

СИНТЕЗ 2-АРИЛАМИНОПИРИМИДИНОВЫХ АМИДОВ И СУЛЬФАМИДОВ 4,4'-ОКСИДИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. Ж. В. Игнатович^а, А. Л. Ермолинская^а, В. Г. Петушок^а,
Я. М. Каток^б, Е. В. Королева^{а, *}

^а ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»,
220141, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины 36

^б УО «Белорусский государственный технологический университет»,
220006, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова 13а

*e-mail: evk@ichnm.by

Поступила в редакцию 01 сентября 2020 г.

После доработки 07 сентября 2020 г.

Принята к публикации 09 сентября 2020 г.

Представлены результаты исследований по синтезу новых амидов и сульфамидов 4,4'-оксидибензойной кислоты, содержащих фармакофорные фрагменты гетероциклических аминов ряда 2-ариламинопиримидина. Ацилированием аминов пиримидинового ряда 2-моносulfoxлоридом 4,4'-оксидибензойной кислоты получены сульфамиды 4-(4-карбоксифенил)-3-сульфобензойной кислоты. Ариламинопиримидиновые диамины 4,4'-оксидибензойной кислоты синтезированы с препаративными выходами 75–87% ацилированием аминов дихлорангидридом 4,4'-оксидибензойной кислоты. Обсуждается реакционная способность хлорангидридов 4,4'-оксидибензойной кислоты в реакции ацилирования аминов.

Ключевые слова: амид, сульфамид, 2-ариламинопиримидин, оксидибензойная кислота.

DOI: 10.31857/S0514749220120071

Достижения современной фармакологии во многом определяются синтезом биологически активных органических соединений, на основе которых создаются новые лекарства. Сульфаниламиды были первыми противомикробными средствами широкого спектра действия для системного применения, которые значительно снизили заболеваемость и смертность от многих инфекций. На основе арилсульфонов созданы лекарственные препараты для лечения малярии, проказы, ВИЧ, когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера, онкологических заболеваний и др. [1]. Пиримидиновые амиды и сульфамиды кислот широко представлены в качестве действующих веществ современных лекарственных препаратов.

Азотсодержащие производные и структурные аналоги оксидибензойных кислот демонстрируют

различные терапевтические эффекты, включая противовоспалительную, седативную, противоопухолевую активность [2–4]. Содержащие фрагменты гетероциклов органические соединения проявляют противоопухолевую активность, ингибируя активность ферментов, катализирующих процессы опухолевого роста. Потенциал биологической активности производных 2-аминопиримидина делает их привлекательным объектом органического синтеза на протяжении многих десятилетий. Пиримидиновый цикл – ключевой структурный фрагмент некоторых витаминов, коэнзимов, мочевой кислоты, а также химических субстанций лекарственных средств различного терапевтического действия. В середине 70-х гг. были синтезированы сульфамиды пиримидинового ряда, среди которых 2-сульфаниламидопиримидин (сульфадиазин, сульфазин) и в настоящее

время применяется при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, кишечной палочкой.

Разработка новых удобных методов синтеза амидов и сульфамидов 4,4'-оксидибензойной кислоты **1**, предпринятая в настоящем исследовании, позволяет сделать эти потенциальные лекарственные соединения более доступными.

Для использования в качестве ключевых соединений в синтезе производных ариламинопиримидинов были получены замещенные 2-ариламинопиримидины **4–7** по описанной нами ранее методике [6].

Наиболее широко используемыми синтетическими предшественниками амидной связи являются алкиловые сложные эфиры, ангидриды (хлорангидриды). Однако замещенные 2-ариламинопиримидины не вступали в реакцию аминотриазолиза, являясь слабыми нуклеофилами, ни в одном из случаев, если в качестве кислотного субстрата использовали метиловый эфир кислоты или кислоту. В качестве способа формирования сульфамидной и амидной связей выбрана реакция ацилирования амина сульфохлоридом и хлорангидридом 4,4'-оксидибензойной кислоты **1**.

