

Н. Я. Монька, Д. Б. Баранович, Г. Б. Шиян, Г. М. Хоміцька, В. І. Лубенець
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
mnatalija1985@gmail.com

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 4-АМІНО-2-МЕТИЛПІРИМІДИН-5-ІЛ-МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ АРОМАТИЧНИХ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

<https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.122>

Досліджено методи синтезу тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом на основі 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу. Встановлено, що шлях одержання тіосульфоестерів хлорсульфуванням базових структур із подальшим отриманням відповідних солей піридинвмісних тіосульфокислот і на їх основі тіосульфоестерів не є придатним для досліджуваних піримідинових похідних. Показано можливість отримання тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру алкілуванням солей ароматичних тіосульфокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ, ¹H ЯМР спектроскопії, елементним аналізом та методом ТШХ.

Ключові слова: солі ароматичних тіосульфокислот, тіосульфони, тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом, алкілування.

Вступ

Піримідин та його похідні є дуже важливими нітрогеновмісними гетероциклічними системами, що використовують як структурні фрагменти для отримання біологічно активних сполук. Серед них відомі сполуки з антипротозойною [1, 2], антибактеріальною та антиоксидантною [3–5] діями. Деякі похідні проявляють інгібуючу дію на епідермальний фактор росту [6,7], що свідчить про їх вплив на злякисні пухлини [5, 8]. Гетероциклічна система піримідину є структурною основою багатьох природних фізіологічно активних речовин, а також багатьох синтетичних лікарських препаратів (сульфадимезин, бісептол, допан).

Нітрогеновмісні сполуки особливо цінні для синтезу на їх основі діючих речовин лікарських засобів, що застосовують для лікування та профілактики захворювань різного походження. Беручи до уваги широкий діапазон шляхів можливого практичного застосування як тіосульфоестерів, так і піримідину, є актуальним поєднання в одній молекулі цих “привілейованих структур”. Це відкриває нові перспективи для пошуку біологічно активних сполук (пестицидів, фунгіцидів, лікарських субстанцій, біоцидів).

Значну увагу зосереджено на біологічних властивостях цих молекул як перспективних “будівельних” блоків для створення нових тіосульфонатних похідних.

Деякі піримідинові сульфуровмісні похідні є діючими субстанціями лікарських препаратів. Зокрема, 2-тіопіримідиновий фрагмент містить діюча субстанція антиагреганту тікагрелор (Brilinta®) [9, 10]. Піримідиновий цикл також входить до складу таких сульфаніламідних препаратів, як: сульфазин, сульфаргін, сульфадимезин, сульфадиметоксин. Серед сульфуровмісних піримідинових похідних також знайдено субстанції з протимікробною, протипухлинною, протитуберкульозною, протираковою та противірусною біологічною активністю [11, 12].

Одержання тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом ускладнюється відсутністю даних про синтез хлорангідридів сульфокислот піримідину – базової вихідної сировини для синтезу естерів тіосульфокислот.

Метою роботи є дослідження взаємодії солей ароматичних тіосульфокислот з похідними піримідину для синтезу тіосульфоестерів з піримідиновими фрагментами.

Матеріали та методи досліджень

ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі "SPECORD M 80" (запресовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі "Varian VXR-300", (хімічні зсуви ^1H виражені в δ – шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих сполук контролювали за допомогою ТІХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

Методика 1. 2-Аміно-6-метилпіримідин-4-ол 1. Проміжна сполука отримана за відомою методикою [13].

Гуанідин карбонат 8 г (0,16 моль) та етиловий естер ацетооцтової кислоти 12 г (0,10 моль) нагрівали у 25 мл етилового спирту протягом 4 год при температурі кипіння водяної бані. Осад, що випав, відфільтровували, промивали спиртом і водою, перекристалізували з води. Вихід 8,9 г (44 %). $T_{\text{топл}}$ 299° відповідає літературним даним [13].

Методика 2. 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфокислота 3.

