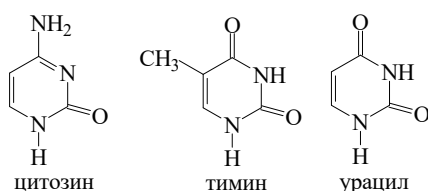
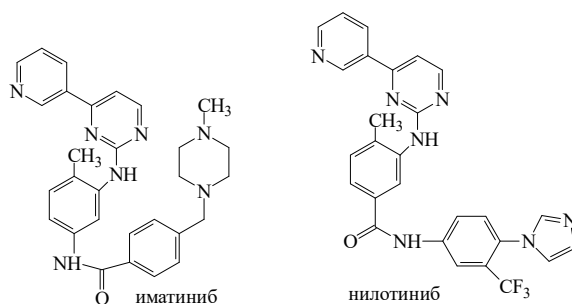


СИНТЕЗ БИС-1, 4-(3-НИТРОФЕНИЛ)-6-ФЕНИЛПИРИМИДИН-2-АМИНА

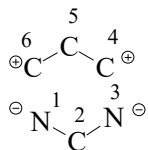
Производные пириимидина широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных биологических процессах. В частности, такие соединения как цитозин, тимин, урацил входят в состав нуклеотидов, являющихся структурными единицами нуклеиновых кислот, пириимидиновый цикл входит в состав молекулы витамина В1, некоторых коферментов и антибиотиков.



Химические соединения, содержащие фрагмент 2-ариламинопириимидина, отличаются высокой селективностью биологического действия и являются действующими веществами многих известных лекарств, обладающих определенным терапевтическим эффектом – антибактериальным, противогрибковым, противоопухолевым [1]. Например, такие синтетические ингибиторы клеточного роста и деления как иматиниб, нилотиниб оказались эффективны в лечении рака, аутоиммунных заболеваний, нарушений метаболизма:



Синтез 2-аминопириимидинов можно осуществить реакцией конденсации бис-электрофилов – соединений, имеющих в структуре цепочку из трех атомов углерода и формирующих углеродный C⁴–C⁵–C⁶ фрагмент, с бинуклеофилами, формирующими N¹–C²–N³ фрагмент пириимидинового цикла [1]:



В качестве бис-электрофилов применяют β -дикарбонильные соединения, α,β -ненасыщенные соединения, содержащие карбонильную, сложноэфирную или нитрильную группы. В качестве бинуклеофильного фрагмента используют мочевины и ее производные, гуанидин.

Цель данной работы осуществить с применением описанного выше подхода синтез функционализированного производного 2-аминопиримидина – бис-1, 4-(3-нитрофенил)-6-фенилпиримидин-2-амина.

Для реализации данного синтеза были получены бис-электрофильная составляющая – 3-нитробензилиденацетофенон (**1**) и бинуклеофил – 3-нитрофенилгуанидин (**2**).

Соединение **1** синтезировали реакцией конденсации 3-нитробензальдегида и ацетофенона (схема 1). В погруженный в баню со льдом стакан емкостью 250 мл, снабженный мешалкой и термометром, помещали раствор 1,9 г NaOH в смеси 9,8 г воды и 10 мл 95%-ного этилового спирта. В щелочной раствор добавляли 2,6 г свежеперегнанного ацетофенона, охлаждали до 5°C и сразу вносили 2,5 г 3-нитробензальдегида. Во время реакции температуру смеси поддерживали строго в интервале 15–30°C при энергичном перемешивании в течение 2 ч. Смесь оставляли на 8 ч. Полученный осадок 3-нитробензилиденацетофенона отфильтровали на воронке Бюхнера, промыли на фильтре 3 мл охлажденного до 0°C этанола и высушивали на воздухе до постоянной массы.

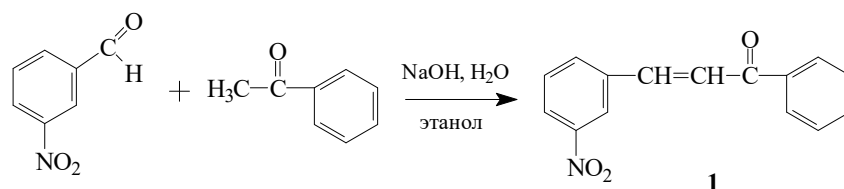


Схема 1

3-Нитрофенилгуанидин **2** получили при кипячении в пропан-2-оле 3-нитроанилина и 50%-ного водного раствора цианамиды в присутствии соляной кислоты с осаждением продукта в виде азотнокислой соли [2] (схема 2).

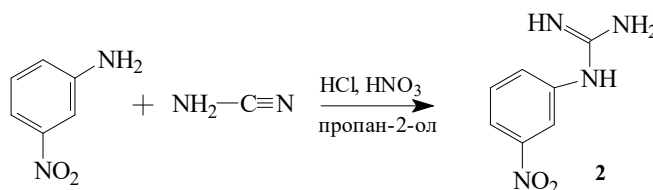


Схема 2

В данной схеме реализуется реакция нуклеофильного присоединения 3-нитроанилина по нитрильной группе цианамиды, которую можно рассматривать в качестве эквивалента карбонильной группы.

Целевой продукт **3** был получен реакцией конденсации 3-нитробензилиденацетофенона и 3-нитрофенилгуанидина (схема 3). Реакцию проводили в растворе ДМФА при нагревании до 100-110°C в течение 6ч. Предварительно азотнокислую соль гуанидина обработали эквимольным количеством водного раствора щелочи при 50°C. Контроль протекания реакции проводили методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли охлажденный пропан-2-ол и оставляли кристаллизоваться на ночь. Выпавший осадок отфильтровали и длительно промывали водой для полного удаления ДМФА. Бис-1,4-(3-нитрофенил)-6-фенилпиримидин-2-амин получен с выходом 72%.

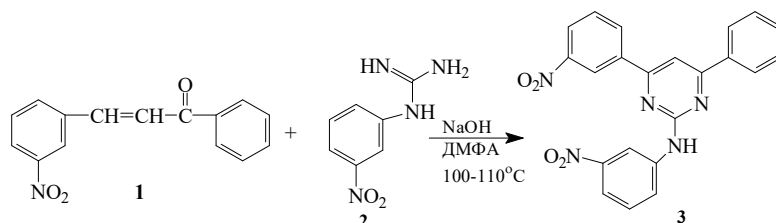


Схема 3

Структура соединения **3** доказана современными физико-химическими методами анализа: ИК и ЯМР спектрами.

Полученное производное пиримидина представляет интерес как возможное потенциальное биологически активное вещество и с другой стороны может быть модифицировано с целью получения новых соединений на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королева, Е.В. Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул / Е. В. Королева, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович. Успехи химии. 2010. Т. 79, № 8. С. 720–746

2. Королева, Е.В. Замещенные 2-ариаминопиримидины – ключевые соединения в направленном синтезе биомолекул / Е. В. Королева, Ж. В. Игнатович, А. Л. Ермолинская, Ю. В. Синютин, А. В. Барановский, С. А. Махнач. Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2013. № 3. С. 79–86.