

И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин, М. Б. Навроцкий,
Е. Н. Савельев, Г. А. Новикова

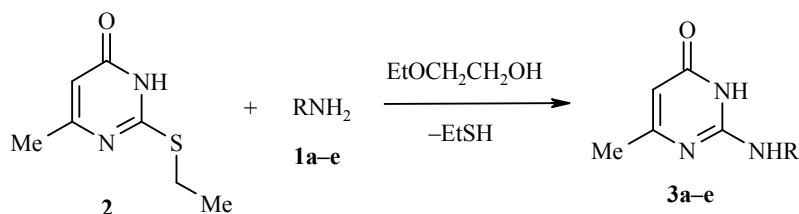
СИНТЕЗ НОВЫХ N²-АДАМАНТИЛПРОИЗВОДНЫХ
2-АМИНО-6-МЕТИЛ-4(3Н)-ПИРИМИДИНОНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
АКТИВАТОРОВ ВЫРАБОТКИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

Разработан способ синтеза N²-адамантил-2-амино-6-метил-4(3Н)-пиримидионов, основанный на взаимодействии (адамантил-1)алкиламина с 6-метил-2-(этилсульфанил)-4(3Н)-пиримидином и позволяющий получить соответствующие производные, в которых экзоциклический атом азота и адамантильный радикал разделены углеводородным фрагментом.

Ключевые слова: (адамантил-1)алкиламины, 2-(адамантил-1)алкиламино-6-метил-4(3Н)-пиримидиноны, 6-метил-2-(этилсульфанил)-4(3Н)-пиримидион, аминолиз.

Производные 2-(1-адамантиламино)замещенных гетаренов представляют значительный интерес, как индукторы выработки фактора некроза опухоли [1]. Это позволяет рассматривать многие из них в качестве потенциальных средств иммунотерапии злокачественных опухолей. Как было показано группой польских исследователей, наиболее активными являются соответствующие производные 6-метилпиримидина [2] и 6-метилпиридина [3], некоторые из которых уже проходят этап доклинических исследований. Таким образом, синтез и исследование новых представителей этого ряда веществ являются актуальной задачей.

В литературе описано получение этих соединений взаимодействием аминокетаренов с 1-адамантанолом, в присутствии трифторуксусной кислоты, необходимой для генерирования адамантил-катиона *in situ* [1, 2]. Однако этот метод не позволяет синтезировать соответствующие адамантил-производные, в которых адамтановое ядро и аминогруппа разделены углеводородным фрагментом.



1, 3 a R = 1-AdCH₂, b R = 1-AdCH(Et), c R = 1-Ad(CH)Ph, d R = 1-AdCH₂CH₂,
e R = 1-AdCH₂CH(Me)

С целью синтеза адамантилзамещенных аминокетаренов, мы изучили взаимодействие ряда адамантансодержащих аминов **1a–e** с 6-метил-2-(этилсульфанил)-4(3H)-пиримидином (**2**) (получен в соответствии с [4]) и установили, что при этом образуются соответствующие 2-[(1-адамантил)алкил]-6-метил-4(3H)-пиримидиноны **3a–e**.

Реакцию проводили при кипячении компонентов **1** и **2** в среде 2-этоксиэтанола. Последний использовали ввиду его высокой диэлектрической проницаемости, температуры кипения и способности специфически сольватировать переходные состояния ряда ионных реакций.

Нами было показано, что в то время, как в случае адамантилалкиламинов **1a–e** выход целевых производных составил 37–82%, в случае 4-(1-адамантил)анилина целевой продукт получен не был, что, очевидно, связано со значительно более низкой основностью и нуклеофильностью этого амина, в сравнении с остальными.

В то же время, для алифатических аминов максимальный выход наблюдался в случаях, когда аминогруппа и адамантановый фрагмент были разделены двухуглеродным мостиком (амины **1d,e**), тогда как в случае производных 1-адамантилметиламина **1a,b** выход соответствующих пиримидинов **3a,b** был значительно ниже. Этот факт можно также объяснить тем, что основность амина **1d** (pK_a сопряженной кислоты 16.84 [5]) выше основности амина **1e** (pK_a сопряженной кислоты 16.41). В то же время, основность аминов **1a** и **1b** (pK_a сопряженной кислоты 16.22 [5] и 16.00 соответственно) ниже основности аминов **1d,e**. Единственным исключением явился амин **1c**, в случае которого более высокий выход целевого производного **3c** объясняется значительно более низкой растворимостью и связанными с этим меньшими потерями при очистке.

