

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-СУЛЬФАНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНО-5-АЛКОКСИФЕНИЛПИРИМИДИНОВ

М. А. КАЛДРИКЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

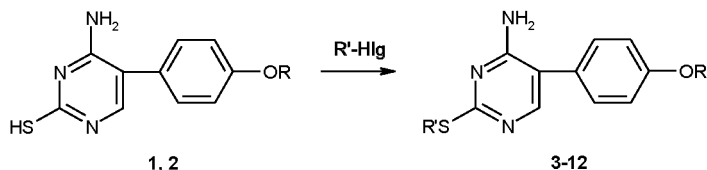
E-mail: melik@raen.am

Поступило 12 XII 2013

Алкилированием 2-сульфанил-4-амино-5-(4-алкоксифенил)пиримидинов этилийодидом, метиллихлоридом, этиленхлоргидрином, (3-бром-4-метокси)бензилхлоридом, хлорацетамидом, хлоруксусной кислотой получены соответствующие 2-S-производные с целью дальнейшего изучения их противоопухолевой активности.

Библ. ссылок 8.

Антиметаболиты предшественников нуклеиновых кислот (6-меркаптопурин, 5-фторурацил и его производные, антагонисты фолиевой кислоты — метотрексат и другие) играют важную роль в химиотерапии рака, поэтому поиск новых соединений подобного типа актуален и научно обоснован [1-3]. Ранее нами был синтезирован ряд соединений — производных пиримидинов, проявивших значительную активность в качестве антиметаболитов нуклеинового обмена и низкую токсичность, на которых широко была изучена зависимость проявления биологической активности от структуры [4,5]. В работах [6,7] было найдено, что синтезированные нами 2-S-замещенные 4-окси(4,6-диокси)-5-алкоксибензилпиримидины обладают слабой противоопухолевой активностью. В продолжение этих исследований в настоящей работе в поисках более эффективных противоопухолевых препаратов нами получен ряд 2-S-замещенных производных биогенных пиримидинов — 4-амино-2-сульфанил-5-алкоксифенилпиримидинов, отличающихся от ранее синтезированных наличием amino- и алкоксифенильного заместителей в пиримидиновом кольце вместо окси- и алкоксибензильной групп.



R=C₂H₅(**1**), R= C₃H₇ (**2**);

R=C₂H₅, R'=C₂H₅ (**3**); R= C₂H₅, R'= CH₂C(CH₃)=CH₂ (**4**);

R=C₂H₅, R'= CH₂CH₂OH (**5**); R= C₂H₅, R'= CH₂CONH₂ (**6**);

R= C₂H₅, R'= CH₂C₆H₃(3-Br-4-CH₃O) (**7**);

R= C₃H₇, R'= CH₂CH₂OH (**8**); R= C₃H₇, R'= CH₂CONH₂ (**9**);

R= C₃H₇, R'= CH₂C₆H₃(3-Br-4-CH₃O) (**10**); R= C₂H₅, R'= CH₂COOH (**11**);

R= C₃H₇, R'= CH₂COOH (**12**)

Исходными веществами для синтеза пиримидинов **3-12** служили 4-амино-2-сульфанил-5-алкоксифенилпиримидины **1, 2**, полученные циклизацией 1-(4-алкоксифенил)-2-этоксикарилонитрилов с тиомочевинной по разработанной нами методике [8].

Синтез S-замещенных пиримидинов **3-12** осуществлен взаимодействием 2-сульфанилпиримидинов **1, 2** с этилийодидом, металлхлоридом, этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, 3-бром-4-метоксибензилхлоридом в этаноле в присутствии эквимольного количества КОН. Выходы конечных продуктов высокие. В качестве алкилирующего агента была использована также хлоруксусная кислота, однако в вышеуказанных условиях выходы пиримидин-2-илсульфанилуксусных кислот **11, 12** составили всего 10-15%. Синтез последних осуществлен с 70-75% выходами в более жестких условиях — с применением трехкратного количества КОН в водной среде. В ИК-спектрах полученных соединений отсутствуют поглощения SH группы в области 2590-1550 см⁻¹, что свидетельствует об S-алкилировании.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые вещества, идентифицированные с помощью элементного анализа, ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H соединений записаны в ДМСО-d₆ на приборе "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на приборе Boetius. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системах бензол — ацетон, 2:1 (**3-5, 7, 8, 10**), бензол — ацетон — этанол, 1:1:0.1 (**6, 9, 11, 12**). Проявление — УФ-светом.

Исходные 4-амино-2-сульфанилпиримидины **1, 2** получены по методу [8].