Ацилированием аминов **4–7** 2-моносulfохлоридом (**2**) 4,4'-оксидибензойной кислоты с использованием полярного апротонного растворителя ТГФ были получены сульфамиды 4-(4-карбоксифенил)-3-сульфобензойной кислоты **8–11**. Реакция проходила без нагревания с препаративным (до 85%) выходом целевого сульфамида. Ариламинопиримидиновые диамины **12–14** 4,4'-оксидибензойной кислоты синтезированы по аналогичной методике с препаративными выходами 75–87% ацилированием аминов **4–6** дихлорангидридом **3** 4,4'-оксидибензойной кислоты. Для скрининговых исследований биологической активности соединений **9–11** обработкой их водно-спиртовых растворов метансульфоновой кислотой с последующим вымораживанием получены их метансульфоновые соли **15–17** (схема 1).

Строение синтезированных соединений **8–17** подтверждено данными физико-химических методов и элементного анализа. Наличием пика молекулярного иона $[M]^+$ ($I_{\text{отн}}$ 2–39%) в масс-спек-

трах подтвержден брутто-состав продуктов. В ИК спектрах амидов присутствуют полосы валентных колебаний групп NH в области 3380–3460 см^{-1} , OH группы в области 3500–3650 см^{-1} , валентных колебаний S=O группы 1301–1327 см^{-1} (соединения **8–11**, **15–17**), валентных колебаний связи C=O амидного фрагмента в области 1650–1640 см^{-1} (соединения **12–14**) и полосы деформационных колебаний связанной с ней группы NH в области 1580–1585 см^{-1} .

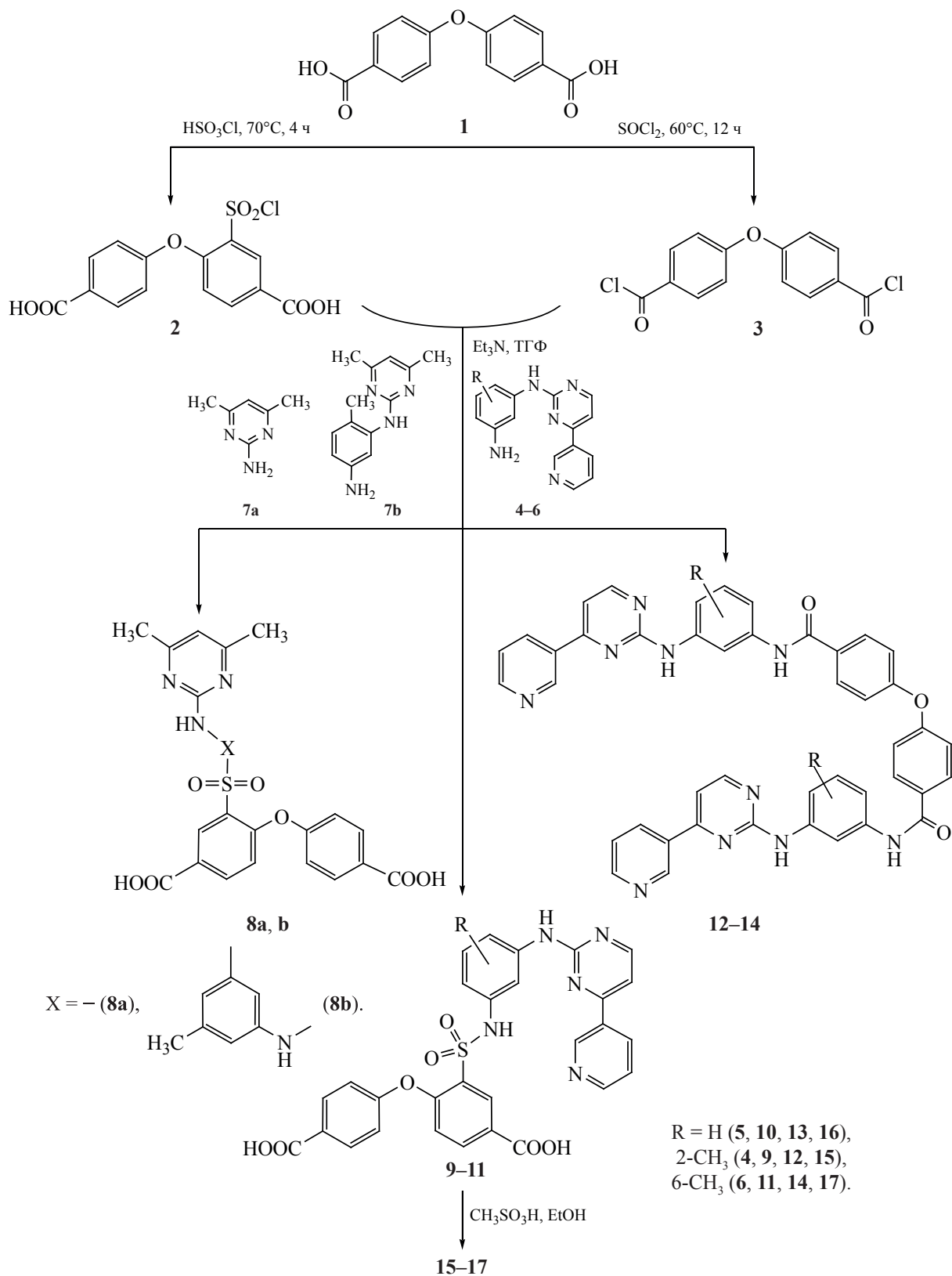
В спектрах ЯМР ^1H сигналы атомов водорода групп NH проявляются в виде синглетов в области δ 6.10–10.3 м.д. (NH и NHCO) и в области δ 8.60–10.90 м.д. (HNSO_2). Фенильные протоны и протоны гетероциклов имеют сигналы в области δ 6.20–9.80 м.д. Спектры соединений **8a**, **b**, **9**, **11**, **12**, **14** содержат также один или два синглета протонов метильных групп в области 2.24–2.26 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал в области 165.00–161.00 м.д., отсутствующий в депт-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы. В области 16.0–24.0 м.д. находятся сигналы атомов C метильных заместителей соединений **8a**, **b**, **9**, **11**, **12**, **14**.

