

В. А. Макаров, А. Л. Седов, М. П. Немерюк, Т. С. Сафонова

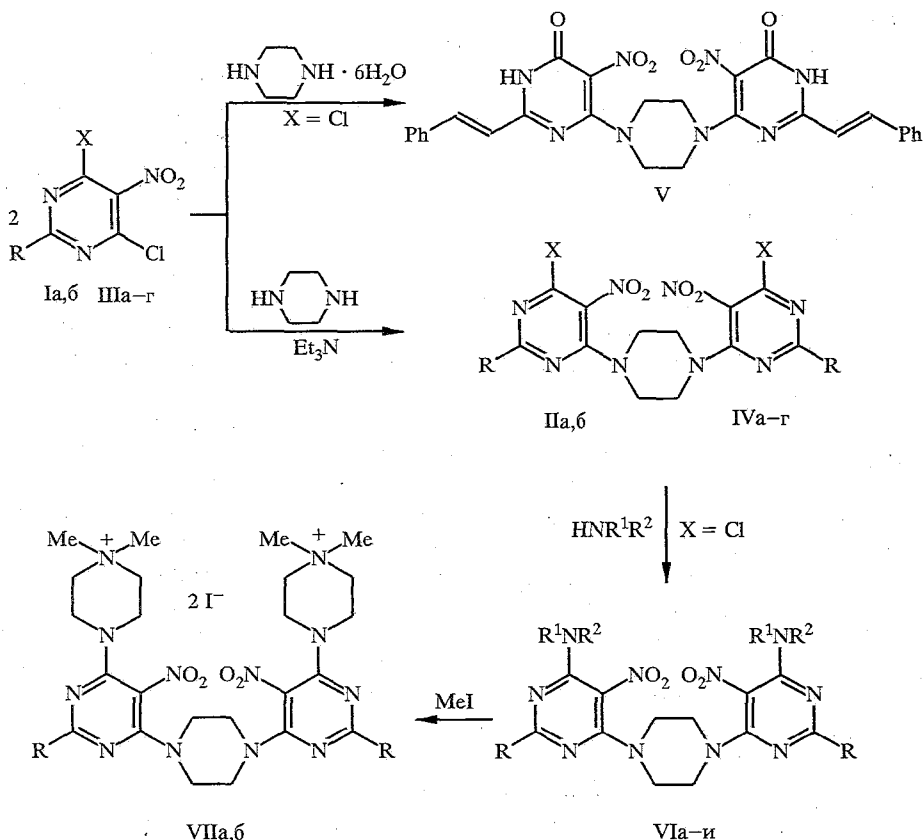
ИССЛЕДОВАНИЕ БИСГЕТЕРИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

1. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ

*N,N'*-БИС(2-*R*-5-НИТРОПИРИМИДИЛ-6)ПИПЕРАЗИНОВ И ДИХЛОРИДА *N,N'*-БИС(2-*R*-5-НИТРОПИРИМИДИЛ-6)ДИСПИРОТРИПИПЕРАЗИНА

Разработан метод синтеза некоторых *N,N'*-бис(5-нитропириимидил-6)пиперазинов и дихлорида диспиротрипиперазина, содержащих в положении 4 пириимидинового ядра хлор, показана возможность их взаимодействия с различными нуклеофильными агентами с образованием соответствующих диалкиламинопроизводных.

В продолжение наших работ по изучению взаимодействия 5-нитропириимидинов с нуклеофильными агентами предпринят синтез симметричных *N,N'*-биспириимидилзамещенных пиперазина и дихлорида 3,12-диаза-6,9-ди-



I, II *R* = H, а *X* = OMe, б *X* = NMe<sub>2</sub>; III, IV *X* = Cl, а *R* = H, б *R* = Me, в *R* = SMe, г *R* = CH = CHPh;  
 VIa—e *R* = H; а *R*<sup>1</sup> = *R*<sup>2</sup> = Pr, б *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, в *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, г *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> =  
 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(COPh)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, д *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CONEt<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, е *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> =  
 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CHPh<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; VIж—и *R* = Me, ж *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; з *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> =  
 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, и *R*<sup>1</sup> + *R*<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(COEt<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; VII а *R* = H, б *R* = Me

азониадиспиро(5,2,5,2)гексадекана (в дальнейшем — дихлорида диспиро-трипиперазиния). С этой целью исследованы реакции галогензамещенных 5-нитропиримидинов с названными выше аминами. Взаимодействие 4(6)-хлор- и 4,6-дихлорпиримидинов с алифатическими диаминами изучено довольно полно [1, 2]. Однако использование в этих реакциях пиперазина, его производных и аналогов мало исследовано.