Синтез 4-амино-2-замещенных сульфанилпиримидинов (3-10) (общая методика). К раствору 0.28 г (5 ммоль) КОН в 20 мл EtOH (MeOH) прибавляют 5 ммоль 2-сульфанилпиримидина (**1**, **2**). После растворения последнего добавляют 5 ммоль этилиодида (металлилхлорида, этиленхлоргидрина, хлорацетамида, 3-бром-4-метоксибензилхлорида). Смесь кипятят в течение 30-40 мин, затем охлаждают и прибавляют 60 мл воды. Выделившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

4-Амино-2-этилсульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (3) получен из соединения **1** и этилиодида. Выход 60%, т.пл. 112-114°C, R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.36 (т, 3H, $J=7.3$, SCH_2CH_3); 1.42 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 3.04 (к, 2H, $J=7.3$, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2); 6.11 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.77 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 15.44; S 11.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.26; S 11.64.

4-Амино-2-металлилсульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (4) получен из соединения **1** и металлилхлорида. Выход 75%, т.пл. 110-111°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.43 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 1.85 (т, 3H, $J=1.0$, =CCH₃); 3.78 (д, 2H, $J=1.0$, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 4.80, 5.01 (оба м, по 1H, =CH₂); 6.13 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.77 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 13.65; S 10.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.94; S 10.63.

2-[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]этанол (5) получен из соединения **1** и этиленхлоргидрина. Выход 70%, т.пл. 93-94°C, R_f 0.59. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 3.65 (уш. с, 2H, $J=7.0$, CH_2OH); 3.82 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 4.56 (ш, 1H, OH); 6.24 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.28 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.79 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 14.57; S 11.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 14.42; S 11.00.

[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]ацетамид (6) получен из соединения **1** и хлорацетамида. Выход 66%, т.пл. 174-176°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 3.62 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 6.36 (ш, 2H, NH_2); 6.84, 7.17 (оба уш.с, по 1H, CONH_2); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.80 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 18.58; S 10.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 18.40; S 10.53.

4-Амино-2-(3-бром-4-метоксибензил)сульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (7) получен из соединения **1** и 3-бром-4-метоксибензилхлорида. Выход 77%, т.пл. 156-158°C, R_f 0.69. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, OCH_2CH_3); 3.86 (с, 3H, OCH_3); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 4.26 (с, 2H, SCH_2); 6.25 (ш, 2H, NH_2); 6.90 (м, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.36 (д, 1H), 7.57 (д, 1H_{аром.}, $J=8.5$, 2.1, C_6H_3); 7.80 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 9.26; S 7.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 9.41; S 7.18.

2-[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]этанол (8) получен из соединения **2** и этиленхлоргидрина. Выход 60%, т.пл. 85-86°C,

R_f 0.57. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.65 (уш. т, 2H, $J=6.7$, CH_2OH); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.56 (ш, 1H, OH); 6.19 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.77 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 13.87; S 10.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.75; S 10.49.

[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]ацетамид (9) получен из соединения **2** и хлорацетамида. Выход 60%, т.пл. 152-153°C, R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.19 (ш, 2H, NH_2); 6.84, 7.17 (оба ш, по 1H, CONH_2); 6.94, 7.28 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.80 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 17.72; S 10.25. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 17.59; S 10.07.

4-Амино-2-(3-бром-4-метоксибензил)сульфанил-5-(4-пропоксифенил)пиримидин (10) получен из соединения **2** и 3-бром-4-метоксибензилхлорида. Выход 97%, т.пл. 139-140°C, R_f 0.70. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.82 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.86 (с, 3H, OCH_3); 3.95 (т, 2H, $J=6.5$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.26 (с, 2H, SCH_2); 6.25 (ш, 2H, NH_2); 6.90 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.36 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 7.57 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 7.80 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 9.46; S 6.78. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 9.35; S 6.96.

4-Амино-5-(4-алкоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусные кислоты (11, 12) (общая методика). Смесь 0.34 г (6 ммоль) KOH, 30 мл воды, 2 ммоль 2-сульфанилпиримидина (**1, 2**), 0.19 г (2 ммоль) хлоруксусной кислоты кипятят 2 ч. Раствор охлаждают и осаждают уксусной кислотой. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола.

[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусная кислота (11) получена из соединения **1** и хлоруксусной кислоты. Выход 75%, т.пл. 141–142°C, R_f 0.59. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 3.82 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 6.24 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.28 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.79 (с, 1H, $=\text{CH}$); 11.96 (уш. с, 1H, COOH). Найдено, %: N 13.84; S 10.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.76; S 10.50.

[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусная кислота (12) получена из соединения **2** и хлоруксусной кислоты. Выход 83%, т.пл. 124-125°C, R_f 0.57. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.20 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.77 (с, 1H, $=\text{CH}$); 11.85 (уш. с, 1H, COOH). Найдено, %: N 13.25; S 10.18. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 13.15; S 10.03.