2-Аміно-6-метилпіримідин-4-ол 4г (0,032 моль) додавали невеликими порціями при інтенсивному перемішуванні до 10 мл хлорсульфонової кислоти при температурі 0÷5 °С, реакційну масу нагрівали 2 год при 120÷125°С з подальшим охолодженням та виливанням на лід. Білий осад сульфокислоти, що випадав, відфільтровували та промивали водою. Отримували 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин 5-сульфокислоту **3.22**, що не плавиться до 300 °С, з виходом 5,1 г (80 %).

Методика 3. Натрієва сіль (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфокислоти 8а

До розчину 7,0 г (0,089 моль) натрій сульфату в 25 мл води додавали 3,7 г (0,010 моль) дибромгідрату 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну. Реакційну суміш кип'ятили протягом 25–30 год. Фільтрат, отриманий після очисної фільтрації з активованим вугіллям, підкислювали концентрованою соляною кислотою. Осад, що випав, відфільтровували та сушили. Отримали осад, який не плавиться до 300 °С, з виходом 1,8 г (88 %).

Методика 4. Хлорангідрид (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфокислоти 9.

Натрієву сіль (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфокислоти 5 г (0,02 моль) в 1,6 мл (2,64 г, 0,02 моль) тіоніл хлориду нагрівали протягом 6 год при температурі кипіння водяної бані. Реакційну суміш охолоджували, осад хлорангідриду, що випав відфільтровували, промивали етером. Отриману суміш хлорангідриду з натрієм хлоридом використовували для подальшої взаємодії з калій гідросульфідом.

Методика 5. Калієва сіль (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфокислоти 8б

Хлорангідрид (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфокислоти 11,7 г (0,05 моль) додавали до розчину 3,85 г (0,05 моль) калій гідросульфиду в 25 мл води при 0÷5°С, що призводить до нагрівання реакційної маси і випадання жовтого осаду. Реакційну масу після витримки 0,5 год при температурі 20 °С та додавання активованого вугілля нагрівали до 60÷70 °С. Гарячу суспензію реакційної маси відфільтровували, фільтрат охолоджували. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 8 г (58 %).

Методика 6. 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-амін 15.

Дибромгідрат 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну 100 г (0,49 моль) розчиняли в 200 мл води, обробляли активованим вугіллям, фільтрували. При 0 °С до отриманого розчину поступово додавали 13 % розчин амоніаку до рН=6-7. Реакційну суміш, яка загустіла, фільтрували. Вихід вільної основи з $T_{\text{топл}}$ 206–208° становить 30 г (55,5 %).

Методика 7. 4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метиловий естер 4-амінобензентіосульфокислоти 16 в.

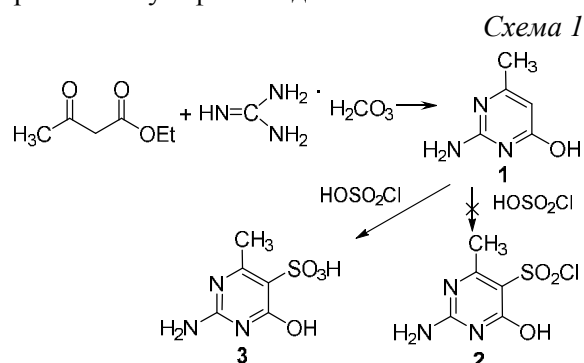
До водно-ацетонового розчину 11,35 г (0,049 моль) калій 4-амінобензентіосульфонату додавали розчин 10,1 г (0,049 моль) бромамінопіримідину у водному ацетоні, реакційну масу витримували при кімнатній температурі 7 діб, після чого ацетон з реакційної маси видаляли потоком повітря, осад, що випав, відфільтровували. Естер кристалізували з 90 % етанолу. Вихід 2-аміно-4-метил-5-метилпіримідинового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти **16 в** 8,7 г (56 %). $T_{\text{топл}}$ 172-173 °С.

Естери 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метиловий естери бензен-,4-хлорбензен-,4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензентіосульфокислот 16а, 16б, 16г отримано, як за методикою 7.