Синтезированные соединения перспективны для последующего исследования биологической активности с целью разработки лекарственных препаратов различного терапевтического действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 4,4'-оксидибензойную кислоту (ОДБК) производства «Chemicalpoint» Германия; хлорсульфоновую кислоту фирмы «Sigma-Aldrich». Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Cromatofolios AL TLC 20×20 см Silica gel 60 F₂₅₄, элюент этанол либо системы этанол–этилацетат или толуол–этилацетат от 5:1 до 1:5, проявление УФ светом с частотой 365 нм. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в ДМСО- d_6 , рабочая частота 500 МГц для ^1H и 125 МГц для ^{13}C . Значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале δ от ДМСО (2.50 м.д.) в ЯМР ^1H и от ДМСО (39.43 м.д.) – в спектрах ЯМР ^{13}C . Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Запись масс-спектров соединений произ-

Схема 1.



водили на приборах Accela-LCQ Fleet (в режиме ионизации APCI или ESI) и Hewlett-Packard HP 6850/5973. ИК спектры получены на ИК Фурье спектрометре фирмы «Bruker Tensor 27» (в таблетках KBr) в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Температуру плавления измеряли в блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Элементный анализ выполняли на элементном анализаторе «Vario Micro». Методика получения исходных 2-фениламинопиримидинов **4–6** описана ранее [6].

4,6-Диметил-2-аминопиримидин (**7a**) и *N*-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-6-(метилфенил)-амин (**7b**) получены конденсацией ацетилацетона с гуанидина гидрохлоридом и *N*¹-амино(имино)-метил-4-метил-3-нитроанилина нитратом, соответственно.

4,4'-Оксидибензоилхлорид (3). К 0.03 моль 4,4'-оксидибензойной кислоты и 0.2 мл ДМФА при перемешивании прибавляли в течение 15 мин 0.3 моль хлористого тионила. Реакционную массу нагревали до 50°C, перемешивали в течение 6 ч, после чего на роторном испарителе отгоняли избыток хлористого тионила, полученный осадок дихлорангидрида **3** промывали этилацетатом, бензолом 3×30 мл и сушили. Выход 1.4 г (87%), белый кристаллический порошок, т.пл. 207–208°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3340 –2800 (ОН), 1750 (C=O), 1220 (Ar–O–Ar).

