

*Посвящается академику Б. А. Трофимову
в связи с 70-летием со дня рождения*

А. Д. Аверин, О. А. Улановская, И. П. Белецкая

**АМИНИРОВАНИЕ
2-ХЛОР- И 2,4-ДИХЛОРПИРИМИДИНОВ ПОЛИАМИНАМИ**

Исследовано аминирование 2-хлор- и 2,4-дихлорпиримидинов линейными полиаминами и оксадиаминами в каталитических и некаталитических условиях. Показано, что при взаимодействии избытка полиаминов с 2-хлорпиримидином образуются соответствующие 2-аминопроизводные пиримидина, а при реакции полиаминов с избытком 2-хлорпиримидина – ди-, три- и тетраариллированные производные. Изучено взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с диаминами при различном соотношении исходных реагентов, найдены соотношения продуктов замещения в положениях 2 и 4 пиримидина.

Ключевые слова: пиримидины, полиамины, аминирование, гомогенный катализ.

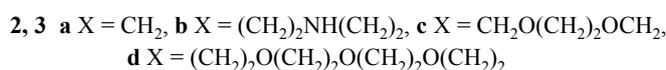
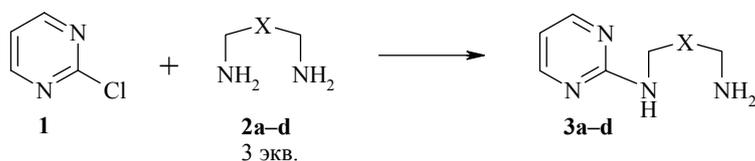
Аминопиримидины являются важными гетероциклическими соединениями, поскольку многие их производные хорошо известны как биологически активные вещества. Например, 2-(бензиламино)пиримидин является антигистаминным препаратом. Другие производные аминопиримидинов широко используются как аналептические и антипеллагрические агенты. Также многие аминопиримидины являются ключевыми веществами при синтезе антагонистов различных рецепторов. В литературе описаны разнообразные методы синтеза 2-аминопиримидинов нуклеофильным замещением атома хлора на азот. Так, в работах [1, 2] использовали реакцию с амидами, в [3, 4] при реакции со свободными аминами в качестве основания широко применяют поташ, возможно проведение реакции с избытком амина без дополнительного основания [5, 6]. Взаимодействие 2-хлорпиримидина с аллиламином вели в условиях палладиевого катализа [7], также применяют микроволновое излучение [8, 9] и ведут процессы под давлением [10]. Третичный амин использовали в качестве основания при некаталитическом аминировании 2-хлорпиримидина в синтезе антагонистов разнообразных рецепторов [11]; описываемый процесс также является ключевым в синтезе препаратов для лечения шизофрении [12], при создании антагониста рецептора 5-HT_{1A} [13] и ингибитора NO-синтазы [14].

При аминировании 2,4-дихлорпиримидина особое внимание уделяется

селективности замещения в положения 2 и 4 [15], в том числе и при микроволновом содействии [16], в качестве оснований используются как третичный амин [16], так и карбонат натрия [17].

На основе аминоклорпиримидинов созданы антагонист CRF рецептора для лечения депрессии и беспокойства [18], аналог антагониста рецептора GnRH для лечения простаты и рака груди [19] и многочисленные другие препараты с высокой фармакологической активностью.

В рамках систематического изучения арилирования полиаминов арилгалогенидами, проводимого нами на протяжении последних лет [20–24], и в целях расширения круга арилирующих агентов, мы исследовали аминирование 2-хлорпиримидина (**1**) с использованием ди-, три- и тетраминов **2a–e**. Как следует из литературных данных, аминирование 2-хлорпиримидина моноаминами успешно проходит без катализатора, поэтому мы первоначально изучали взаимодействие данного субстрата с полиаминами в некаталитических условиях. Для синтеза моно(пиримидинил) замещенных полиаминов **3** использовали реакцию 2-хлорпиримидина **1** с 3 экв. полиаминов **2a–d**.