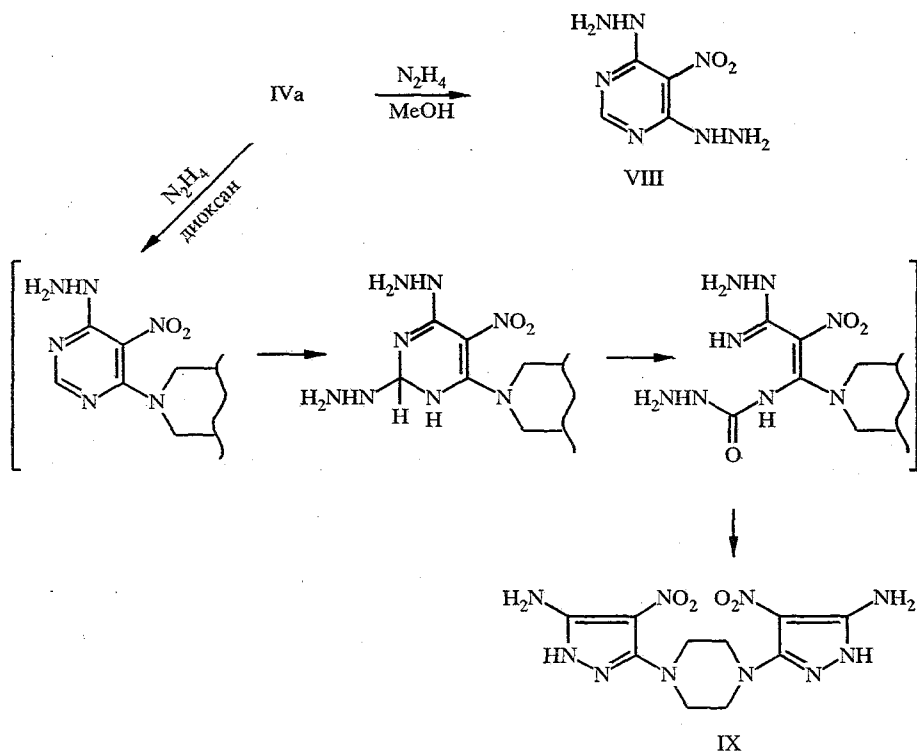
Нами установлено, что реакции 4-метокси- и 4-диметиламино-6-хлор-5-нитропиримидинов (Ia,б) с гексагидратом пиперазина в водно-диоксановой среде в присутствии триэтиламина дают исключительно N,N'-бис(5-нитропиримидил-6)пиперазины (IIa,б). Аналогичные результаты были получены в тех же условиях в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при взаимодействии 4,6-дихлор-5-нитропиримидина (IIIa) и его 2-замещенных аналогов (IIIб-г) с пиперазином. Исходя из литературных данных, можно было ожидать образования смеси продуктов, состоящей из моно- и дипиперазинозамещенных пиримидинов. Однако использование двукратных по отношению к пиперазину количеств замещенных пиримидинов привело к получению исключительно соответствующих биспиримидилзамещенных пиперазинов (IVa—г) с выходами 60...93%.

Реакция 2-стирил-4,6-дихлор-5-нитропиримидина IIIг с гексагидратом пиперазина в среде водного метанола приводит к N,N'-бис(4-оксо-5-нитропиримидил-6)пиперазину (V), образуемому, очевидно, вследствие гидролиза атома хлора при атоме C(4) пиримидинового цикла. Проведение этой реакции в водно-диоксановой среде позволило получить хлорсодержащее соединение IVг.

Следует отметить, что благодаря наличию в соединениях IVa—г подвижных атомов хлора они были использованы как ключевые в синтезе целого ряда веществ, представляющих интерес в плане поиска соединений с биологической активностью. Так, например, при взаимодействии дихлорзамещенных IVa,б с такими нуклеофильными агентами, как дипропиламин, морфолин, N-замещенные пиперазины были получены соответствующие производным биспиримидилпиперазина (VIa—и).