4,6-Диметил-2-аминопиримидины 7a, b (общая методика). Смесь 2 г (0.02 моль) ацетилацетона, 15 мл ДМФА, 1.91 г (0.02 моль) гуанидина гидрохлорида (в случае **7a**) или 5.14 г (0.02 моль) 2-метил-5-нитрофенилгуанидина нитрата (в случае **7b**) перемешивали и нагревали до 80°C. Далее прибавляли 1.1 экв гидроксида натрия, растворенного в минимальном количестве воды. Общее время нагревания реакционной смеси составляло 10–12 ч, при этом поддерживали температуру смеси около 100°C. Далее нагрев выключали, реакционную смесь охлаждали, прибавляли холодный 2-пропанол и оставляли кристаллизоваться продукт на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали 2×200 мл 2-пропанола. В случае пиримидина **7b** ароматическую нитрогруппу продукта конденсации восстанавливали, прибавляя к полученному осадку 20 мл метанола и скелетный никель Ренея (~0.1 г),

затем при перемешивании и нагревании медленно прикапывали примерно 50 мл (~ 5 экв) 80% гидразин гидрата в 5 мл метанола. Наблюдается вспенивание и разогревание смеси. Реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 1 ч, при этом реакционная смесь становилась однородным раствором темного цвета, что свидетельствует об окончании реакции восстановления. Теплую реакционную смесь фильтровали через целит, фильтры промывали метанолом и объединенный фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 40 мл метиленхлорида при кипячении, промывали раствор водой, сушили, упаривали на 2/3 объема и осаждали продукт **7b** петролейным эфиром.

4,6-Диметил-2-аминопиримидин (7a). Выход 1.48 г (60%), белый кристаллический порошок, т.пл. 178–180°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3435 (NH), 1602, 1585 (C=N), 1558, 1340. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.37 с (1H), 5.58 с (2H, NH₂), 2.29 с (6H, Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 123 [M]⁺. Найдено, %: C 58.59; H 7.36; N 34.10. C₆H₉N₃. Вычислено, %: C 58.51; H 7.37; N 34.12.

***N*-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]-6-(метилфенил)амин (7b).** Выход 4 г (80%), белый кристаллический порошок, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3430, 3250 (NH), 1600, 1585 (C=N), 1534, 1347. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.02 с (3H, Me), 2.24 с (6H, Me), 4.80 с (2H, NH₂), 6.29 д (1H, *J* 8.1, 2.3 Гц), 6.49 с (1H), 6.79 д (1H, *J* 2.0 Гц), 6.82 д (1H, *J* 8.0 Гц), 8.25 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 16.88 (CH₃), 23.06 (CH₃), 109.57 (CH), 109.92 (CH), 110.41 (CH), 118.53, 129.77 (CH), 137.94, 146.21, 160.39, 166.41. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 [M]⁺. Найдено, %: C 68.49; H 7.06; N 24.60. C₁₃H₁₆N₄. Вычислено, %: C 68.39; H 7.06; N 24.54.

Сульфамиды 8–11 и диамины 12–14 (общая методика). К 1.4 ммоль амина **4–7** в 15 мл ТГФ прибавляли 10 экв триэтиламина и перемешивали в течение 30 мин, затем прибавляли 1.4 ммоль сульфохлорбензойной кислоты **1** или 4,4'-оксидибензоилхлорид **3**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10–12 ч, затем приливали 20 мл воды. Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили.

4-(4-Карбоксифенокси)-3-[N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамонил]бензойная кислота (8a). Выход 0.72 г (79%), белый кристаллический порошок, т.пл. 224–225°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3600–3300 (ОН, NH), 1710 (C=O), 1602 (C–C_{аром}), 1307 (S=O), 1276 (Ar–O–Ar), 1164. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (6H), 6.78 с (1H), 6.96 д (1H, J 6.1 Гц), 6.98 д (1H, J 5.6 Гц), 7.91 д (1H, J 8.8 Гц), 8.01 д.д (1H, J 6.3, 5.5 Гц), 8.51 д.д (1H, J 6.3, 5.5 Гц), 8.92 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.21 (CH₃), 109.43 (CH), 117.91 (CH), 120.11 (CH), 125.09, 125.46, 126.43 (CH), 130.09 (CH), 130.93 (CH), 131.77 (CH), 138.34, 142.72 (CH), 144.63 (CH), 155.18, 155.684, 160.17, 166.03, 166.33. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 443 [$M - \text{H}$][–]. Найдено, %: С 54.19; Н 3.87; N 9.49; S 7.25. C₂₀H₁₇N₃O₇S. Вычислено, %: С 54.17; Н 3.86; N 9.48; S 7.23.