Результати досліджень та їх обговорення

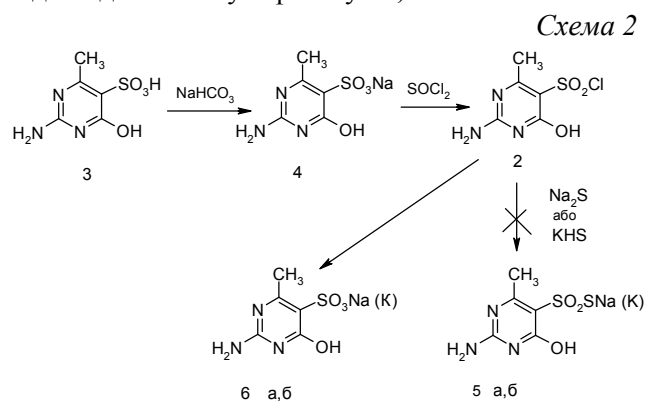
Оскільки відомо, що найлегше сульфуються похідні піримідину з OH- і NH₂-групами, нами було досліджено реакцію хлорсульфування, попередньо одержаного за відомою методикою [13], 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу **1**.

Хлорсульфування сполуки **1** проводили п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти при температурі 0–5 °С з подальшим прогріванням сульфомаси до 110–125 °С.



Безпосередньо отримати сульфохлорид **2** за зазначених вище умов не вдалося. Натомість з 80 % виходом одержано сульфо кислоту **3**, яку в подальшій роботі використано для отримання цільового сульфохлориду **2**. Сполуку **2** отримано кип'ятінням солі **4**, яку попередньо переведено у 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфо кислоту **3** в надлишком тіонілхлориду.

Сульфохлорид **2**, який отримано в суміші з натрій хлоридом після відгонки надлишку тіонілхлориду з реакційної маси, використано без додаткового очищення для отримання відповідного тіосульфату **5a, б**.

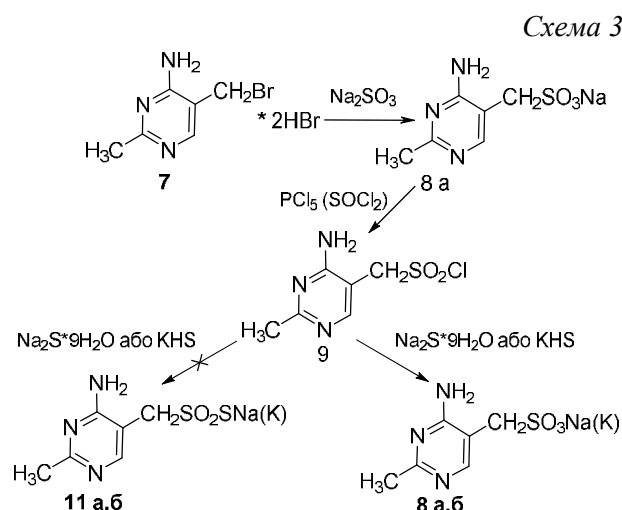


Спроби одержання натрієвої та калієвої солей 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-тіосульфокислоти **5a, б** позитивних результатів не дали. Оскільки сполука **2** малостійка і швидко гідролізує, взаємодія з натрій сульфідом чи калій

гідросульфідом призводить до утворення натрій або калій сульфонатів **6a, б** замість цільових тіосульфатів **5a, б**.

Для синтезу естерів тіосульфокислот похідних піримідину, як ще один вихідний продукт було використано дибромгідрат 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну, що є проміжним продуктом при виробництві вітаміну В₁ (тіаміну). Додатковим аргументом при виборі вихідної сировини стало те, що цей піримідиновий фрагмент входить до структури проти-пухлинного препарату німустин [14].

Заміну бром на сульфогрупу в дибромгідраті 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну **7** проведено при тривалому кип'ятінні сполуки **7** із насиченим розчином натрій сульфїту.



Для одержання відповідного сульфохлориду **9** з натрій сульфону **8a** використовували пентахлорид фосфору або тіонілхлорид.

