

ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИДИНА

1. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИАРИЛПТЕРИДИНОВ

М. А. КАЛДРИКЯН, Г. Г. ДАНАГУЛЯН, А. В. ХЕКОЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН
 и А. А. АРОЯН

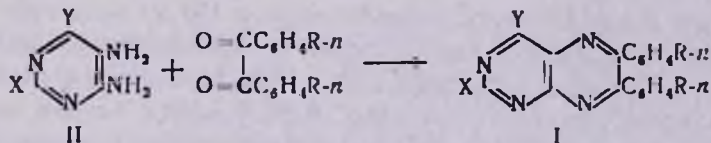
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 11 IX 1975

Исследовано несколько возможных путей восстановления 2-амино- и 2-метилтно-4-амино-5-нитрозо-6-оксипиримидинов. Показано, что значительным преимуществом обладает методика восстановления гидросульфитом натрия. Циклизацией 4,5-диаминопиримидинов с бензолом и *п*, *п*-диалкоксибензилами синтезированы 2-амино(метилтно)-4-окси-6,7-диарилптеридины. 2-Амино-4-окси-6,7-дифенилптеридин переведен в 4-хлорпроизводное. Изучены реакции нуклеофильного замещения последнего.

Табл. 2, библиографических ссылок 9.

В продолжение исследований в области производных пиримидина нами предпринят синтез ряда соединений с конденсированной пиримидино-пиримидиновой системой I по схеме.



Исходным веществом для получения II является этиловый эфир циануксусной кислоты, циклизация которого с гуанидином и тиомочевниной приводит к образованию 2,4-диамино- и 2-метилтно-4-амино-6-оксипиримидинов [1,2]. Нитрозирование последних проведено нитритом натрия в кислой среде [3]. С целью разработки наиболее приемлемого способа получения II исследовано несколько возможных путей восстановления нитрозопиримидинов. Восстановление 5-нитрозопиримидинов не удалось провести в условиях, описанных в [4], действием сульфида натрия, а также гидрированием в автоклаве в присутствии катализатора (никель на окиси хрома). Попытка восстановления 5-нитрозопиримидинов цинковой пылью в среде уксусной или соляной кислот [5] с дальнейшим осаждением серной кислотой привела к II с 30—40% выходом. Оказалось, что значительным преимуществом обладает метод восстановления гидросульфитом натрия [3,6], позволивший получить с 70—80% выходами II в виде бисульфитной и солянокислой солей. Симметричные *п*, *п*-

диалкоксибензилы получены окислением соответствующих бензоинов медным купоросом в среде водного пиридина [7]. Сплавление сульфата II ($X=NH_2$, $Y=OH$) с бензилом при 120° [8] не увенчалось успехом. Нагреванием сульфата II ($X=NH_2$, $Y=OH$) с бензилом в среде водного диоксана удалось получить I лишь с 15% выходом. Применение бисульфитной или солянокислой солей II привело к повышению выхода I до 70—82,5%. 2-Амино-4-окси-6,7-дифенилптеридин (I, $R=H$, $X=NH_2$, $Y=OH$) нагреванием с избытком пятихлористого фосфора в свежеперегнанной хлорокиси фосфора переведен в 4-хлорпроизводное.

Исследовано нуклеофильное замещение последнего алкоголятом, гидратом гидразина и вторичными аминами. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены соответствующими молекулярными пиками на масс-спектре.

Токсичность и противоопухолевые свойства представленных в табл. 2 производных птеридина изучались по методике [9]. Большинство из них подавляет рост саркомы 180 на 30—59%, а активность 2-амино-1-пиридино-6,7-дифенилптеридина на этом штамме достигает до 80% торможения. В отношении саркомы 45 и асцитной карциномы Эрлиха изученные препараты активности не проявляют.

Экспериментальная часть

Масс-спектры I сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 50 эв. Температура напуска 250—300°.