4-(4-Карбоксифенокси)-3-(N-{[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-(5-метилфенил)}-сульфамонил)бензойная кислота (8b). Выход 0.23 г (54%), бежевый кристаллический порошок, т.пл. 249–250°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3600–3300 (ОН, NH), 1709 (C=O), 1600 (C–C_{аром}), 1310 (S=O), 1280 (Ar–O–Ar), 1160. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.21 с (3H), 2.27 с (6H), 6.62 с (1H), 6.86 д.д (2H, J 8.1, 2.3 Гц), 6.96 д (1H, J 8.4 Гц), 6.98 д (1H, J 8.8 Гц), 7.22 д (2H, J 8.1 Гц), 7.64 д (1H, J 2.0 Гц), 7.89 д.д (1H, J 8.5, 2.3 Гц), 7.91 д (1H, J 8.8 Гц), 8.63 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.44 (CH₃), 23.15 (CH₃), 110.94 (CH), 116.32 (CH), 116.35, 118.11 (CH), 120.36 (CH), 125.05, 125.54, 128.59 (CH), 130.81 (CH), 131.08 (CH), 131.38 (CH), 131.57, 138.86, 146.89, 155.83, 159.67, 160.68, 166.27, 166.56, 166.92. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 548 [M]⁺. Найдено, %: С 59.16; Н 4.43; N 10.23 S 57.87. C₂₇H₂₄N₄O₇S. Вычислено, %: С 59.12; Н 4.41; N 10.21; S 5.84.

4-(4-Карбоксифенокси)-3-(N-{4-метил-3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-сульфамид бензойной кислоты (9). Выход 0.60 г (75%), белый кристаллический порошок, т.пл. 203–205°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3600–3300 (ОН, NH), 1707 (C=O), 1591 (C–C_{аром}), 1531 (N–C), 1327 (S=O), 1251 (Ar–O–Ar), 1161. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.12 с (3H), 6.88 д.д (1H, J 8.2, 2.0 Гц), 6.97 д (1H, J 8.6 Гц), 7.08 д (1H, J 8.4 Гц),

7.12 д (2H, J 8.7 Гц), 7.42 с (1H), 7.43 с (1H), 7.53 д.д (1H, J 7.9, 4.9 Гц), 7.94 д (2H, J 8.7 Гц), 8.03 д.д (1H, J 8.7, 2.1 Гц), 8.42 д (1H, J 2.0 Гц), 8.44 д (1H, J 8.0 Гц), 8.46 д (1H, J 6.1 Гц), 8.69 д.д (1H, J 4.7, 1.3 Гц), 8.88 с (1H), 9.24 д (1H, J 1.6 Гц), 10.44 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.93 (CH₃), 108.29 (CH), 116.59 (CH), 117.21 (CH), 119.01 (CH), 120.64 (CH), 124.46 (CH), 126.06, 127.93, 128.47, 129.81, 131.15 (CH), 132.08 (CH), 132.58 (CH), 132.80, 135.37 (CH), 135.61 (CH), 136.45, 138.76, 148.19 (CH), 151.36 (CH), 157.54, 158.53, 159.86 (CH), 161.41, 162.00, 166.04, 167.02. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 596 [$M - \text{H}$][–]. Найдено, %: С 60.28; Н 3.89; N 11.70; S 5.36. C₃₀H₂₃N₅O₇S. Вычислено, %: С 60.30; Н 3.88; N 11.71; S 5.36.