Хлорангідрид **9** є нестійкою сполукою, яка швидко гідролізує. Тому для його одержання доцільно як хлоруючий агент використовувати надлишок тіонілхлориду. На відміну від рідкого продукту, отриманого при застосуванні PCl₅, використання тіонілхлориду після відгонки з реакційної маси тіонілхлориду призводить до отримання суміші осаду цільового сульфохлориду **9** з натрій хлоридом, який без розділення можна використати в синтезі цільового тіосульфату.

Дослідженням окисно-відновної взаємодії сульфохлориду **9** з калій гідросульфідом або натрій сульфідом встановлено, що замість прогнозованих тіосульфатів **10 a, б** отримано

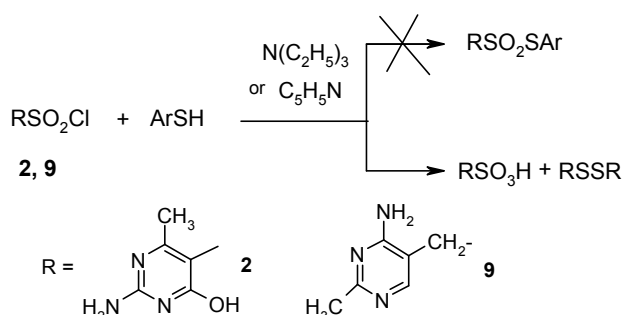
натрій або калій сульфонати **8 а,б**, що не відрізняється від схеми перетворення 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфохлориду **2**.

Тобто цей шлях синтезу естерів тіосульфокислот похідних піримідину не дає очікуваних результатів, оскільки досліджені сульфохлориди малостійкі при кімнатній температурі.

Альтернативним способом отримання тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом на основі 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфохлориду **2** та (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфохлориду **9** є сульфонування ароматичних тіолів сульфохлоридами.

Однак, спроби отримати тіосульфоестери зазначеним способом при проведенні реакцій у присутності третинних амінів (триетиламін, піридин) у сухих розчинниках (дихлорметані, тетрагідрофурані) при різних температурних режимах також не дали позитивних результатів. У всіх випадках виділено лише солі сульфокислот та дисульфіди.

Схема 4



Описано у літературі методи одержання естерів тіосульфокислот вз сульфінних кислот та їхніх солей. Зроблено спроби одержання 4,6-диметилпіримідин-2-сульфінової кислоти **13** із попередньо синтезованого за відомими методиками (окиснювальним хлоруванням 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину в присутності калій біфториду конденсація тіосечовини з ацетилацетоном,) 4,6-диметилпіримідин-2-сульфонілфториду **12**.

Однак, відновлення сульфофториду **11** натрій сульфідом у водно-лужному середовищі та оловом у кислому середовищі або цинком у спиртовому середовищі не призвело до очікуваного результату. Сіль сульфінної кислоти **13** виділити не вдалось. Також безрезультатними були спроби отримати тіосульфонат **14** з сульфофториду **12** взаємодією з калій гідросульфідом.

Оскільки отримати тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру не вдалося, нами було досліджено можливість застосування дибромгідрату 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну **7** як алкілюючого реагенту для синтезу тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом у тіольній складовій.

Вихідну сполуку **7** з метою запобігання побічним реакціям (утворення тіосульфокислот та їх розкладу внаслідок низької стійкості) попередньо перетворено на основу **15** дією метанольного розчину NaOH при нагріванні або 13% водним розчином NH₄OH при низькій температурі.