Бисульфитная соль 2-амино(метилтио)-4,5-диамино-6-оксипириимидина. Суспензию 8 г (0,125 г-ат) цинковой пыли в 150 мл воды при перемешивании и охлаждении льдом насыщают сернистым газом. После полного растворения цинка добавляют 13,8 г (0,25 моля) Na_2CO_3 в 150 мл воды, отсасывают. Фильтрат—раствор гидросульфита натрия, прибавляют к 0,032 моля соответствующего 2-амино(метилтио)-4-амино-5-нитрозо-6-оксипириимидина и смесь нагревают на водяной бане при перемешивании до полного обесцвечивания. По охлаждении отсасывают осадок бисульфитной соли пириимидина, промывают водой и ацетоном. Выход 2,4,5-триамино-6-оксипириимидин- $NaHSO_3$ —73,9%, т. пл. $>350^\circ$. Выход 2-метилтио-4-5-диамино-6-оксипириимидин- $NaHSO_3$ —61,3%, т. пл. $>350^\circ$.

Гидрохлорид 2-амино(метилтио)-4,5-диамино-6-оксипириимидина. Смесь 0,03 моля бисульфитной соли II и 40 мл конц. HCl при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 1 часа. Гидрохлорид 4,5-диаминопириимидина II отфильтровывают через стеклянный фильтр, промывают ацетоном и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход гидрохлорида II ($X=NH_2$) 78,7%, т. пл. $>350^\circ$. Найдено %: С 27,47; Н 4,83; N 39,67. $C_4H_8ClN_5O$. Вычислено %: С 27,04; Н 4,51; N 39,43. Выход гидрохлорида II ($X=SCH_3$) 71,7%, т. пл. $>350^\circ$. Найдено %: С 21,23; Н 3,56; N 19,58. $C_5H_9ClN_4OS$. Вычислено %: С 21,51; Н 3,25; N 20,07.

6,7-Диарилптеридины I. А. Смесь 0,01 моля бисульфитной соли II, 0,1 моля соответствующего бензила, 50 мл 60% ледяной уксусной кислоты и 5 мл спирта кипятят 3 часа. Добавляют 200 мл воды, выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из 50% уксусной кислоты (табл. 1).

Б. К раствору 0,01 моля гидрохлорида II и I, 68 г (0,02 моля) бикарбоната натрия в 100 мл воды приливают 0,01 моля бензила в 30 мл горячего диоксана. Смесь нагревают 10 час. Сырой продукт отфильтровывают и промывают ацетоном. Данные элементного анализа и масс-спектра соответствуют данным веществ, полученных по способу А.

Таблица 1

2-Амино(метилтио)-4-окси-6,7-диарилптеридины I*

X	R	Выход, %	А н а л и з, %							
			C		H		N		S	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃ S	H	74,7	65,58	65,90	4,32	4,05	15,96	16,18	9,04	9,25
CH ₃ S	OCH ₃	70,0	62,31	62,07	4,58	4,43	13,45	13,79	7,60	7,88
NH ₂	H	82,5	68,13	68,58	4,41	4,13	22,22	22,32		
NH ₂	OCH ₃	73,0	63,70	64,00	4,17	4,53	18,57	18,47		
NH ₂	OC ₂ H ₅	74,6	65,17	65,11	5,48	5,21	17,23	17,37		

* Т. пл. всех соединений < 350°.

2-Амино-4-хлор-6,7-дифенилптеридин. Смесь 1,58 г (0,005 моля) I (X=NH₂, Y=OH, R=H), 8,3 г (0,04 моля) PCl₅ и 40 мл POCl₃ нагревают при 110° 7—8 час. Отгоняют избыток POCl₃. К остатку добавляют ледяную воду. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 1,2 г (71%), т. разл. 338—336°. Найдено %: Cl 10,31. C₁₈H₁₂ClN₅. Вычислено %: Cl 10,61.

2-Амино-4-этокси-6,7-дифенилптеридин. К этилату натрия, приготовленному из 0,1 г (0,0045 г-ат) натрия и 60 мл абс. этанола, добавляют 0,77 г (2,3 ммоль) 2-амино-4-хлор-6,7-дифенилптеридина. Смесь кипятят 4—5 час. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта (табл. 2).