4-(4-Карбоксифенокси)-3-(N-{3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)сульфамид бензойной кислоты (10). Выход 1.4 г (87%), белый кристаллический порошок, т.пл. 207–208°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3600–3300 (ОН, NH), 1700 (C=O), 1612 (C–C_{аром}), 1584, 1301 (S=O), 1247 (Ar–O–Ar), 1161. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.76 д (1H, J 9.1 Гц), 6.99 д (1H), 7.14 д (2H, J 7.7 Гц), 7.16 т (1H, J 8.1 Гц), 7.40 д (1H, J 8.7 Гц), 7.51 д (1H, J 9.2 Гц), 7.62 д.д (1H, J 7.9, 4.9 Гц), 7.83 с (1H), 7.95 д (2H, J 8.7 Гц), 8.05 д.д (1H, J 8.6, 2.1 Гц), 8.46 д (1H, J 3.0 Гц), 8.58 д (1H, J 5.2 Гц), 8.61 д (1H, J 8.0 Гц), 8.75 д.д (1H, J 4.9, 1.5 Гц), 9.36 д (1H, J 0.8 Гц), 9.81 с (1H), 10.52 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.25 (CH), 110.30 (CH), 113.17 (CH), 114.75 (CH), 118.34 (CH), 119.88 (CH), 124.08, 125.34, 127.17, 128.80, 129.17 (CH), 131.35 (CH), 131.91 (CH), 132.32 (CH), 135.53 (CH), 135.72 (CH), 137.37, 140.83, 147.00 (CH), 150.08 (CH), 156.81, 157.85, 159.09, 159.770 (CH), 161.01, 165.32, 166.29. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 583 [$M - \text{H}$][–]. Найдено, %: С 60.00; Н 3.69; N 12.04; S 5.46. C₂₉H₂₁N₅O₇S. Вычислено, %: С 59.69; Н 3.63; N 12.00; S 5.49.

4-(4-Карбоксифенокси)-3-(N-{2-метил-5-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-сульфамид бензойной кислоты (11). Выход 0.70 г (87%), белый кристаллический порошок, т.пл. 220–221°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3600–3300 (ОН, NH), 1695 (C=O), 1589, 1600 (C–C_{аром}), 1305 (S=O), 1247 (Ar–O–Ar), 1197. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H), 7.16 д (2H, J 8.5 Гц), 7.18 д (2H,

J 8.6 Гц), 7.49 д (1H, J 5.1 Гц), 7.55–7.61 м (2H), 7.73 с (1H), 7.99 д (2H, J 8.6 Гц), 8.13 д.д (1H, J 8.6, 1.6 Гц), 9.81 с (1H), 8.35 д (1H, J 1.6 Гц), 8.50 д (1H, J 5.1 Гц), 8.56 д (1H, J 8.0 Гц), 8.74 д (1H, J 4.4 Гц), 9.35 с (1H), 9.76 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.69, 108.63 (CH), 118.03, 118.07 (CH), 118.83, 119.80 (CH), 120.05 (CH), 124.52 (CH), 126.28, 127.57, 128.07, 130.89, 131.81, 131.97 (CH), 132.08 (CH), 132.77 (CH), 135.05 (CH), 135.37 (CH), 136.12, 139.20, 148.33 (CH), 151.59 (CH), 157.24, 158.96 (CH), 159.64, 159.86, 160.51, 161.98, 166.10, 167.07. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 596 $[M - \text{H}]^-$. Найдено, %: С 60.29; Н 3.87; N 11.70; S 5.35. $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 60.30; Н 3.88; N 11.71; S 5.36.

4,4'-Окси-бис[N -(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид] (12). Выход 0.97 г (89%), бежевый кристаллический порошок, т.пл. 240–245°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3445, 3306 (NH), 1649 (C=O), 1600 (C–C_{аром}), 1581 (NH), 1554, 1447, 1297 (Ar–O–Ar), 1197. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.22 с (6H), 7.20 д (6H, J 8.5 Гц), 7.43 д (2H, J 5.1 Гц), 7.48 д (2H, J 8.1 Гц), 7.52 д.д (2H, J 7.6, 4.9 Гц), 8.05 д (4H, J 8.4 Гц), 8.08 с (2H), 8.47 д (2H, J 8.0 Гц), 8.51 д (2H, J 5.1 Гц), 8.68 д (2H, J 3.5 Гц), 8.98 с (2H), 9.27 с (2H), 10.21 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.91 (CH₃), 107.78 (CH), 117.04 (CH), 117.51 (CH), 118.69 (CH), 124.04 (CH), 127.90, 130.29 (CH), 130.77, 132.46, 134.68 (CH), 137.40, 138.06, 148.44 (CH), 151.63 (CH), 158.86, 159.73 (CH), 161.43, 164.76, 161.86. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 776 $[M]^+$. Найдено, %: С 71.19; Н 4.68; N 18.07. $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.12; Н 4.67; N 18.03.