Мы предполагаем, что реакция носит характер сольволитического расщепления исходного **2**. Это косвенно подтверждается тем, что в его химической структуре присутствует элемент иминотиоэфира, что обуславливает его способность подвергаться нуклеофильной атаке по атому $C_{(2)}$ пиримидинового гетероцикла. Такой гипотетический механизм косвенно подтверждается литературными данными о нуклеофильном замещении метоксигруппы в 2-метокси-4(3H)-пиримидинонах под действием алкоксидов калия в среде соответствующего безводного спирта [6–8]. Более высокая реакционная способность тиоаналогов этих веществ, по-видимому, обуславливает их способность к сольволитическому расщеплению аминами, имеющими более низкую основность и нуклеофильность по сравнению с алкоксидами калия.

Выдвинутое предположение о возможном механизме реакции подтверждается также тем, что при ее проведении в отсутствие растворителя (способствующего диссоциации амина и пиримидинона **2**) наблюдалось резкое снижение выхода целевых производных **3** и значительное осмоление реакционной массы. Аналогично, снижение выхода целевых продуктов происходило при замене 2-этоксиэтанола на 1,2-диметоксиэтан – более низкокипящий растворитель с более низкой диэлектрической проницаемостью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury 300В (300 МГц), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д.). Температуры плавления определены на приборе MelTemp 3.0 при скорости нагрева 10 °С/мин. Основность аминов **1b,c,e** была определена потенциометрическим титрованием в соответствии с описанным методом [5].

2-[1-(1-Адамантил)пропил]амино-6-метил-4(3Н)-пиримидион (3b). Смесь 2 г (11.7 ммоль) пиримидинона **2**, 4.5 г (23.6 ммоль) амина **1b** и 10 мл $\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ кипятят 6 сут, растворитель отгоняют в вакууме, остаток распределяют между CHCl_3 (120 мл) и 10% водным раствором моногидрата лимонной кислоты (рН 4). Органическую фазу отделяют, промывают водой (3×50 мл) и раствором NaHCO_3 (50 мл), сушат Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Merck Kieselgel 60 (дисперсность – 40–63 мкм, 40 г), элюент C_6H_{14} – AcMe – EtOH , 12:3:1. Элюаты, содержащие целевое вещество, объединяют и упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют дважды из C_6H_{14} . Выход 1.3 г (37%). Т. пл. 217–219 °С (C_6H_{14}). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3Н, т, $J = 7.3$, CH_3), 1.13–1.24 (2Н, м, CH_2), 1.56 (6Н, с, CH_2 (адамантан)), 1.62 (6Н, с, CH_2 (адамантан)), 1.94 (3Н, с, CH (адамантан)), 2.05 (3Н, с, CH_3), 3.66 (1Н, т, $J = 9.8$, CH), 5.27 (1Н, с, 5- CH), 7.02 (1Н, д, $J = 9.2$, $\text{N}_{(2)\text{H}}$), 10.81 (1Н, с, $\text{N}_{(3)\text{H}}$). Найдено, %: С 72.20; Н 9.00; N 13.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 71.72; Н 9.03; N 13.94.

2-(1-Адамантилметил)амино-6-метил-4(3Н)-пиримидион (3a) получают аналогично соединению **3b** из амина **1a** и пиримидинона **2** (продолжительность кипячения – 3 сут). Выход 46%, т. пл. 244–246 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (6Н, д, $J = 9.8$, CH_2 (адамантан)), 1.65–1.49 (6Н, м, CH_2 (адамантан)), 1.90–1.95 (6Н, м, CH_3 , CH (адамантан)), 2.94 (2Н, с, CH_2), 5.32 (1Н, д, $J = 9.8$, 5- CH), 6.27 (1Н, с, $\text{N}_{(2)\text{H}}$), 10.22 (1Н, с, $\text{N}_{(3)\text{H}}$). Найдено, %: С 70.50; Н 8.47; N 15.01. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.30; Н 8.48; N 15.37.