2-Амино-4-замещенные амино-6,7-дифенилптеридины. Смесь 1 г (3 ммоль) 2-амино-4-хлор-6,7-дифенилптеридина, 6 ммоль соответствующего вторичного амина и 50 мл диоксана кипятят 7 час. По окончании добавляют воду. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида (табл. 2).

2-Амино-4-гидразино-6,7-дифенилптеридин. Смесь 1 г (3 ммоль) I (X=NH₂, Y=Cl, R=H), 0,33 г (6 ммоль) гидрата гидразина и 60 мл спирта нагревают на водяной бане 7 час. Добавляют воду, осадок отфильтровывают и промывают водой (табл. 2).

2-Амино-4-замещенные-6,7-дифенилптеридины I

Y	Выход, %	Т. разл., °C	А н а л и з, %					
			С		Н		N	
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
OC ₂ H ₅	50,7	384—386	69,53	70,00	4,77	4,93	20,13	20,41
N(CH ₃) ₂	70,5	366—368	70,67	70,22	5,49	5,29	24,077	24,50
N(C ₂ H ₅) ₂	65,0	380—382	70,98	71,32	5,67	5,98	22,06	22,68
NC ₂ H ₁₀	48,7	400—403	72,17	72,25	6,04	5,79	22,16	21,95
NHNH ₂	45,6	415—417	65,51	65,65	4,80	4,56	29,49	29,95

ՊՏԵՐԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

1. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 6,7-ԴԻԱՐԻԼՊՏԵՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Գ. Հ. ԴԱՆԱԴՈՒԼՅԱՆ, Ա. Վ. ԽԵԿՈՅԱՆ,
Ֆ. Գ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

4,5-Դիամինապիրիմիդինների և համապատասխան բենզիլների փոխազդմամբ սինթեզված են 2,4-տեղակալված-6,7-դիարիլպտերիդիններ: 2-Ամինո-4-օքսի-6,7-դիֆենիլպտերիդինից ֆոսֆորի պենտաքլորիդի և ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ազդեցությամբ ստացված է համապատասխան 4-քլորածանցյալը և ուսումնասիրված է նրա տեղակալման ռեակցիաներն ալկոհոլատի, հիդրազինհիդրատի և երկրորդային ամինների հետ:

PTERIDINE DERIVATIVES

1. SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED 6,7-DIARYLPTERIDINES

M. H. KALDRIKIAN, G. H. DANAGULIAN, A. V. KHEKOYAN,
F. G. ARSENIAN and H. A. HAROYAN

By condensing 4,5-diaminopyrimidines with benzyl and *p,p*-dialkoxybenzyls, the corresponding 2-amino(methylthio)-4-hydroxy-6,7-diarylpteridines have been synthesized. 2-Amino-4-hydroxy-6,7-diphenylpteridine has been converted into its 4-chloro derivative by the action of phosphorus oxychloride. The nucleophilic substitution reactions of the obtained 4-chloro derivative with sodium ethoxide, hydrazine hydrate and secondary amines has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Синтезы орг. препаратов, ИЛ, М., 4, 1953, стр. 149.
2. Синтезы гетероцикл. соед., Ереван, 5, 1960, стр. 32.
3. Org. synthesis, New York, 37, 1957, 15.
4. *D. Szlompek-Nesterub, L. Znogek, P. Kuzlimerzak*, *Przemysl chem.*, 42, 226 (1963); [C. A., 60, 4144d (1964)].
5. *A. Kostolansky, J. Mokry*, *Chim. Zvesti.* 10, 170 (1956); [C. A., 50, 15546e (1956)].
6. *Ю. В. Карякин*, Чистые химические реактивы, М., 1947, стр. 365.
7. Синтезы орг. препаратов, ИЛ, М., 1, 1949, стр. 83.
8. *A. Bartho, M. Bentler*, *Ann.*, 570, 139 (1950).
9. *В. А. Чернов*, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, М., 1959, стр. 294.