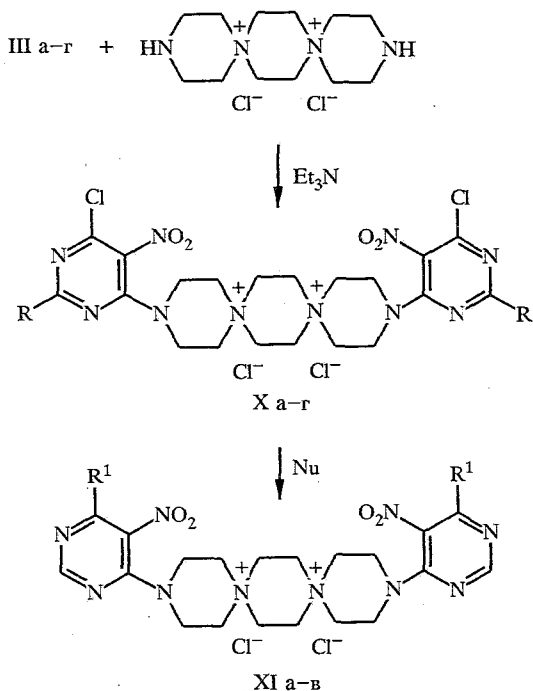
Соединения VIa—и — нерастворимые или плохо растворимые в воде вещества. В целях получения водорастворимых биспиримидилпиперазинов был предпринят синтез йодметилатов соединений VIв,з. Так, кипячение последних с MeI в ацетонитриле привело к хорошо растворимым в воде соединениям (VIIa,б), что облегчает оценку их биологической активности.

Известно, что различные замещенные 5-нитропиримидина при взаимодействии с гидразином способны претерпевать реакцию расщепления пиримидинового кольца, приводящую в результате последующей рециклизации к производным 4-нитропиразола [3, 4]. При попытке распространить это превращение на бис-(5-нитропиримидил-6)пиперазин IVa нами было обнаружено, что в зависимости от растворителя, температуры проведения реакции и соотношения реагентов удается получить либо ранее описанный [6] 4,6-бисгидразино-5-нитропиримидин (VIII), либо 4-нитропиразольное производное IX. Для последнего характерно наличие в ИК спектре интенсивных полос поглощения при 3330, 3240 и 3140 см<sup>-1</sup>, отвечающих валентным колебаниям групп NH<sub>2</sub> и NH (кольца). В спектре ПМР наблюдаются сигналы протонов пиперазинового кольца (3,63 м. д.) в виде синглета, два сигнала при 5,29 и 8,10, приписанные нами группе NH<sub>2</sub>, и сигнал при 9,83 м. д., относящийся к фрагменту NH пиразольного цикла. Образование соединения IX по аналогии с результатами работы [5] можно объяснить гидразинолизом пиримидинового кольца с последующей рециклизацией. В случае же известного соединения VIII имеет место нуклеофильное замещение атома Cl на остаток гидразина и переаминирование пиримидинового фрагмента по положению 6 с вытеснением пиперазина.



Реакция образования симметричных биспиримидиламинопроизводных была далее распространена нами и на дихлорид диспиротрипиперазиния. Интерес к подобного рода соединениям вызван тем, что среди них найдены вещества, обладающие противоопухолевой и противовирусной активностью [7—9].

Было установлено, что при реакции ряда 2,4-замещенных 5-нитропиридина IIIa—г с дихлоридом диспиротрипиперазиния в условиях,



X a R = H, б R = Me, в R = SMe, г R = CH=CHPh; XI a R<sup>1</sup> = SC(S)NEt<sub>2</sub>, б R<sup>1</sup> = N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NMe, в R<sup>1</sup> = N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NCONEt<sub>2</sub>

аналогичных описанным выше, образуются симметричные биспиримидил-производные X. В дальнейшем путем обработки соединения Xa различными нуклеофильными агентами были синтезированы производные XI.

