

В. Ф. Седова, О. П. Шкурко, С. А. Нехорошев

СИНТЕЗ 2-АМИНО- И 2-ГИДРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ 5-НИТРО-4,6-ДИФЕНИЛПИРИМИДИНОВ

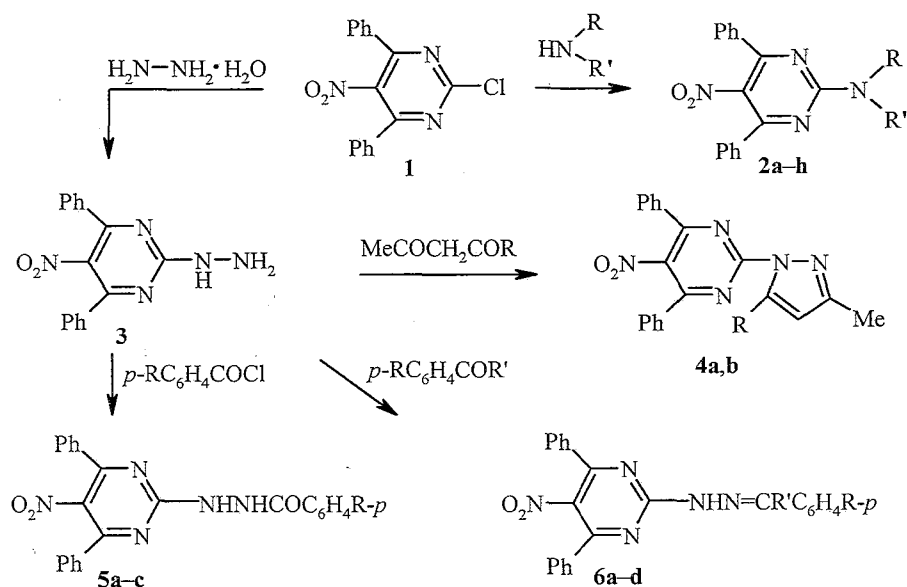
Реакцией 5-нитро-4,6-дифенил-2-хлорпиримидина с аминами или 2-гидразино-5-нитро-4,6-дифенилпиримидина с карбонильными и β -дикарбонильными соединениями синтезированы азотсодержащие производные 5-нитро-4,6-дифенилпиримидина. Строение их подтверждено данными ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: аминопиримидины, гидразинопиримидины, нитропиримидины, хлорпиримидины, нуклеофильное замещение, масс-спектрометрия.

Интерес к замещенным 5-нитропиримидинам обусловлен прежде всего тем, что многие его производные обладают широким спектром биологической активности. Так, 4-амино-, -алкиламино- и фенилгидразиномзамещенные 5-нитропиримидины проявили заметные антимикробные, инсектицидные и рострегулирующие свойства [1]. Некоторые 4-амино-6-гуанидино-5-нитропиримидины запатентованы в качестве диуретиков [2]. Выявлен сильный цитостатический эффект 4-аминозамещенных 6-дибромметил-2-метокси-5-нитропиримидина в отношении лейкозных и карциномных клеток, однако использование их в качестве противоопухолевых агентов ограничено высокой токсичностью [3]. Заметной противоопухолевой активностью обладают менее токсичные 2-амино-6-бензилокси-5-нитропиримидины [4] и 2,4-диамино-6-арил-5-нитропиримидины [5]. Причем показано, что наличие в гетероцикле нитрогруппы повышает фармакофорные свойства молекулы. Противовоспалительными свойствами обладают и 2-ариламино-5-нитропиримидины [6].

Стерически затрудненные 5-нитропиримидины, имеющие арильные группы в соседних с нитрогруппой положениях гетероцикла, мало изучены [7]. Для выявления биологической активности 2-амино(гидразино)производных 5-нитро-4,6-дифенилпиримидина нами были получены соединения **2**, **4–6** на основе доступного в настоящее время 5-нитро-4,6-дифенил-2-хлорпиримидина (**1**) [7]. Наличие в соединении **1** электроноакцепторной нитрогруппы обеспечивает для ароматических аминов более легкое замещение атома хлора.

С замещенными аминами эта реакция была проведена в условиях либо основного, либо кислотного катализа в зависимости от использованного амина (для соединений **2a–e**) или сплавлением исходного хлорпиримидина **1** с ариламином (для соединений **2f–h**).



