

СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ
N-ПИРИМИДИНИЛАМИНОКИСЛОТ

Г. Г. ДАНАГУЛЯН, Н. Г. БАЛАСАНЯН, П. Б. ТЕРЕНТЬЕВ и М. Г. ЗАЛИНЯН

Ереванский институт народного хозяйства

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Поступило 24 IX 1990

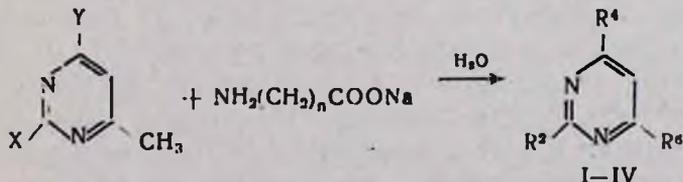
Описан синтез некоторых производных N-пиримидиниламинокислот, осуществляемый взаимодействием соответствующих хлорпиримидинов с аминокислотами в водных растворах едкого натра. Показано, что 4,6-дихлор-2-метилпиримидин с γ -аминомасляной кислотой и глицином в зависимости от соотношения реагентов дает моно- или дипроизводное. Изучен масс-спектральный распад синтезированных соединений, проведено их биологическое исследование.

Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

Ранее нами был осуществлен синтез некоторых O-пиримидинилоксимов кетонов [1]. Среди соединений этого класса были обнаружены вещества, обладающие свойством усиливать мозговой кровоток. Следует отметить, что действие на мозговой кровоток для соединений пиримидиновой группы ранее не отмечалось. В то же время известно, что подобной активностью обладает γ -аминомасляная кислота, которая нашла применение в медицинской практике для лечения заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения (препараты «Аминалон», «Гаммалон», «ГАВА»). [2]. Поэтому представляло интерес осуществить синтез производных пиримидина, включающих аминокислотный фрагмент, в том числе и остаток γ -аминомасляной кислоты.

В литературе описан синтез ряда C-пиримидиниламинокислот [3, 4], имеются отдельные данные и о синтезе некоторых N-пиримидиниламинокислот [5—7].

Нам не удалось осуществить нуклеофильное замещение атома хлора на аминокислотный остаток в спиртовом растворе из-за протекающего конкурентного процесса образования алкоксипиримидина. Конденсация проведена взаимодействием в воде 2,4-диметил-6-хлор- и 4,6-диметил-2-хлорпиримидинов с натриевыми солями аминокислот, в результате чего получены соединения I—IV (табл. 1).



A. X = Cl; Y = CH₃. I. R² = NHCH₂COOH; R⁴ = R⁶ = CH₃.

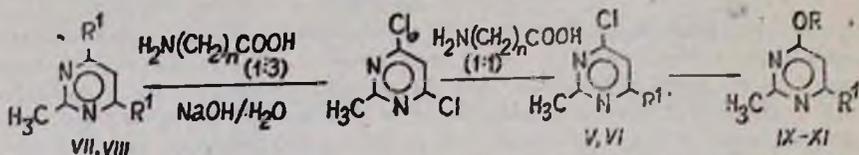
B. X = CH₃; Y = Cl. II. R² = NH(CH₂)₂COOH; R⁴ = R⁶ = CH₃;

III. R² = R⁴ = CH₃; R⁶ = NHCH₂COOH;

IV. R² = R⁴ = CH₃; R⁶ = NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH

В тех же условиях изучена реакция 4,6-дихлор-2-метилпиримидина с аминокусусной и γ -аминомасляной кислотами. Показано, что в эквимолярных количествах реагентов в основном получается продукт монозамещения, однако на 5% протекает также замещение второго атома хлора. В то же время при взятии трехкратного избытка аминокислоты и соответствующего количества щелочи реакция протекает исключительно с получением бис-аминокислотного аддукта. В случае глутаминовой кислоты бис-аддукт не был идентифицирован.

