ч, затем оставляли на ночь. После удаления растворителя остаток растворяли в воде, нейтрализовали NaHCO<sub>3</sub> и фильтровали. Выход 0.44 г (60%), т. пл. 175–176°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.27 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 6.08 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.13 с (1H, CH-пиримидин), 17.28 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 23.2, 23.7, 98.7, 103.6, 162.4, 166.1, 168.9, 196.9. Найдено, %: C 47.29; H 4.69; N 25.07. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 47.29; H 4.69; N 25.07.

**Синтез соединений 12а, б.** К смеси 1.8 г (0.01 моль) калиевой соли соединения **1** в 5 мл ДМФА при охлаждении льдом прибавляли 1.6 г (0.01 моль) 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (или 1.9 г 0.01 моль 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина). Смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5–1 ч, затем нагревали в течение 5–6 ч при 40–50°C. После охлаждения остаток обрабатывали холодной водой, осадок отфильтровывали и сушили.

**2-Амино-4-[(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (12а).** Выход 1.4 г (67%), т. пл. 158–160°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.24 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.49 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 6.50 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.59 с (1H, CH-пиримидин), 7.77 с (1H, CH-пиримидин). Найдено, %: C 44.95; H 3.81; N 26.38. Вычислено, %: C 44.86; H 3.76; N 26.16.

**2-Амино-4-[(2-*N,N*-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазин-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (12б).** Выход 2.5 г (84%), т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 3.13 с и 3.19 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.33 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.05 с (1H, CH-пиримидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 23.3, 35.9, 36.0, 111.7, 162.1, 162.5, 162.8, 166.9, 167.7, 178.7. Найдено, %: C 40.30; H 4.10; N 32.72. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>7</sub>S. Вычислено, %: C 40.34; H 4.06; N 32.93.

**Синтез соединений 13а, б.** К раствору 1.35 г (0.005 моль) соединения **12а** (или **12б**) в 5 мл диоксана прибавляли 1 мл (0.014 моль) 70%-ного

водного раствора гидразингидрата. Смесь выдерживали при комнатной температуре 24 ч. После удаления диоксана к остатку прибавляли 8–10 мл воды. Осадок отфильтровывали и сушили.

**2-Амино-4-[(2-гидразинил-6-метилпиримидин-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (13а).** Выход 1.0 г (73%), т. пл. 185–187°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 4.01 уш. с (2H, NHNH<sub>2</sub>), 6.30 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.64 с (1H, CH-пиримидин), 6.68 с (1H, CH-пиримидин), 7.90 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 23.3, 23.4, 109.3, 109.5, 162.5, 163.3, 164.6, 165.3, 166.6, 166.9. Найдено, %: C 45.49; H 4.87; N 37.05. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>S. Вычислено, %: C 45.61; H 4.98; N 37.24.

**2-Амино-4-[(2-гидразинил-6-*N,N*-диметиламино-1,3,5-триазин-4-ил)тио]-6-метилпиримидин (13б).** Выход 1.0 г (69%), т. пл. 204–206°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 3.13 с и 3.18 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.90–3.20 уш. с [NHNH<sub>2</sub> + N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O], 6.20 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.32 с (1H, CH-пиримидин), 8.38 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 40.80; H 5.04; N 42.75. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>9</sub>S. Вычислено, %: C 40.94; H 5.15; N 42.97.

**2-Амино-4-[[2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]тио]-6-метилпиримидин (14).** Смесь 0.53 г (0.0025 моль) соединения **13а**, 1 мл ацетилацетона и 1–2 капель ДМФА в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали 10–15 мин и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. После удаления растворителя остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, промывали разбавленным раствором HCl и сушили. Выход 0.65 г (81%), т. пл. 209–210°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.24 с и 2.41 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиразол), 2.54 с и 2.55 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 5.98 с (1H, CH-пиразол), 7.22 с (1H, CH-пиримидин), 7.36 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.54 с (1H, CH-пиримидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.2, 14.4, 21.1, 23.5, 109.2, 109.4, 117.1, 141.8, 149.4, 155.7, 159.1, 162.7, 164.0, 165.4, 168.1. Найдено, %: C 55.03; H 5.23; N 29.95. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>S. Вычислено, %: C 55.03; H 5.23; N 29.95.

**Этил-3-(2-{4-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио]-6-метилпиримидин-2-ил}гидразино)-бутанат (15).** Смесь 0.4 г (0.0015 моль) соединения **13а**, 0.75 мл ацетоуксусного эфира и 1–2 капель ДМФА в 0.8 мл уксусной кислоты оставляли при