Таким образом, при изучении особенностей взаимодействия 4,6-дихлор-5-нитропиримидина и его 2,4-замещенных с такими бифункциональными аминами, как пиперазин и дихлорид диспиротрипиперазиния, нами установлено, что при определенных условиях проведения реакции и соотношения реагентов удастся получить исключительно симметричные биспиримидилпроизводные аминов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометрах Perkin-Elmer в виде суспензии в вазелиновом масле. ЯМР спектры сняты на спектрометре Varian XL-200. Химические сдвиги приведены по шкале  $\sigma$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре МАТ-118 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа всех синтезированных соединений на С, Н, N, Cl, S соответствуют вычисленным значениям.

Характеристики полученных соединений приведены в таблице.

N,N'-Бис(2-R-4x-нитропиримидил-6)пиперазины (IIa,б, IVa—г). К раствору 2,5 ммоль соединения I или III в 6 мл диоксана прибавляют 0,25 г (1,25 ммоль) гексагидрата пиперазина в 5 мл воды и 0,35 мл (2,5 ммоль) триэтиламина. Через 2 ч к реакционной массе прибавляют 80 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 50 мл воды.

Характеристики соединений II, IV—VII, IX—XI

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$ , °C	Растворитель для кристаллизации	ИК-спектр, $\nu$ , $cm^{-1}$ (в вазелиновом масле)	Выход, %
IIa	$C_{14}H_{18}N_8O_6$	205...208	Ацетон	1595, 1546, 1124, 902	60
IIб	$C_{16}H_{22}N_{10}O_4$	240...243	ДМФА- $H_2O$	1588, 1563, 1234, 1005	77
IVa	$C_{12}H_{10}N_8O_4Cl_2$	70...73	Хлороформ	1573, 1530, 986	90
IVб	$C_{14}H_{14}N_8O_4Cl_2$	280...281	ДМФА- $H_2O$	1582, 1156, 982	83
IVв	$C_{14}H_{14}N_8O_4Cl_2S_2$	256...258	ДМФА- $H_2O$	1572, 1146, 984	67
IVг	$C_{28}H_{22}N_8O_4Cl_2$	234...236	MeOH-диоксан	1456, 1378, 1225, 971	93
V	$C_{28}H_{24}N_8O_6$	208...209	Метанол	1630, 1444, 990, 780	99
VIa	$C_{24}H_{38}N_{10}O_4$	159...160	Метанол	1570, 1520, 1200, 1157	68
VIб	$C_{20}H_{26}N_{10}O_6$	270...272	ДМФА	1588, 1555, 1220, 1003	56
VIв	$C_{22}H_{32}N_{12}O_4$	246...247	ДМСО	1583, 1554, 1218, 1002	95
VIг	$C_{34}H_{36}N_{12}O_4$	>300	ДМФА	1618, 1592, 1215, 849	79
VIд	$C_{30}H_{46}N_{14}O_6$	255...256	Хлороформ	1618, 1583, 1230, 994	83
VIе	$C_{46}H_{48}N_{12}O_4$	200...201	ДМФА- $H_2O$	1578, 1545, 1222, 980	68
VIж	$C_{22}H_{30}N_{10}O_4$	135...136	Этанол	1565, 1512, 1221, 1148	62
VIз	$C_{24}H_{38}N_{12}O_4$	230...234	ДМСО- $H_2O$	1593, 1561, 1230, 1016	72
VIи	$C_{32}H_{50}N_{14}O_6$	240...242	Ацетон- $H_2O$	1623, 1574, 1243, 974	77
VIIa	$C_{24}H_{36}N_{12}O_4I_2$	260...263	$H_2O$	2800...2600, 1576, 1367	84
VIIб	$C_{26}H_{42}N_{12}O_4I_2$	226...228	$H_2O$	2800...2600, 1588, 1078	66
IX	$C_{10}H_{14}N_{10}O_4$	172...175	Диоксан	3330, 3240, 3140, 1577	30
Xa	$C_{20}H_{28}N_{10}O_4Cl_4$	240...245	—	3340, 1560, 900	81
Xб	$C_{22}H_{30}N_{10}O_4Cl_4$	270...275	—	3345, 1580, 1299, 1202	64
Xв	$C_{32}H_{30}N_{10}O_4S_2Cl_4$	250...255	—	3450...3350, 1572, 1389	92
Xг	$C_{34}H_{38}N_{10}O_4Cl_4$	245...250	—	1465, 1380, 121, 901	40
XIa	$C_{30}H_{48}N_{12}O_4S_4Cl_2$	251...253	Метанол	1558, 1461, 1201, 965	64
XIб	$C_{30}H_{48}N_{14}O_4Cl_2$	211...214	Метанол	1577, 1234, 1008, 903	54
XIв	$C_{38}H_{62}N_{18}O_6Cl_2$	284...287	Метанол	1623, 1576, 1006, 902	58