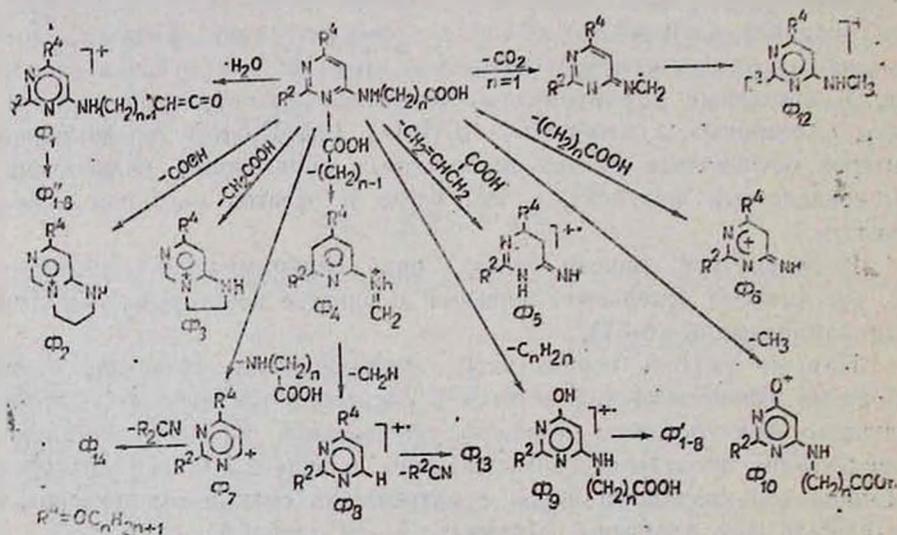
В спиртовом растворе алкоголята натрия проведено нуклеофильное замещение атома хлора (соединение VI) с получением соответствующих алкоксипроизводных IX—XI (табл. 1).



V, VII $n=1$; VI, VIII $n=3$; IX $R=CH_3$; X $R=Et$; XI $R=i-Pr$; $R^1=-NH(CH_2)_nCOOH$

Спектральные характеристики соединений I—XI приведены в табл. 2.

Масс-спектральный распад синтезированных соединений протекает по приведенной ниже схеме.



Анализ масс-спектров соединений (табл. 2) показывает, что наименее стабильны молекулярные ионы соединений I, III, V, содержащих остаток аминокусусной кислоты или её фрагмент (соединение IV), и особенно M^+ -ион соединений VII и VIII с двумя аминокислотными остатками в ядре пиримидина. Следует отметить селективность фрагментации молекулярных ионов соединений I—XI, поскольку на долю приведенных на схеме и упомянутых характеристических ионов Φ_1 — Φ_{14} приходится, как правило, от 50 до 70% полного ионного тока

Изучены некоторые биологические свойства водорастворимых солей синтезированных амчиокислот. Натриевая соль соединения I проявляет гипотензивный эффект, а также обладает умеренным мембраностабилизирующим действием. То же соединение понижает сопротивление мозговых артерий на 8,45, а натриевая соль II—на 20,3%. В дозе 20 мг/кг соединение X усиливает мозговой кровоток на 34,5%, понижая сопротивление сосудов на 21,78%. Те же показатели для соединения XI равны 32,6 и 22,8%. Соединение IV в виде натриевой соли обладает мембраноальтерирующей активностью, монокалиевая соль соединения VII проявляет умеренный седативный эффект и слабое обезболивающее действие, тогда как моонатриевая соль проявила умеренный обезболивающий эффект. Дикалиевая соль VII обнаружила слабое стимулирующее действие на ЦНС.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе «Varian T-60», внутренний стандарт—ГМДС, масс-спектры—на приборе «IKB-2091» (Швеция) при энергии ионизации 70 эВ, с прямым вводом вещества в источник и автоматической обработкой данных на ЭВМ. ТСХ проводили на пластинках «Silufoi UV-254», элюент—пропанол—2:25% NH₃:H₂O в соотношении 7:1:0,5, проявитель—пары йода.

Общая методика получения N-(диметилпиримидинил)аминокислот (I—IV). В 50 мл круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают раствор 6,6 г (0,165 моля) едкого натра в 30 мл воды, добавляют 0,15 моля соответствующей аминокислоты (в случае глутаминовой кислоты количество щелочи удваивается). После полного растворения кристаллов кислоты добавляют 14,2 г (0,1 моля) 4,6-диметил-2-хлорпиримидина или 2,4-диметил-6-хлорпиримидина, соответственно. Смесь кипятят с обратным холодильником 12 ч до гомогенизации, охлаждают, подкисляют конц. соляной кислотой до pH 4,5—5,0. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают 15 мл воды, 10 мл ацетона. Перекристаллизовывают из раствора вода-этанол, 3:2. Данные приведены в табл. 1 и 2.

Получение N-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6)аминокислот (V, VI). В двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещают раствор 4,4 г (0,11 моля) едкого натра в 30 мл воды, добавляют 0,1 моля соответствующей аминокислоты. После растворения добавляют 16,3 г (0,1 моля) 2-метил-4,6-дихлорпиримидина, смесь перемешивают при 70° в течение 2 ч, затем кипятят до гомогенизации. Охлаждают, подкисляют соляной кислотой до pH 5, выпавший осадок фильтруют, промывают водой. Для очистки от продукта дизамещения кристаллы растворяют в 20 мл ацетона, отфильтровывают нерастворившуюся часть, фильтрат упаривают, получают чистый продукт (табл. 1, 2).