4,4'-Окси-бис[N -(3-{[5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид] (13). Выход 0.98 г (93%), бежевый кристаллический порошок, т.пл. 263–265°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3422, 3276 (NH), 1643 (C=O), 1614 (C–C_{аром}), 1582 (NH), 1536, 1480, 1245 (Ar–O–Ar), 1188. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.24 д (4H, J 8.7 Гц), 7.29 д (2H, J 7.9 Гц), 7.32 с (2H), 7.49 с (2H), 7.57 д.д (2H, J 7.7, 4.8 Гц), 8.10 д (4H, J 8.7 Гц), 8.46 с (2H), 8.61 д (2H, J 3.8 Гц), 7.51 д (2H, J 5.2 Гц), 8.63 д (2H, J 8.1 Гц), 8.72 д.д (2H, J 4.6, 1.3 Гц), 9.38 с (2H), 9.81 с (2H), 10.27 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6),

δ , м.д.: 107.93 (CH), 111.55 (CH), 114.12 (CH), 114.71, 118.21 (CH), 123.65 (CH), 128.21 (CH), 129.90 (CH), 130.29, 131.93, 134.43 (CH), 139.07, 140.37, 148.05 (CH), 151.26 (CH), 158.42, 159.14 (CH), 160.00, 161.37, 164.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 748 $[M]^+$. Найдено, %: С 70.59; Н 4.33; N 18.72. $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.31; N 18.71.

4,4'-Окси-бис[N -(2-метил-5-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид] (14). Выход 0.94 г (86%), бежевый кристаллический порошок, т.пл. 243–245°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3428, 3285 (NH), 1645 (C=O), 1600 (C–C_{аром}), 1582 (NH), 1531, 1483, 1243 (Ar–O–Ar), 1168. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.21 с (6H), 7.21 (2H, J 8.1 Гц), 7.24 д (4H, J 8.1 Гц), 7.49 д (2H, J 8.1 Гц), 7.54 д.д (2H, J 4.6, 1.3 Гц), 7.60 д (2H, J 8.1 Гц), 7.97 уш.с (2H), 8.12 д (4H, J 8.1 Гц), 8.55 д (2H, J 8.1 Гц), 8.59 д (2H, J 8.1 Гц), 8.72 д (2H, J 8.1 Гц), 9.36 с (2H), 9.77 с (2H), 9.94 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.81 (CH₃), 107.48 (CH), 116.50 (CH), 117.00 (CH), 117.65 (CH), 118.04 (CH), 118.42 (CH), 123.37 (CH), 126.33, 129.55 (CH), 131.20, 131.69 (CH), 133.99 (CH), 135.83, 137.95, 147.72 (CH), 151.01 (CH), 158.20, 158.89 (CH), 159.70, 161.04, 163.96. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 776 $[M]^+$. Найдено, %: С 71.19; Н 4.68; N 18.07. $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.12; Н 4.67; N 18.03.

Метансульфонаты сульфамидов 15–17 (общая методика). К 1 ммоль сульфида **9–11** в 10 мл этанола прибавляли 10 экв воды и перемешивали в течение 15 мин, затем прибавляли 1.1 ммоль метансульфоновой кислоты в 1 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, далее помещали в морозильную камеру и выдерживали в течение 12 ч, затем приливали 20 мл воды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный осадок желтого цвета промывали этилацетатом и сушили.

Метансульфонат 4-(4-карбоксифеноксид)-3-(N -(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)сульфида бензойной кислоты (15). Выход 0.59 г (97%), желтый маслянистый осадок, т.пл. 34–35°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3417 (NH), 3000, 1712 (CO₂H), 1641 (C=N),

1596, 1480, 1418, 1331 (S=O), 1170–1159, 1043 (S=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 693 [M]⁺. Найдено, %: С 54.29; Н 3.87; N 10.70; S 9.35. $C_{31}H_{27}N_5O_{10}S_2$. Вычислено, %: С 53.67; Н 3.92; N 10.10; S 9.24.

Метансульфонат 4-(4-карбоксифенокси)-3-(*N*-{3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)сульфамида бензойной кислоты (16). Выход 0.54 г (95%), желтый маслянистый осадок, т.пл. 30–32°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3424 (NH), 3100, 1729 (CO₂H), 1635 (C=N), 1507, 1463, 1423, 1334 (S=O), 1200–1160 (S=O), 1170–1159, 1044 (S=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 679 [M]⁺. Найдено, %: С 54.05; Н 3.77; N 10.25; S 9.45. $C_{30}H_{25}N_5O_{10}S_2$. Вычислено, %: С 53.02; Н 3.71; N 10.30; S 9.43.

