

СИНТЕЗ НОВЫХ 4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНОПИРИМИДИНОВ

Л. А. ГРИГОРЯН и М. А. КАЛДРИКЯН

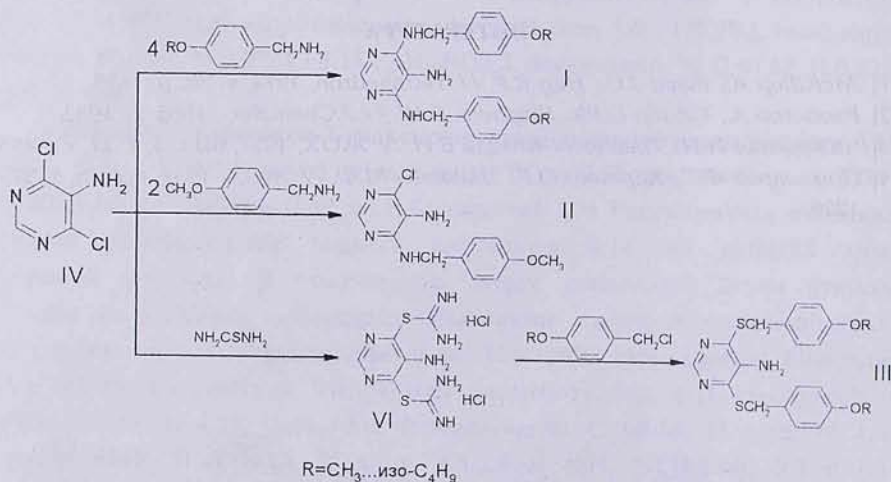
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 20 VIII 2002

Показано, что взаимодействие 4,6-дихлор-5-аминопириимидина с двукратным количеством 4-метоксибензиламина на холоду приводит к 4-(4-метоксибензиламино)-5-амино-6-хлорпириимидину, а нагревание с четырехкратным количеством — к 4,6-диаминопроизводным. Реакцией 4,6-диизотиоурониевой соли с алкоксибензилхлоридами получены соответствующие дитиопириимидины.

Табл. 2, библи. ссылок 7.

В продолжение исследований по синтезу веществ, обладающих противоопухолевой активностью [1], нами получен ряд 5-аминопириимидинов I, II, III.



Попытки восстановления нитрогруппы в ранее полученных 5-нитро-4,6-ди(4-алкоксибензиламино)пиримидинах [2] под действием железа и уксусной кислоты, а также в автоклаве при $P=110-120 \text{ атм}$, $t=120-130^\circ\text{C}$ с применением катализатора никеля на окиси хрома оказались безуспешными. Поэтому синтез соединений I осуществлен нагреванием 4,6-дихлор-5-аминопиримидина IV [3] с 4-кратным мольным количеством 4-алкоксибензиламинов [4] в этаноле.

Изучение влияния заместителей в положении 5 пиримидина на подвижность атома хлора в 4,6-дихлорпроизводных ранее показало, что наличие *p*-алкоксибензильного радикала понижает подвижность атома хлора, и 4(6)-моноаминопиримидины могут быть получены лишь в автоклаве при 120° [5]. Напротив, в 5-нитропиримидинах поэтапное замещение не удастся провести даже на холоду (5°) [2].

Нами показано, что в случае 5-аминопиримидинов замену атома хлора можно осуществить последовательно. Взаимодействие IV с двойным мольным количеством 4-метоксибензиламина при комнатной температуре приводит к моноаминопроизводному II с 40-50% выходами. Проведение этой реакции на холоду (5°C) повышает выход II до 65%.

Реакцией 5-амино-4,6-диизотиоурониевой соли VI, полученной нагреванием IV с тиомочевинной в присутствии соляной кислоты [6], с алкоксибензилхлоридами получены дитиопиримидины III, перекристаллизующиеся из ацетона. Чистота полученных соединений подтверждена методом ТСХ, состав — данными элементного анализа, строение — ИК, ЯМР ^1H спектрами.