Схема 5

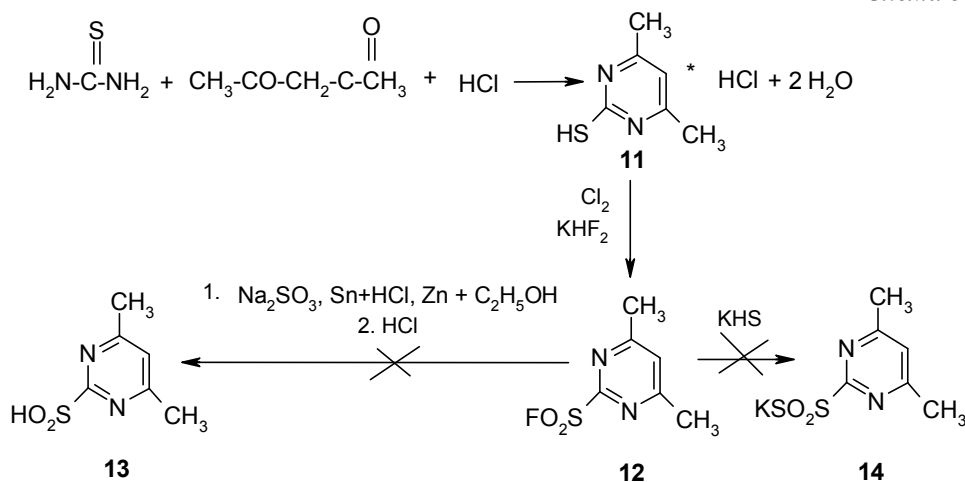
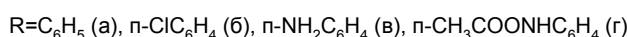
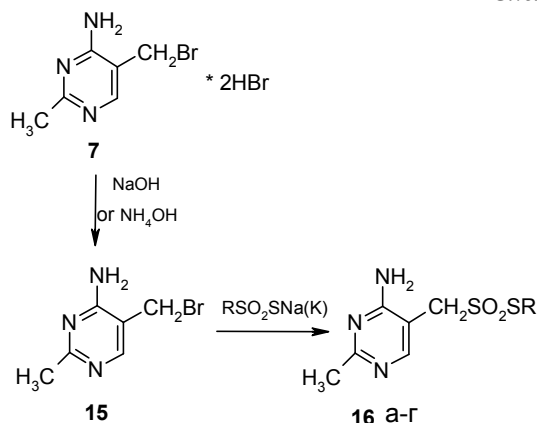


Схема 6



Виділена з метанольного розчину NaOH основа **15** потребує додаткового трудомісткого очищення, тому встановлено, що доцільніше використовувати розчин амоніаку.

При взаємодії 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну в ацетано-водному середовищі при кімнатній температурі протягом 7–10 діб із калієвими або натрієвими солями різних тіосульфокислот одержано цільові тіосульфоестери **16а-г** з виходами 29–57 %.

Таблиця 1

**Фізико-хімічні характеристики
сполук 16 а-г**

№ стол	Вихід %	T _{топл.} , °C	Знайдено, %			
			Обчислено, %			
			C	H	N	S
16 а	28	163-164 (етанол)	48,28	4,28	14,12	21,81
			48,46	4,38	14,13	21,89
16б	52	110,112 (етанол)	43,04	4,20	12,65	19,07
			43,08	4,23	12,64	19,39
16в	56	202-203 (етанол)	46,70	4,28	18,03	20,09
			46,68	4,32	18,11	20,41
16г	30	172-173 (етанол)	45,79	4,20	15,24	17,12
			45,65	4,38	15,21	17,39

Одержані сполуки є твердими кристалічними речовинами, розчинними в ацетоні, спирті і частково у воді (табл. 1). Будова та індивідуальність тіосульфоестерів із піримідиновим фрагментом **16 а-г** підтверджені даними ІЧ, ¹H ЯМР спектроскопій (табл. 2), елементним аналізом (табл. 1) та методом ТШХ.