2-[1-(1-Адамантил)(фенил)метил]амино-6-метил-4(3Н)-пиримидион (3c) получают из амина **1c** и пиримидина **2** аналогично соединению **3b**. Выход 64%, т. пл. 297–299 °С разл. (DMCO –вода). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.34–1.45 (6Н, м, CH_2 (адамантан)), 1.50–1.57 (6Н, м, CH_2 (адамантан)), 1.86 (3Н, с, CH (адамантан)), 1.89 (3Н, с, CH_3), 4.65 (1Н, д, $J = 9.4$, CH), 5.34 (1Н, с, 5- CH), 7.11–7.28 (6Н, м, C_6H_5 , $\text{N}_{(2)\text{H}}$), 10.23 (1Н, уш. с, $\text{N}_{(3)\text{H}}$). Найдено, %: С 76.00; Н 7.80; N 11.84. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 75.61; Н 7.79; N 12.02.

2-[2-(1-Адамантил)этил]амино-6-метил-4(3Н)-пиримидион (3d) получают из амина **1d** и пиримидинона **2** аналогично соединению **3b** (продолжительность кипячения – 3 сут). Выход 82%, т. пл. 185–187 °С, разл. (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (2Н, т, $J = 7.9$, CH_2), 1.45 (6Н, с, CH_2 (адамантан)), 1.60 (6Н, д, д, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 8.6$, CH_2 (адамантан)), 1.88 (3Н, с, CH (адамантан)), 1.97 (3Н, с, CH_3), 3.19 (2Н, уш. с, CH_2), 5.35 (1Н, с, 5- CH), 6.25 (1Н, с, $\text{N}_{(2)\text{H}}$), 10.37 (1Н, уш. с, $\text{N}_{(3)\text{H}}$). Найдено, %: С 70.88; Н 8.75; N 14.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 71.04; Н 8.77; N 14.62.

2-[1-(1-Адамантил)-2-пропил]амино-6-метил-4(3Н)-пиримидион (3e) получают из амина **1e** и пиримидинона **2** аналогично соединению **3b** (продолжительность кипячения – 4 сут). Выход 52%, т. пл. 209–211 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3Н, д, $J = 6.11$, CH_3), 1.21–1.39 (2Н, м, CH_2), 1.50–1.65 (12Н, м, CH_2 (адамантан)), 1.90 (3Н, с, CH (адамантан)), 2.12 (3Н, с, CH_3), 4.13 (1Н, уш. с, CH), 5.39 (1Н, с, 5- CH), 6.80 (1Н, д, $J = 6.7$, $\text{N}_{(2)\text{H}}$), 10.82 (1Н, уш. с, $\text{N}_{(3)\text{H}}$). Найдено, %: С 72.00; Н 9.03; N 13.89. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 71.72; Н 9.03; N 13.94.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. K. Mauri, W. Lasek, A. Gorska, T. Switaj, M. Wamil, I. Mlynarczuk, Z. Kazimierczuk, *Anticancer Drug Des.*, **16**, 73 (2001).
2. Z. Kazimierczuk, A. Gorska, T. Switaj, W. Lasek, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1197 (2001).

3. W. Lasek, T. Switaj, J. Sienko, M. Kasprzycka, G. Basak, P. Miklaszewicz, M. Maj, D. Nowis, T. Grzela, J. Golab, I. Mlynarczuk, A. Jalili, B. Kaminska, M. Dziembowska, K. Czajkowski, M. Nowaczyk, A. Gorska, Z. Kazimierczuk, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **50**, 213 (2002).
4. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий, Пат. РФ № 2238269;
<http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=RU2238269&F=0>.
5. Б. А. Королев, А. П. Хардин, С. С. Радченко, И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, *ЖОрХ*, **14**, 1632 (1978).
6. M. Botta, M. Artico, S. Massa, A. Gambacorta, M. E. Marongiu, A. Pani, P. La Colla, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 251 (1992).
7. M. Artico, S. Massa, A. Mai, M. E. Marongiu, G. Piras, E. Tramontano, P. La Colla, *Antiviral Chem. Chemother.*, **4**, 361 (1993).
8. S. Massa, A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, E. Tramontano, A.G. Loi, P. Scano, P. La Colla, *Antiviral Chem. Chemother.*, **6**, 1 (1995).

Волгоградский государственный
технический университет,
Волгоград 400131, Россия
e-mail: thiouracil@rambler.ru

Поступило 19.05.2005