Экспериментальная часть

Хроматографирование проводилось на пластинках "Silufol UV-254", проявление в УФ свете. ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО (d_6), внутренний стандарт — ТМС.

4-(4-Метоксибензиламино)-6-хлор-5-аминопиримидин (II). К смеси 0,98 г (0,006 моля) 4,6-дихлор-5-аминопиримидина IV [3] в 20 мл этанола при $5-6^\circ$ прибавляют 1,64 г (0,012 моля) 4-метоксибензиламина. Реакционную смесь оставляют в холодильнике на 3-4 ч. Осадок отфильтровывают, от фильтрата отгоняют этанол, образовавшиеся кристаллы промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из смеси хлороформ-этанол (1:1). Выход II 0,9 г (65%), т. пл. $178-180^\circ\text{C}$. R_f 0,65 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 54,20; Н 4,70; N 21,10; Cl 13,30. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 54,45; Н 4,95; N 21,16; Cl 13,39. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1180 (C-O-C), 1380 (C-H), 1500-1600 (C=C), 1500 (C=N, сопряж.), C-780 (C-Cl), 3310, 3340 (NH, ассоц., NH). ЯМР ^1H спектр, δ ,

м.д.: 3,8 с (3H, -OCH₃), 4,53 с (2H, 5-NH₂), 4,70 с (2H, 4-NH CH₂), 6,8-7,3 дд (4H, C₆H₄), 7,0 т. (1H, 4-NH), 7,65 с (1H, 2-H).

4,6-Ди(4-алкоксибензиламино)-5-аминопиримидины I. Смесь 0,98 г (0,006 моля) IV в 20 мл этанола и 0,024 моля 4-алкоксибензиламина нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ (1:1) (табл. 1)

Таблица 1

Соединение I

R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %			Rf*
			C	H	N		C	H	N	
CH ₃	51	154-155	66,00	6,62	18,89	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	65,74	6,34	19,16	0,62
C ₂ H ₅	53	144-145	66,86	6,80	17,66	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	67,15	6,91	17,79	0,68
C ₃ H ₇	49	150-151	68,08	7,22	16,41	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂	68,38	7,41	16,61	0,69
изо- C ₃ H ₇	55	104-105	68,62	7,34	16,78	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂	68,38	7,41	16,61	0,72
C ₄ H ₉	47	94-95	69,17	7,55	15,75	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂	69,45	7,84	15,57	0,74
изо- C ₄ H ₉	57	90-91	69,22	8,01	15,33	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂	69,45	7,84	15,57	0,76

*Бензол : ацетон, 1:1

ИК спектр I, ν , см^{-1} : 1180 (C-O-C), 1380 (C-H), 1500-1600 (C=C, C=N), 3310, 3340 (NH, NH₂). ЯМР ¹H спектр, δ , м.д.: (R=CH₃) - 3,8 с (6H, 2OCH₃), 4,65 д (4H, 4,6-NHCH₂), 5,67 шир.с. (2H, 5-NH₂), 6,8-7,3к (8H, 2C₆H₄), 7,9с (2-H), 9,6с (2H, 2(4,6-NH))

4,6-Ди(4-алкоксибензилтио)-5-аминопиримидины III. К 3,16 г (0,01 моля) дигидрохлорида 4,6-диизотиоурониевой соли 5-аминопиримидина VI в 15 мл этанола при нагревании прибавляют раствор этилата натрия (0,04 г-ат натрия в 20 мл безводного этанола). Затем при перемешивании добавляют 0,02 моля 4-алкоксибензилхлорида [7] и 5 мл воды. Смесь кипятят 6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из ацетона (табл. 2). ИК спектр III, ν , см^{-1} : 1180 (C-O-C), 1380 (C-H), 1500-1600 (C=C, C=N), 1325 (C-S), 3330 (NH₂). ЯМР ¹H спектр, δ , м.д.: (R=CH₃) - 3,8с (6H, 2OCH₃), 4,28с (2H, 5-NH₂), 4,22с (4H, 4,6-SCH₂), 6,8-7,3к (8H, 2C₆H₄), 8,28с (2-H).