2 a R + R' = (CH₂CH₂)₂O, b R + R' = (CH₂CH₂)₂NPh; c-h R = H; c R' = CH₂Ph, d R' = Ph,
 e R' = C₆H₄Me-*p*, f R' = C₆H₄COOH-*o*, g R' = C₆H₄COOMe-*o*, h R' = C₆H₄COOEt-*p*;
 4 a R = Me, b R = OH; 5 a R = H, b R = Cl, c R = NO₂; 6 a R = H, R' = Me,
 b R = R' = Me, c R = OMe, R' = CH₂CH₂Ph, d R = R' = H

Нуклеофильным замещением атома хлора в соединении 1 ранее был осуществлен синтез 2-гидразино-5-нитро-4,6-дифенилпиримидина (3) [7], позволяющий получать разные производные по гидразиногруппе, в том числе и гетероциклы, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения. Данные о биологической активности производных гидразинопиримидинов известны [8, 9]. Нами были получены замещенные 5-нитро-2-(R-пиразолил-1)-4,6-дифенилпиримидины 4a,b реакцией соединения 3 с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром. Ацилированием гидразинопроизводного 3 или взаимодействием его с карбонильными соединениями были получены также 2-(ароилгидразино)-5-нитро-4,6-дифенилпиримидины 5a-c и (5-нитро-4,6-дифенилпиримидинил-2)-гидразоны 6a-d.

В ИК спектрах полученных соединений присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний нитрогруппы. Антисимметричные колебания (ν_{as}) нитрогруппы в них проявляются при более высоких частотах, чем в нитроароматических соединениях (табл. 2). Это связано с присутствием в молекуле двух фенильных групп в *орто*-положениях к нитрогруппе, вызывающих выведение ее из плоскости гетероцикла [10]. Аналогичное смещение полосы этого колебания ранее наблюдалось у 3-нитро-2,4,6-трифенилпиридина (ν_{as} при 1540 см⁻¹) [11] и 2-нитро-1,3,5-трифенилбензола (ν_{as} при 1531 см⁻¹) [12], в котором нитрогруппа выведена из плоскости ароматического кольца на 64° [13]. Кроме того, положение полосы антисимметричных колебаний нитрогруппы в полученных пиримидинах зависит от донорных свойств заместителя в положении 2 гетероцикла [10]: для алкиламинов 2a-c – 1544.6±1.3, для ариламинов 2d-h – 1532.9±4.1, для ароилгидразинов 5a-c – 1531.2±6.3 и для гидразинов 6a-c – 1537.3±1.1 см⁻¹.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено		Т. пл., °С**	Выход, %
		N, %	M*		
2a	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	15.23	362.13780	182–183	96
		15.46	362.13788		
2b	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	16.06	437.18452	157–158	84
		16.00	437.18516		
2c	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂	14.76	382.14258	119–122	95
		14.65	382.14297		
2d	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	14.96	368.12713	154–156	92
		15.21	368.12732		
2e	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂	14.60	382.14220	144–146	78
		14.65	382.14297		
2f	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₄	13.70	412.11620	295–298	74
		13.59	412.11715		
2g	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	13.00	426.13288	200–202	80
		13.14	426.13279		
2h	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₄	12.72	440.14841	249–251	85
		12.51	440.14844		
4a	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	19.27	371.13894	248–250	96
		18.86	371.13822		
4b	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₃	18.51	373.11769	231–234	60
		18.76	373.11748		
5a	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	16.60	411.13167	257–260	92
		17.02	411.13313		
5b	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	15.74	445.09468	248–250	93
		15.71	445.09416		
5c	C ₂₃ H ₁₆ N ₆ O ₅	18.34	456.11892	256–259	80
		18.41	456.11821		
6a	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	17.15	409.15380	163–167	94
		17.11	409.15386		
6b	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	16.70	423.16854	171–174	96
		16.54	423.16951		
6c	C ₃₂ H ₂₇ N ₅ O ₃	13.12	529.21045	162–164	96
		13.23	529.16443		
6d	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₂	17.69	395.13858	191–193	98
		17.71	395.13822		

* Данные масс-спектров высокого разрешения.

** Перекристаллизованы соединения 2a,c-e, 6b – из этанола, 6a,d – из метанола, 2b,f-h, 4a,b, 5a-c, 6c – из смеси этанол-диоксан.