**N,N'**-Бис(2-стирил-4-оксо-5-нитропиримидил-6)пиперазин (V). К раствору 2 г (7,5 ммоль) Шг в 50 мл метанола прибавляют раствор 0,73 г (3,75 ммоль) гексагидрата пиперазина в 10 мл воды и 1 мл (7,5 ммоль) триэтиламина. Через 2 ч реакционную массу выливают в 60 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок.

**N,N'**-Бис(2-R-4-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-5-нитропиримидил-6)пиперазины (VIa—и). К раствору 5 ммоль IVa или IVб в 40 мл ДМСО при интенсивном перемешивании прибавляют 10 ммоль соответствующего амина, далее через 5 мин 1,37 мл (10 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу выдерживают 8 ч, далее выливают в 70 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой.

**N,N'**-Бис(2-R-4,4-N-диметилпиперазино-5-нитропиримидил-6)пиперазиндийодаты (VIIa,б). К суспензии 2,3 ммоль VIв,з в 100 мл ацетонитрила прибавляют 0,29 мл (4,6 ммоль) йодистого метила. Реакционную массу кипятят 15 мин, далее выдерживают 24 ч при 0 °С, осадок отфильтровывают и промывают спиртом и эфиром.

**N,N'**-Бис(3-амино-4-нитропиразолил-5)пиперазин (IX). К суспензии 0,8 г (1,25 ммоль) IVa в 20 мл диоксана прибавляют 0,6 мл (12,3 ммоль) гидразингидрата. Через 10 ч осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом и перекристаллизовывают из диоксана. ПМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>): 3,71 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 5,29, 8,10, 9,83 (3H, с. с. с, NH, NH<sub>2</sub>) м. д.

Дихлориды 3,12-бис(2-R-4-хлор-5-нитропиримидил-6)-3,12-диаза-6,9-дiazониадиспиро(5,2,5,2)дексадеканов (Xa—г). К раствору 23 ммоль IIIa—г в 50 мл диоксана прибавляют раствор 3,4 г (11,5 ммоль) дихлорида диспиротрипиперазиния в 20 мл воды. Через 15 мин к реакционной массе прибавляют 3,3 мл (23 ммоль) триэтиламина, выдерживают 2 ч и выливают в 150 мл ацетона. Осадок отфильтровывают и переосаждают метанолом из воды.

Дихлориды 3,12-бис(4-R-5-нитропиримидил-6)-3,12-диаза-6,9-дiazониадиспиро(5,2,5,2)дексадеканов (XIa—в). К раствору 2,5 ммоль Xa в 50 мл воды прибавляют 5 ммоль соответствующего дитиокарбамата или амина и 0,65 мл (5 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятят 1 ч, выливают в 100 мл ацетона и выпавший осадок отфильтровывают.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Broun D. J. // The pyrimidines — New York; London; Sydney: J.Wiley and Sons, 1962. — P. 138.
2. Broun D. J. // The pyrimidines. Suppl. I.— New York; London; Sydney: J.Wiley and Sons, 1970. — P. 94.
3. Biffin M. C. E., Broun D. J., Porter Q. N. // J. Chem. Soc. C. — 1968. — N 17. — P. 2162.
4. Plas Van der H. C., Jongejan H. // Tetrah. Lett. — 1967. — N 44. — C. 4385.
5. Elnagoli M. H., Abdel-Calil F. M., Riad B. Y. // Heterocycles. — 1983. — N 12. — P. 2437.
6. Krackov M. H., Christensen B. E. // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 2677.
7. Pat. 354068 Eur. / Nohira H., Masaki M., Yamamoto M. // C. A. — 1990. — Vol. 113. — P. 59220.
8. Pat. 331232 Eur. / Wauwe V., Frans J.P., Heress J. // C. A. — 1989. — Vol. 112. — P 77226.
9. Matsumoto K., Minatogawa H., Toda M. // Heterocycles. — 1990. — N 7. — P. 1217.