Получение N-(2-метилпиримидинил-4,6)-бис-аминокислот (VII, VIII). В двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещают раствор 12,4 г (0,31 моля) едкого

Таблица

Замещенные N-пиримидинламиннокислоты

Соединение	R ²	R ⁴	R ⁶	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
						С	Н		С	Н
I	NHCH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃	80	215—215,5	53,11	6,15	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂	53,03	6,12
II	NH(CH ₂) ₃ COOH	CH ₃	CH ₃	78	151—152	57,53	7,35	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂	57,40	7,23
III	CH ₃	CH ₃	NHCH ₂ COOH	80	275	53,12	6,21	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂	53,03	6,12
IV	CH ₃	CH ₃	NHCH(COOH)	80	250—251	52,07	6,00	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₄	52,17	5,97
V	CH ₃	Cl	(CH ₂) ₃ COOH	74	203—204	41,53	3,77	C ₇ H ₉ ClN ₃ O ₂	41,69	4,00
VI	CH ₃	Cl	NHCH ₂ COOH	75	145—146	47,25	5,43	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	47,05	5,27
VII	CH ₃	NHCH ₂ COOH	NHCH ₂ COOH	95	204—206	45,20	5,27	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₄	41,98	5,04
VIII	CH ₃	NH(CH ₂) ₃ COOH	NH(CH ₂) ₃ —COOH	90	212—213	52,99	7,08	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	52,67	6,81
IX	CH ₃	OCH ₃	NH(CH ₂) ₃ COOH	95	153—155	53,25	6,67	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	53,30	6,72
X	CH ₃	OC ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₃ COOH	78	158—159	55,44	7,35	C ₁₁ H ₁₆ N ₃ O ₃	55,19	7,16
XI	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	NH(CH ₂) ₃ COOH	74	170—172	53,71	7,41	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	55,83	7,56