Таблиця 2

Дані ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопії сполук 16а-г

№	¹ H ЯМР спектр, хімічний зсув δ, м.д.	ІЧ спектр, частота поглинання ν, см ⁻¹
16 а	4,26 (2H, s, S-CH ₂), 2,32 (3H, s, CH ₃), 8,92 (1H, s, CH=N), 7,54-8,06 (м. 5H, 6,42 (2H, br.s NH ₂), 5Ar-H),	3446, 3398 (NH ₂), 1600, 1596 (Ar); 1582, 1486, 1464, (піримід. цикл); 1326 _{γас} , 1124 _{γс} , (SO ₂);
16б	4,34 (2H, s, S-CH ₂), 2,36 (3H, s, CH ₃), 6,39 (2H, s, NH ₂), 8,90 (1H, s, CH=N) 7,38-8,0 (4 H, m, 4Ar-H),	3466, 3380 (NH ₂), 1606, 1598 (Ar); 1584, 1483, 1460, (піримід. цикл); 1332 _{γас} , 1144 _{γс} , (SO ₂);
16в	2,48 (3 H, s, CH ₃), 4,38 (2 H, s, S-CH ₂), 6,46 (2H, s, NH ₂), 6,50 (2H, s, 2 NH ₂), 7,4-8,1 (4 H, m, 4Ar-H), 8,94 (1H, s, CH=N)	3536, 3502, 3466, 3380 (NH ₂), 1332 _{γас} , 1144 _{γс} , (SO ₂); 1600, 1594 (Ar); 1586, 1482, 1458, (піримід. цикл);
16г	4,24 (2 H, s, S-CH ₂), 2,32 (3H, s, CH ₃), 6,62 (2H, s, 2 NH ₂), 2,64 (3H, s, CH ₃), 7,94 (2H, д, J=8, CH); 10,08 (1H, с, NH) 7,76 (2H, д, J=8, CH); 8,11 (1H, s, CH=N)	1632, (C=O); 1602 (Ar); 3440, 3400 (NH ₂), 3326 (NH); 1340 _{γас} , 1112 _{γс} (SO ₂); 1580, 1540, 1452, (піримід. цикл);

Отже, при дослідженні шляхів синтезу тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом досліджено, що хлорсульфування базових структур з подальшим одержанням відповідних солей тіосульфокислот і на їхній основі цільових естерів тіосульфокислот не є придатним для вихідних піримідинів 2-аміно-6-метилпіримідин-

4-ол, 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-амін, що були об'єктами досліджень і не дає можливості отримати тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру. Наведено можливість отримання тіосульфоестерів зі сторони тіольного сульфуру з піримідиновим фрагментом алкілуванням солей тіосульфонокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном.

Висновки

Запропоновано новий підхід до синтезу перспективних нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфоестерів гетерилуванням солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфонокислот.

Досліджено методи одержання естерів піримідинтіосульфонокислот на основі 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу. Встановлено, що одержання тіосульфоестерів хлорсульфуванням базових структур із подальшим отриманням відповідних солей тіосульфонокислот і на їх основі тіосульфоестерів не є придатним для обраних піримідинів.

Отримано тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру алкілуванням солей тіосульфонокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном.

Література

1. Cesar Mendoza-Martínez, Norma Galindo-Sevilla, José Correa-Basurto, Victor Manuel, Ugalde-Saldivar, Rosa Georgina Rodríguez-Delgado, Jessica Hernández-Pineda, Cecilia Padierna-Mota, Marcos Flores-Alamo, Francisco Hernández-Luis. (2015) Antileishmanial activity of quinazoline derivatives: Synthesis, docking screens, molecular dynamic simulations and electrochemical studies *European Journal of Medicinal Chemistry*. 92, 314–331 10.1016/j.ejmech.2014.12.051
2. O. D. Pietro, E. Vicente-García, M. C. Taylor, D. Berenguer, E. Viayna, A. Lanzoni, I. Sola, H. Sayago, C. Riera, R. Fisa, M. V. Clos, B. Pérez, J. M. Kelly, R. Lavilla, D. Muñoz-Torrero (2015). Multicomponent reaction-based synthesis and biological evaluation of tricyclic heterofusedquinolines with multi-trypanosomatid activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 105, 120-137 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.007>
3. A. Kumar, P. Sharma, P. Kumari, B. L. Kalal (2011). Exploration of antimicrobial and antioxidant potential of newly synthesized 2,3-disubstituted quinazoline-4(3H)-ones. *Bioorganic & Medicinal*