Полоса симметричных валентных колебаний (ν_s) нитрогруппы в 2-нитро-1,3,5-трифенилбензоле отмечена при 1367 см^{-1} [12], а в 3-нитро-2,4,6-трифенилпиридине – при 1363 см^{-1} [11]. Соответственно для полученных в данной работе соединений значения ν_s лежат в интервалах: 1354.8 ± 1.6 (соединения 2a,b), 1341.9 ± 3.6 (соединения 2d-h), 1349.7 ± 1.0 (соединения 5a-c) и $1334.3 \pm 0.7 \text{ см}^{-1}$ (соединения 6a-c). В ИК спектре

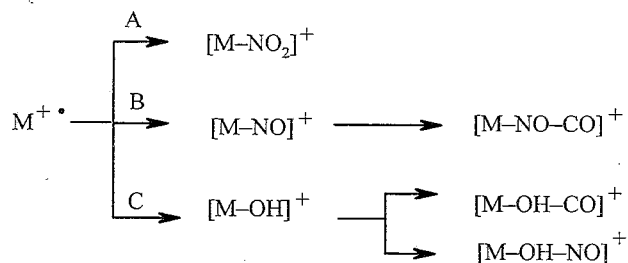
Данные ИК и масс-спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, νNO_2 , cm^{-1}		Масс-спектр ($I_{\text{отн}}$, %)						
	$\nu_{\text{ас}}$	$\nu_{\text{с}}$	M^+	$[\text{M}-\text{NO}_2]^+$	$[\text{M}-\text{NO}]^+$	$[\text{M}-\text{NO}-\text{CO}]^+$	$[\text{M}-\text{OH}]^+$	$[\text{M}-\text{OH}-\text{CO}]^+$	$[\text{M}-\text{OH}-\text{NO}]^+$
2a	1543.8	1353.5	100	14.2	(31.2)*	2.8	2.0	16.1	2.7
2b	1544.1	1356.4	58.4	1.7	—	—	—	0.5	—
2c	1545.9	1339.1	100	5.4	1.0	0.7	0.7	1.4	2.6
2d	1534.5	1344.7	100	19.3	3.1	2.2	0.9	5.4	7.9
2e	1536.8	1342.0	100	17.8	2.2	1.5	0.7	4.7	5.0
2f	1533.5	1341.0	63.3	1.9	—	—	1.2	(100)*	1.1
2g	1531.0	1338.3	55.2	0.9	0.8	(30.2)*	0.3	0.4	—
2h	1528.8	1343.5	100	6.1	0.9	1.4	0.4	(12.4)*	2.1
4a	1530.1	1353.0	100	19.0	0.7	0.5	—	5.0	4.6
4b	1532.9	1349.2	100	12.9	1.9	—	—	3.3	—
5a	1536.7	1350.1	20.1	—	0.6	—	—	—	—
5b	1531.9	1350.2	34.5	—	—	—	—	0.5	—
5c	1524.9	1348.7	100	1.1	0.4	—	—	5.3	—
6a	1536.3	1334.1	91.1	13.4	0.7	—	2.5	3.1	19.2
6b	1538.4	1335.3	100	10.9	0.7	0.2	2.7	2.8	12.2
6c	1537.2	1334.3	33.9	9.6	2.0	—	2.5	5.3	3.2
6d	1546.0	1349.4	12.7	—	—	—	—	—	1.0
	1525.9	1329.0							

* Ион, по-видимому, включает также элементы фрагментации заместителя в положении 2 пиримидинового кольца.

гидразона **6d** в области валентных колебаний нитрогруппы наблюдаются по две полосы: 1546.0 и 1525.9 (ν_{as}); 1349.4 и 1329.0 cm^{-1} (ν_s), возможно, из-за наличия двух форм гидразона.

Пики молекулярных ионов в масс-спектрах полученных соединений имеют высокую интенсивность, кроме гидразона **6d** (табл. 2). Известно, что при диссоциативной ионизации нитробензолов и нитрогетероциклов имеют место три направления – А, В, С. Направление ионизации зависит от заместителя и типа замещения, но, в основном, протекает по направлению А [14, 15].



Показано, что в ряду 5-нитропиримидинов в некоторых случаях полностью отсутствуют ионы $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, например, для 2,4-диамино-6-метил-5-нитропиримидина [15] и для 2-диметиламино-5-нитропиримидина [16], а в других случаях реализуются все три пути распада – например, для 2-метокси-5-нитро-4,6-дифенилпиримидина [16] обнаруживаются ионы $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ 17%, $[\text{M}-\text{NO}]^+$ 25% и $[\text{M}-\text{OH}]^+$, $[\text{M}-\text{OH}-\text{CO}]^+$ и $[\text{M}-\text{OH}-\text{NO}]^+$, соответственно, 3.5, 7.7 и 1.5%.