Метансульфонат 4-(4-карбоксифенокси)-3-(*N*-{2-метил-5-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)сульфамида бензойной кислоты (17). Выход 0.51 г (93%), желтый маслянистый осадок, т.пл. 27–29°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3417 (NH), 3000, 1720 (CO₂H), 1640 (C=N), 1596, 1480, 1419, 1336 (S=O), 1170–1159, 1044 (S=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 693 [M]⁺. Найдено, %: С 54.29; Н 3.86; N 10.72; S 9.37. $C_{31}H_{27}N_5O_{10}S_2$. Вычислено, %: С 53.67; Н 3.92; N 10.10; S 9.24.

ВЫВОДЫ

Разработан эффективный метод синтеза сульфамидов 4,4'-оксидибензойной кислоты и ацилированием аминов пиримидинового ряда 2-моносulфохлоридом 4,4'-оксидибензойной кислоты получены сульфамиды 4-(4-карбоксифенил)-3-сульфобензойной кислоты. Новые арила-

минопиримидиновые диамины 4,4'-оксидибензойной кислоты синтезированы с препаративными выходами 75–87% ацилированием аминов пиримидинового ряда дихлорангидридом 4,4'-оксидибензойной кислоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmad I., Shagufta. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, 7, 19–27.
2. Лисина С.В., Брель А.К., Мазанова Л.С., Спасов А.А. *Хим.-фарм. ж.* **2008**, 42, 27–29. [Lisina S.V., Brel' A.K., Mazanova, L.S., Spasov A.A. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 42, 574–576.] doi 10.1007/s11094-009-0184-4
3. Диванян Н.М., Казарян Л.Х., Галстян Л.Х. *Хим.-фарм. ж.* **1978**, 12, 45–48.
4. Брель А.К., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н. *Бутлеровские сообщ.* **2012**, 32, 81–86. [Brel A.K., Lisina S.V., Salomatina Yu.N. *Butlerov Commun.* **2012**, 32, 81–86.]
5. Ященко В.С., Пап А.А., Калечиц Г.В., Макей А.В., Ольховик В.К. *ХГС.* **2014**, 50, 1596–1612. [Yashchenko V.S., Pap A.A., Kalechits G.V., Makey A.V., Ol'khovik V.K. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, 50, 1471–1477.] doi 10.1007/s10593-014-1612-2
6. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Синютнич Ю.В., Барановский А.В., Махнач С.А. *Изв. НАН Беларуси, Сер. хим. наук.* **2013**, 3, 79–84. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Ermolinskaya A.L., Sinyutich Yu.V., Baranovskii A.V., Makhnach S.A. *Izv. Nats. Akad. Nauk Belarusi, Ser. Khim. Nauk.* **2013**, 3, 79–84.]

Synthesis of 2-Arylamino­pyrimidine Amides and Sulfamides of 4,4'-Oxidibenzoic acid

Zh. V. Ignatovich^a, A. L. Ermolinskaya^a, V. G. Petushok^a, Ya. M. Katok^b, and E. V. Koroleva^{a, *}

^a *Institute of Chemistry of New Materials, The National Academy of Sciences of Belarus,
220140, Republic of Belarus, Minsk, ul. Skorina 36*

^b *Belarusian State Technological University, 220006, Republic of Belarus, Minsk, Belarus, ul. Sverdlova 13a
e-mail: evk@ichnm.by

Received September 1, 2020; revised September 7, 2020; accepted September 9, 2020

The results of studies on the synthesis of new sulfamides of oxydibenzoic acid containing pharmacophoric fragments of heterocyclic amines of the 2-arylamino­pyrimidine series are presented. The sulfamides of 4-(4-carboxyphenyl)-3-sulfobenzoic acid were obtained by acylation of amines of the pyrimidine series with 4,4'-oxydibenzoic acid 2-monosulfochloride. Arylamino­pyrimidine diamides of 4,4'-hydroxydibenzoic acid were synthesized in preparative yields of 75–87% by acylation of amines with 4,4'-hydroxydibenzoic acid dichloroanhydride. The reactivity of 4,4'-hydroxybenzoic acid chlorides in the acylation of amines is discussed.

Keywords: amide, sulfamide, 2-arylamino­pyrimidine acid