комнатной температуре на 24 ч. После удаления растворителя остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, промывали разбавленным раствором HCl и сушили. Выход 0.4 г (71%), т. пл. 120–121°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.28 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$  Гц), 2.00 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>), 2.25 с и 2.34 с (6H, CH<sub>3</sub>-пиримидин), 3.32 с (2H, COCH<sub>2</sub>), 4.13 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$  Гц), 6.33 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.83 с и 6.86 с (2H, CH-пиримидин), 9.62 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.8, 15.7, 20.5, 23.3, 43.8, 59.8, 109.4, 111.3, 144.8, 159.4, 162.4, 164.6, 166.8, 166.9, 169.1, 171.0. Найдено, %: C 51.19; H 5.64; N 26.11. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 51.19; H 5.64; N 26.11.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002.
2. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.В. // Усп. хим. 2010. Т. 79. С. 720; Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V. // Russ. Chem. Rev. 2010. Vol. 79. P. 655. doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116
3. Kraljević T.G., Ilić N., Stepanić V., Sappe L., Petranović J., Pavelić S.K., Raić-Malić S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. P. 2913. doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.079
4. Ghorab M.M., Ragab F.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
5. Goudar V., Rashmi P., Shantharam U., Hazra K., Nargund L.G. // J. Chem. Pharm. Res. 2012. Vol. 4. P. 3100.
6. Kumaresan S., Chandrasekaran S., Sakthivel K.M., Guruvayoorappan C., Enoch I.V.M. // J. Chem. Pharm. Res. 2014. Vol. 6. P. 593.
7. Kaur N., Aggarwal A.K., Sharma N., Choudhary B. // Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. 2012. Vol. 4. P. 199.
8. Patel D.H., Chikhaliya K.H., Shah N.K., Patel D.P., Kaswala P.B., Buha V.M. // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44. P. 94. doi 10.1007/s11094-010-0406-9
9. Moustafa A.H., Saad H., Shehab W., El-Mobayed M.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2007. Vol. 183. P. 115. doi 10.1080/10426500701557286
10. Ingarsal N., Saravanan G., Amutha P., Nagarajan S. // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42. P. 517. doi 10.1016/j.ejmech.2006.09.012
11. Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M.A. // J. Korean Chem. Soc. 2009. Vol. 53. P. 731. doi 10.5012/jkcs.2009.53.6.731
12. Wang S.C., Gao J.-G., Zhang S., Liu S., Jiang L. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2018. Vol. 193. P. 245. doi 10.1080/10426507.2017.1395439
13. Holy A., Votruba I., Masojdkova M., Andrei G., Snoeck R., Naesens L., De Clercq E., Balzarini J. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 1918. doi 10.1021/jm011095y
14. Dalkara S., Karakurt A. // Curr. Top. Med. Chem. 2012. Vol. 12. P. 1033. doi 10.2174/156802612800229215
15. Abu-Hashem, A.A., Youssef, M.M., Hussein, H.A.R. // J. Chin. Chem. Soc., 2011, Vol. 58, P. 41. <https://doi.org/10.1002/jccs.201190056>
16. Abu-Hashem A.A., El-Shehry M.F., Badria F.A. // Act. Pharm. 2010. Vol. 60. P. 311. doi 10.2478/v10007-010-0027-6
17. Sakakibara N., Hamasaki T., Baba M., Demizu Y., Kurihara M., Irie K., Iwai M., Asada E., Kato Y., Maruyama T. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. P. 5900. doi 10.1016/j.bmc.2013.06.061
18. Tang J., Maddali K., Dries C.D., Sham Y.Y., Vince R., Pommier Y., Wang Zh. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. P. 2400. doi 10.1016/j.bmcl.2011.02.069
19. Rana K., Kaur B., Kumar B. // Ind. J. Chem. (B). 2004. Vol. 43. P. 1553.
20. Kumar B., Kaur B., Kaur J., Parmar A., Anand R.D., Kumar H. // Ind. J. Chem. (B). 2002. Vol. 41. P. 1526.
21. Virsodia V., Pissurlenkar R.R.S., Manvar D., Dholaikia Ch., Adlakha P., Shah A., Coutinho E.C. // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 2103. doi 10.1016/j.ejmech.2007.08.004
22. Srivastav N.C., Rai D., Tse C., Agrawal B., Kunimoto D.Y., Kumar R. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. P. 6180. doi 10.1021/jm100568q
23. Agarwal A., Srivastava K., Puri S.K., Chauhan P.M.S. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 4645. doi 10.1016/j.bmc.2005.04.061
24. Singh K., Kaur H., Chibale K., Balzarini J. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 66. P. 314. doi 10.1016/j.ejmech.2013.05.046
25. Rasheeda K., Alva V.D.P., Krishnaprasad P.A., Samshuddin S. // Int. J. Corros. Scale Inhib. 2018. Vol. 7. P. 48. doi 10.17675/2305-6894-2018-7-1-5
26. Classified Lists of Pesticides. [http://www.alanwood.net/pesticides/class\\_pesticides.html](http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html)
27. Григорян А.А. // Вестн. РАУ. Сер. физ.-мат. естеств. наук. 2014. № 2. С. 46.

## Synthesis and Plant Growth Stimulating Action of 2-Amino-6-methylpyrimidin-4(3H)-thione Derivatives

E. N. Hambardzumyan<sup>a</sup>, A. S. Vorskanyan<sup>a</sup>, L. V. Shahbazyan<sup>a</sup>, and A. P. Yengoyan<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Research Center for Pesticide Synthesis and Plant Protection,  
National Agrarian University of Armenia, Yerevan, 0009 Armenia*

<sup>b</sup> *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

\**e-mail: ayengoyan@mail.ru*

Received July 22, 2019; revised July 27, 2019; accepted July 29, 2019

A series of new pyrimidine derivatives, including those containing an azole or azine heterocycle linked through a sulfur atom or a thiomethylene group, was synthesized based on 2-amino-6-methylpyrimidine-4(3H)-thione. The synthesized compounds exhibited a pronounced stimulating effect on plants growth in the range of 43–96% compared to heteroauxin.

**Keywords:** 2-amino-6-methylpyrimidine-4(3H)-thione, heterocyclization, bi(tri)heterocyclic systems, azolyl(aziny)thiopyrimidines, plant growth stimulating activity