В масс-спектрах соединений **2**, **4** и **6** ионы $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ регистрируются с большим (1–19%) разбросом по интенсивности (табл. 2). Судя по низкой интенсивности пиков ионов $[\text{M}-\text{NO}]^+$ и $[\text{M}-\text{NO}-\text{CO}]^+$, элиминирование NO из молекулярных ионов 2-аминозамещенных соединений является минорным процессом, т. е. нитронитритная изомеризация как промежуточная стадия в направлении диссоциации по пути В [15] для этих соединений не характерна в отличие от 2-метоксизамещенного. Относительно высокая интенсивность этих пиков в масс-спектрах соединений **2a,g**, по-видимому, связана с особенностями фрагментации заместителей в положении 2 пиримидинового кольца (для **2a** – $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$, для **2g** – $[\text{M}-\text{COOMe}+\text{H}]^+$).

Интенсивность пиков ионов $[\text{M}-\text{OH}]^+$ в соединениях **2**, **4** и **6** мала (не превышает 2.5%) или они вообще не регистрируются, но значительна интенсивность пиков ионов $[\text{M}-\text{OH}-\text{CO}]^+$ и $[\text{M}-\text{OH}-\text{NO}]^+$, т. е. диссоциация по пути С имеет место. Это связано с наличием фенильной группы в *орто*-положении к нитрогруппе, что делает возможным отрыв гидроксигруппы от молекулярного иона [15].

Таким образом, при диссоциативной ионизации полученных 5-нитропиримидинов **2**, **4** и **6** преобладающими являются пути А и С, хотя и в меньшей степени, чем в случае нитроароматических соединений. В отличие от соединений **2**, **4** и **6**, основное направление ионизации ароилгидразонов **5** связано с отрывом ацильного остатка. Синтезированные соединения проявили слабую фунгицидную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **2**, **4–6** сняты в таблетках KBr на спектрофотометре Bruker Vertor 22, масс-спектры – на приборе FM 8200 при прямом вводе образца в источник. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ).

Соединения **1** и **3** получены по методике [7]. Характеристики впервые синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

2-Морфолино-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (2a). Раствор 2.5 г (8 ммоль) хлорпиримидина **1** и 1.5 г (17 ммоль) морфолина в 25 мл этанола кипятят 2 ч. По охлаждению осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 2.7 г морфолинопроизводного **2a**.

5-Нитро-4,6-дифенил-2-(4-фенилпиперазино)пиримидин (2b). Раствор 0.46 г (1.5 ммоль) хлорпиримидина **1** и 0.32 г (2 ммоль) 4-фенилпиперазина в 6 мл этанола кипятят при добавлении 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина в течение 2 ч. По охлаждению осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 0.54 г пиперазинопроизводного **2b**.

2-Бензиламино-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (2c) получают аналогично соединению **2a**.

5-Нитро-4,6-дифенил-2-фениламинопиримидин (2d). Смесь 0.46 г (1.5 ммоль) хлорпиримидина **1**, 0.19 г (2 ммоль) анилина и 0.2 мл конц. HCl в 5 мл этанола кипятят 11 ч. По охлаждении реакционной смеси добавляют 10% раствор NH₄OH до щелочной реакции, осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 0.51 г соединения **2d**.

5-Нитро-2-(4-толуидино)-4,6-дифенилпиримидин (2e). Смесь 0.93 г (3.0 ммоль) хлорпиримидина **1**, 0.35 г (3.2 ммоль) *n*-толуидина и 0.25 г (3.0 ммоль) ацетата натрия в 5 мл этанола кипятят 13 ч. По охлаждению осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 0.9 г соединения **2e**.

2-[(2-Карбоксифенил)амино]-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (2f). Смесь 1.9 г (6 ммоль) хлорпиримидина **1** и 1.0 г (7.5 ммоль) антралиновой кислоты сплавляют в течение 1 ч при 150–160 °С. Плав растирают с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой и кипятят с 8 мл уксусной кислоты в течение 5 мин. По охлаждению осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 1.8 г соединения **2f**.

2-[(2-Метоксикарбонилфенил)амино]-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (2g). Смесь 1.2 г (4.0 ммоль) хлорпиримидина **1** и 0.6 г (4.0 ммоль) метилового эфира антралиновой кислоты сплавляют в течение 2 ч при 150–165 °С. Реакционную смесь кипятят с 20 мл диоксана, осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 1.3 г соединения **2g**.