Масс- и ПМР спектры соединений I—XI

Соединение	ПМР спектр		Масс-спектры, m/e (%)
	растворитель	шкала δ , м. д.	
I	(CD ₃) ₂ SO	2,2 (1,6-CH ₃ , с. 6H), 3,9 (CH ₂ , д. 2H), 6,45 (5-H, с. 1H), 7,0 (NH, т. 1H)	181 (6), 137 (100), 108 (54), 107 (29), 94 (7), 93 (9), 67 (34), 66 (11), 55 (10), 53 (7)
II	CDCl ₃	1,1—2,4 (CH ₂ , м. Н), 2,18 (CH ₃ , с. 6H), 3,5 (CH ₂ , м. 2H), 6,2 (5-H, с. 1H), 9,5 (NH, у. с. 1H)	209 (17), 191 (20), 161 (6), 162 (8), 150 (51), 148 (25), 136 (100), 123 (25), 108 (18), 17 (15), 67 (21)
III	CF ₃ COOH	2,0 (2-CH ₃ , с. 3H), 2,35 (4-CH ₃ , с. 3H), 4,15 (CH ₂ , д. 2H), 6,3 (5-H, с. 1H), 7,2 (NH, у. с. 1H)	181 (11), 137 (100), 136 (85), 108 (84), 107 (61), 67 (49), 66 (42), 55 (7), 54 (11), 43 (8), 52 (9)
IV	CF ₃ COOH	2,10 (2-CH ₃ , с. 3H), 2,5 (4-CH ₃ , с. 3H), 2,17—2,50 (CH ₂ , CH ₂ , у. м. 4H), 4,8 (CH, м. 1H), 6,3 (5-H, с. 1H), 7,15—7,2 (NH, д. 1H)	253 (1), 191 (55), 162 (100), 150 (72), 148 (41), 16 (78), 123 (26), 108 (31), 107 (67), 67 (37), 66 (9)
V	CDCl ₃	2,31 (CH ₃ , с. 3H), 4,0 (CH ₂ , д. 2H), 5,89 (5-H, с. 1H), 7,88 (NH, у. с. 1H)	201 ^b (13), 157 ^b (92), 156 ^b (100), 128 ^b (43), 127 ^b (35), 90 (17), 87 (18), 86 (15), 66 (11), 52 (21), 41 (9)
VI	(CD ₃) ₂ SO	1,44—2,43 (м. 4H), 2,22 (CH ₃ , с. 3H), 3,18 (CH ₂ , м. 2H), 6,22 (5-H, с. 1H), 7,55 (NH, у. с. 1H)	229 ^b (25), 170 ^b (100), 156 ^b (76), 143 ^b (39), 127 ^b (27), 90 (7), 87 (7), 86 (9), 67 (11), 66 (8), 52 (8)
VII	D ₂ O/КОД	2,38 (CH ₃ , с. 3H), 4,0 (CH ₂ , д. 2H), 4,24 (CH ₂ , д. 2H), 6,5 (5-H, с. 1H)	240 (0,1), 239 (0,15), 224 (8), 222 (18), 211 (11), 193 (53), 183 (17), 167 (80), 152 (50), 138 (100)
VIII	D ₂ O/КОД	1,75—2,3 (алиф., м. 8H), 2,3 (CH ₃ , с. 3H), 2,32 ((CH ₂) ₂ , т. 4H), 6,45 (5-H, с. 1H)	296 (0,1), 278 (29), 260 (21), 223 (19), 219 (100), 203 (73), 192 (28), 138 (22), 108 (11), 107 (13), 67 (1)
IX	(CD ₃) ₂ SO	1,67—2,0 (CH ₂ CH ₂ , м. 4H), 2,12 (2CH ₃ , с. 3H), 2,27 (CH ₃ O, с. 3H), 2,15 (CH ₂ , т. 2H), 5,6 (5-H, с. 1H)	225 (22), 207 (7), 166 (100), 164 (8), 152 (59), 19 (24), 138 (10), 82 (9), 68 (17), 67 (), 56 (56)
X	(CD ₂) ₂ SO	1,18 (CH ₃ —CH ₂ , т. 3H), 1,5—2,5 (CH ₂ CH ₂ , м. 4H), 2,20 (CH ₃ , с. 3H), 3,09 (CH ₂ , м. 2H), 4,13 (CH ₂ CH ₃ , к. 2H), 5,5 (5-H, с. 1H), 7,0 (NH, у. с. 1H)	239 (31), 224 (29), 221 (27), 206 (27), 08 (100), 166 (57), 153 (32), 152 (33), 138 (63), 68 (43), 67 (19)
XI	(CD ₃) ₂ SO	1,42 ((CH ₃) ₂ CH, д. 6H), 1,6—2,1 (CH ₂ CH ₂ , м. 4H), 2,15 (CH ₃ , с. 3H), 2,8 (CH ₂ , м. 2H), 3,3 (OCH, м. 1H), 5,5 (5-H, с. 1H), 6,8 (NH, у. с. 1H)	253 (34), 238 (59), 235 (25), 220 (33), 195 (27), 194 (32), 177 (25), 152 (62), 138 (100), 111 (25), 68 (33)

* Приведены M⁺ и 10 наиболее интенсивных пиков.** Приведены ионы, содержащие изотоп ³⁵Cl.

натра в 30 мл воды, добавляют 0,3 моля соответствующей аминокислоты. После растворения кристаллов добавляют 16,3 г (0,1 моля) 2-метил-4,6-дихлорпиримидина. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании до полной гомогенизации. Охлаждают, подкисляют конц. соляной кислотой до pH 5, фильтруют, промывают водой, ацетоном, сушат при 50° (табл. 1 и 2).

Получение N-(2-метил-4-алкоксипиримидинил-6)аминокислот (IX—XI). К раствору алкоголята натрия, приготовленному из 1 г (0,043 моля) металлического натрия и 20 мл соответствующего спирта, добавляют раствор 6,9 г (0,03 моля) N-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6)аминомасляной кислоты в 15 мл соответствующего спирта. Кипятят в течение 4 ч до полного исчезновения исходного пиримидина по ТСХ. Отгоняют спирт в вакууме водоструйного насоса, добавляют 20 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH 5. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и ацетоном (табл. 1, 2).

ՈՐՈՇ ՏԵՂԱԿԱՎԱՍԻՆ ԱՆՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻԼԱՄԻՆՈՔՍՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԱՍՍ-ՍՊԵԿՏՐԱԿ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գ. Հ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ, Ն. Գ. ԲԱԼԱՍԱՆՅԱՆ, Պ. Բ. ՏԵՐԵՆՏԵՎ և Մ. Գ. ԶԱԼԻՆՅԱՆ

Նկարագրված է որոշ տեղակալված N-պիրիմիդինիլամինոթթուների սինթեզը, որը իրականացված է համապատասխան քլորպիրիմիդինների և ամինոթթուների փոխազդեցությամբ նատրիումի հիդրօքսիդի ջրային լուծույթներում:

Ապացուցված է, որ 4,6-դիքլոր-2-մեթիլպիրիմիդինը γ -ամինոկարագաթթվի և գլիցինի հետ, կախված ռեագենտների հարաբերությունից, տալիս է մոնո- և դիածանցյալներ:

Ուսումնասիրված է սինթեզված միացությունների մասս-սպեկտրայ տրոհումը, կատարված է նրանց կենսաբանական հետազոտությունը:

SYNTHESIS AND MASS-SPECTRAL INVESTIGATION OF SOME SUBSTITUTED N-PYRIMIDINYLAMINOACIDS

G.H. DANAGUIAN, N. G. BALASANIAN, P. B. TERENT'YEV
and M. G. ZALINIAN

The synthesis of some derivatives of N-pyrimidinylaminoacids carried out by the reaction of corresponding chloropyrimidines with aminoacids in water solutions of sodium hydroxide is described in the paper.

It has been shown that the reaction of 4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidine with γ -aminobutyric acid and glycine, depending on the proportion of reagents gives mono- or di- derivatives. Mass spectrum of the synthesized compounds has been studied, their biological investigation has been carried out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Данагулян Г. Г., Баласамян Н. Г., Терентьев П. Б., Залиян М. Г. — ХГС, 1989, № 12, с. 1644.

2. Машковский М. Д. — Лекарственные средства. М., Медицина, 1988, т. 1, с. 119.
3. Швачкин Ю. П., Шпрунка И. К., Бабенко Л. Н. — Вест. МГУ, сер. хим., 1968, № 5, с. 111.
4. Швачкин Ю. П., Коршунова Г. А. — Вест. МГУ, сер. хим., 1968, № 3, с. 105.
5. Черкасов В. М., Капран Н. А., Третьякова Г. С., Латенко В. А. — ХГС, 1969, № 1, с. 124.
6. Gizzo C. V., Wezshol K. N. — J. Org. Chem., 1971, v. 36, № 3, p. 604.
7. Thomil C. J., Tison J. M., Anselme J. P., Hunsberger I. M. — Org. Prep., Proced., 1969, № 1, p. 137.

Армянский химический журнал, т. 44, № 5, стр. 305—310 (1991 г.)

УДК 547.423+547.412+547.312

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТЕРМИНАЛЬНЫХ ДИАЦЕТИЛЕНОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ 1,4-ГЛИКОЛЕЙ

С. Г. КОНЬКОВА, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. А. САФАРЯН,
М. А. ДЖРАГАЦПАНЯН и Ш. О. БАДАНЯН

Институт органической химии АН Республики Армения, Ереван

Поступило 10 XII 1990

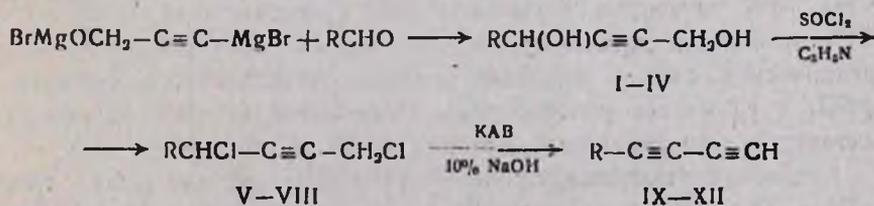
Предложен препаративный метод трехстадийного синтеза терминальных алкилдиациетиленов на базе пропаргилового спирта с использованием межфазного катализа на стадии элиминирования.

Табл. 3, библиограф. ссылок 8.

Известно, что одним из способов получения моноалкилдиациетиленов является метод разработанный Джонсом с соотр., из 1,4-дихлорбутина дегидрохлорированием амидом натрия и дальнейшего алкилирования галоидалкилом или алкилсульфатом получающегося диациетилена [1].

Сообщается, что монозамещенные диациетилены могут быть синтезированы исходя из первично-вторичных гликолей [2].

Используя успехи, достигнутые в области межфазного катализа в реакциях элиминирования [3, 4], нами предпринята попытка разработать методы получения терминальных диациетиленов на основе пропаргилового спирта. Реагент Гриньяра, полученный из пропаргилового спирта с различными альдегидами, образует замещенные 1,4-ацетиленовые гликоли I—IV, которые посредством превращений в соответствующие непредельные хлориды V—VIII были вовлечены в реакцию дегидрохлорирования 10% водным раствором гидроксида натрия в присутствии катамина АВ (диметилалкилбензиламмоний хлорида) с образованием алкилдиациетиленов IX—XII:



где R = CH₃-, C₂H₅-, n-C₃H₇-, изо-C₃H₇-.