Chemistry Letters. 21(14), 4353–4357 10.1016/j.bmcl.2011.05.031

4. R. Rohini, P. M. Reddy, K. Shanker, A. Hu, V. Ravinder. (2010) Antimicrobial study of newly synthesized 6-substituted indolo[1,2-c]quinazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45(3), 1200-1205 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.038>

5. J. C. Coa, W. Castrillón, W. Cardona, M. Carda, V. Ospina, J. A. Muñoz, I. D. Vélez, S. M. Robledo (2015). Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 101. 746-753 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.018>

6. L. Zhang, Y. Yang, H. Zhou, Q. Zheng, Y. Li, S. Zheng, S. Zhao, D. Chen, Ch.Fan. (2015) Structure-activity study of quinazoline derivatives leading to the discovery of potent EGFR-T790M inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 102 445-463 DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.08.026

7. Siyuan Yin, Liliang Zhou, Jinsheng Lin, Lingjing Xue, Can Zhang. (2015) Design, synthesis and biological activities of novel oxazolo[4,5-g]quinazolin-2(1H)-one derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 101.462–475 DOI:10.1016/j.ejmech.2015.07.008

8. A. M. Alanazi, A. A.-M. Abdel-Aziz, I. A. Al-Suwaidan, S. G. Abdel-Hamide, T. Z. Shamer, A. S. El-Azab (2014) Design, synthesis and biological evaluation of some novel substituted quinazolines as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 79, 446-454 DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.04.029

9. Носуленко І. С. 2015 “Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-[(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-C]хіназолін-6-іл)тіо]оцтових кислот та їх похідних” дис. ... канд. фарм. наук. Львів, 20185.267.

<http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/3336>

10. Dianova L. N., Koksharova T. G., Volkova N. V. [et al.]. 1992. Synthesis and Biological Activity of [7-Amino-S-Triazole[1,5-c]Pyrimidyl-5]-Thioacetic Acid Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 26. (2), 134-137.

11. Dianova L. N., Koksharova T. G., Volkova N. V. [et al.] 1992. Synthesis and Biological Activity of [7-Amino-S-Triazole[1,5-c]Pyrimidyl-5]-Thioacetic Acid Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 26. (2). 134-137.

12. Chern J., Tao P., Yen M. [et al.] 1993. Studies on Quinazolines. 5. 2,3-Dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline Derivatives: A Novel Class of Potent and Selective α 1-Adrenoceptor Antagonists and Antihypertensive Agents *Journal of Medicinal Chemistry*. 36. (15). 2196-2207.

13. Мельников Н. Н. 1987 Пестициды. Химия, технология и применение. Москва: Химия., 712.

14. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е издание, перераб. и дополн. М.: Новая волна издатель Умеренков, 2010. 1216 с.

Н. Я. Монька, Д. Б. Баранович, Г. Б. Шиян, Г. М. Хоміцька, В. І. Лубенець

N. Ya. Monka, D. B. Baranovych, G. B. Shyian, G. M. Khomitska, V. I. Lubenets

Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 4-AMINO-2-METHYL-PYRIMIDINE-5-IL-METHYL
ESTERS OF AROMATIC THIOSULFOACIDS**

The ways of synthesis of esters of thiosulfoacids with a pyrimidine moiety based on 5- (bromomethyl)-2-methylpyrimidine-4-amine and 2-amino-6-methylpyrimidine-4-ol were studied. The method for the preparation of esters of thiosulfoacids by chlorosulfurisation of the basic structures with the further preparation of the corresponding salts of pyridine-containing thiosulfonic acids and esters of thiosulfoacids based on them is not suitable for the studied pyrimidine derivatives. The possibility of obtaining of thiosulfoesters with the pyrimidine moiety from the side of thiol sulfur by the alkylation of salts of aromatic thiosulfonic acid with 5-bromomethyl-2-methylpyrimidine-4-amine have been shown. The structure and individuality of the synthesized compounds are confirmed by IR, ¹H NMR spectroscopy, elemental analysis, and thin-layer chromatography.

Key words: salts of aromatic thiosulfoacids, thiosulfonates, esters of thiosulfoacids with pyrimidine moiety, alkylation.