Соединение III

R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %		Rf*
			N	S		N	S	
CH ₃	65	79-80	10,21	16,15	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	10,51	16,05	0,79
C ₂ H ₅	72	82-84	9,92	15,22	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₂	9,82	15,00	0,80
C ₃ H ₇	70	101- 102	9,04	14,28	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	9,22	14,08	0,82
изо- C ₃ H ₇	62	162- 163	9,53	14,30	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	9,22	14,08	0,84

* Бензол : ацетон, 1:1

ՆՈՐ 4,6-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-5-ԱՄԻՆԱՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 4,6-դիքլոր-5-ամինապիրիմիդինի փոխազդեցությունը 2 էկվիվալենտ 4-մեթօքսիբենզիլամինի հետ, 5-6°-ում բերում է միայն քլորի մի ատոմի տեղակալմանը ամինախմբով, մինչդեռ 4 էկվիվալենտ ամինի հետ 2 ժամ տաքացնելիս տեղակալվում են քլորի 2 ատոմները՝ առաջացնելով 4,6-դիամինապիրիմիդիններ: 5-Ամինա-4,6-դիթիոպիրիմիդինումական աղի և 4-ալկօքսիբենզիլթիոպիրիմիդինների փոխազդմամբ ստացված են համապատասխան 4,6-դիթիոպիրիմիդիններ:

NEW 4,6-DISUBSTITUTED-5-AMINOPYRIMIDINES SYNTHESIS

L. A. GRIGORYAN and M. H. KALDRIKYAN

Continuing the research of the synthesis of preparations which possess anticancer activity, as well as further study of reactionability atoms chlor in 4,6-dichloropyrimidines, have been obtained number new 4,6-disubstituted-5-aminopyrimidines. Attempts to synthesized 5-aminopyrimidines by reaction corresponding 5-nitropyrimidines with iron and acetic acid have not been success. That is why synthesis of 4,6-disubstituted-5-aminopyrimidines have been realized by heating of 4,6-dochloro-5-aminopyrimidine with 4-alkoxybenzylamines in ethanol. It has been shown, that reaction of 4,6-dichloro-2-aminopyrimidine with 2 equivalent 4-methoxybenzylamine (5-6°) have been obtained monoaminoderivative, while with 4-equivalent amines 2 hrs heating – 4,6-diaminopyrimidines.

By the interaction of 5-amino-4,6-dichloropyrimidine with thiourea in the presence of hydrochloric acid have been obtained 4,6-diisothiuronium salt, which by heating with 4-alkoxybenzylamines have been transferred to corresponding 5-amino-4,6-dialcoxybenzylthiopyrimidines.

The purity of all substances have been confirmed by method of TLC, composition-dates of element analysis, structure – JR, PMR spectrum.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ароян А.А., Калдрикан М.А., Григорян Л.А. // Арм.хим.ж., 1969, т. 22, №4, с. 341; 1975, т. 28, №2, с. 155
- [2] Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Сркоян Л.А., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 2000, т.3-4, №3, с. 8.
- [3] Saggioto A.J., Nadiff E.M. // J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 4504; Hamann H.C., Spruano V.I., Chou I.E., Price C.C., Lin H.H. // Can. J. Chem. Soc., 1968, v. 46, p. 4191.
- [4] Ароян А.А., Есаян А.Е. // Арм. хим. ж., 1968, т. 21, №5, с.409.
- [5] Ароян А.А., Калдрикан М.А., Григорян Л.А. // Арм.хим.ж., 1969, т. 22, №5, с. 401; 1970, т. 23, №5, с. 462.
- [6] Ароян А.А., Григорян Л.А., Калдрикан М.А. // Арм.хим.ж., 1974, т. 27, №2, с.148; Elion, Lande and Hitching. // J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 2858.
- [7] Мнджоян А.Л., Ароян А.А., Овсепян Т.Р. // Изв. АН Арм.ССР, ХН, 1960, т. 13, с. 275.