5-Нитро-4,6-дифенил-2-[(4-этоксикарбонилфенил)амино]пиримидин (2h) получают аналогично соединению **2g**.

2-(3,5-Диметилпиразолил-1)-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (4a). Смесь 1.5 г (4.9 ммоль) гидразинопиримидина **3** и 0.6 г (6.0 ммоль) ацетилацетона в 7 мл этанола кипятят 4 ч. По охлаждению осадок отфильтровывают, промывают этанолом, получают 1.8 г соединения **4a**.

2-(5-Гидрокси-3-метилпиразолил-1)-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (4b). Смесь 1.5 г (4.9 ммоль) гидразинопиримидина **3** и 0.7 г (5.5 ммоль) ацетоуксусного эфира в 15 мл этанола кипятят 1 ч, добавляют 2.5 мл 10% раствора NaOH и продолжают кипячение еще 2 ч. К реакционной смеси добавляют 50 мл воды и фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 1.1 г соединения **4b**.

5-Нитро-4,6-дифенил-2-[(4-хлорбензоил)гидразино]пиримидин (5b). Смесь 0.45 г (1.5 ммоль) гидразинопиримидина **3**, 0.32 г (1.8 ммоль) *n*-хлорбензоилхлорида и 0.18 г триэтиламина кипятят 8 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток обрабатывают раствором бикарбоната натрия, отфильтровывают и промывают водой. Получают 0.62 г соединения **5b**.

2-Бензоилгидразино-5-нитро-4,6-дифенилпиримидин (5a) и **5-нитро-2-[(4-нитробензоил)гидразино]-4,6-дифенилпиримидин (5c)** получают аналогично соединению **5b**.

(5-Нитро-4,6-дифенилпиримидинил-2)гидразон ацетофенона (6а). Смесь 0.43 г (1.4 ммоль) гидразинопиримидина 3 и 0.20 г (1.7 ммоль) ацетофенона в 10 мл метанола кипятят 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают метанолом. Получают 0.54 г гидразона 6а.

Аналогично получают гидразоны 6b-d.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Макаров, А. Л. Седов, М. П. Немерюк, Т. С. Сафонова, *Хим.-фарм. журн.*, № 4, 26 (1993).
2. D. L. Ladd, US Pat. 4336255; *Chem. Abstr.*, 97, 98377 (1982).
3. M. D. Thompson, T. L. Cupps, D. S. Wise, L. L. Wotring, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, 40, 766 (1997).
4. M.-Y. Chae, K. Swenn, S. Kanugula, M. E. Dolan, A. E. Pegg, R. C. Moschel, *J. Med. Chem.*, 38, 359 (1995).
5. D. E. O'Brien, C. C. Cheng, W. Pfeleiderer, *J. Med. Chem.*, 9, 573 (1966).
6. Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler, Fr. M. Pat. 7324; *Chem. Abstr.*, 75, 151825 (1971).
7. З. Д. Дубовенко, В. П. Мамаев, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, вып. 5, 112 (1984).
8. T. Naito, Y. Oshima, T. Yoshikawa, A. Kasahara, R. Domori, Y. Nakai, W. Tsukada, Jpn pat. 6719593; *Chem. Abstr.*, 69, 19197 (1968).
9. Imperial Chemical Industries Ltd., Fr. Pat. 1572620; *Chem. Abstr.*, 72, 132773 (1970).
10. L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London, 1975, 73.
11. I. Shibuya, M. Kirabayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48, 73 (1975).
12. S. Foerster, A. Rieker, K. Maruyama, K. Murata, A. Nishinaga, *J. Org. Chem.*, 61, 3320 (1996).
13. R. Anulewicz, B. Pniewska, P. Milart, *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 50, 1516 (1994); *Chem. Abstr.*, 121, 242420 (1994).
14. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987, 105.
15. Р. А. Хмельницкий, П. Б. Терентьев, *Успехи химии*, 48, 854 (1979).
16. Л. Ю. Ивановская, Б. Г. Дерендяев, в кн. *Атлас масс-спектров органических соединений*, под ред. В. А. Коптюга, Новосибирск. ин-т орган. химии СО АН СССР, Новосибирск, 1978, вып. 2.

Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск 630090, Россия
e-mail: oshk@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 30.11.99