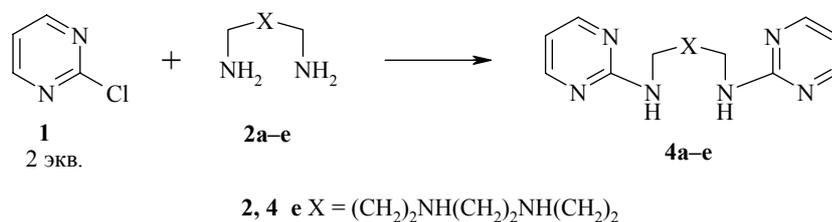
Реакции проводили в кипящем диоксане, в качестве основания применяли большой избыток (10 экв.) триэтиламина, реакции полностью завершались за 5 ч. Выходы целевых соединений **3** сильно зависят от строения амина. Максимальный выход получен для соединения **3b** (табл. 1, № 2), существенно меньше выходы для производных диокса- и триоксадиаминов. Это связано со значительным образованием побочных бис(пиримидинил)замещенных полиаминов **2**, несмотря на значительный избыток полиамина в реакционной смеси.

При целенаправленном синтезе бис(пиримидинил)замещенных полиаминов **4** использовали двукратное количество 2-хлорпиримидина по отношению к полиаминам **2**, а в качестве основания везде применяли карбонат цезия, поскольку в данном случае он оказался лучше триэтиламина (в отличие от предыдущей реакции, где именно триэтиламин обеспечивал лучшие результаты по сравнению с Cs₂CO₃). Кроме того, в ряде случаев реакцию проводили в стандартных каталитических условиях (Pd(dba)₂–BINAP*, 4:4.5 мол.%) [25], но при сравнении результатов

* BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил.

для реакций с триамином **2b** оказалось, что использование катализатора не

дает заметного увеличения выходов соединения **4b**, хотя примерно в 2 раза уменьшает время, необходимое для полной конверсии полиамина.



Данные об условиях реакций и выходах соединений приведены в табл. 1. Максимальные выходы зафиксированы для реакций, в которых используются диамины (№ 5, 8, 9), а в реакциях с триамином **2b** и тетрамином **2e** выходы соответствующих диарилрованных продуктов ниже, поскольку образуются побочные три- и тетраарилрованные соединения **5-7** (№ 7, 10). Важно, что в отличие от реакций с изученными ранее галогенаренами, в качестве побочных процессов происходит арилирование внутренних атомов азота в полиаминах, а не диарилрование конечных. Более того, целенаправленная попытка синтезировать тетра- либо трипиримидинил замещенный диаминопропан, используя большой избыток 2-хлорпиримидина, не увенчалась успехом.

Т а б л и ц а 1

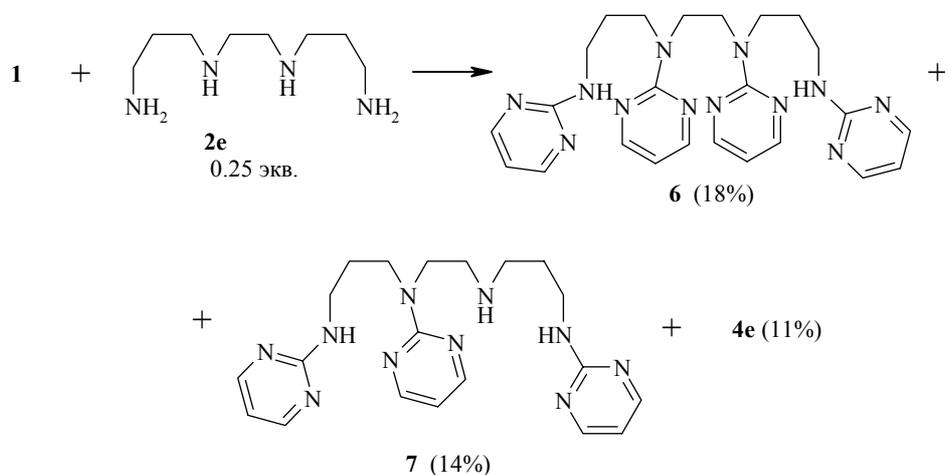
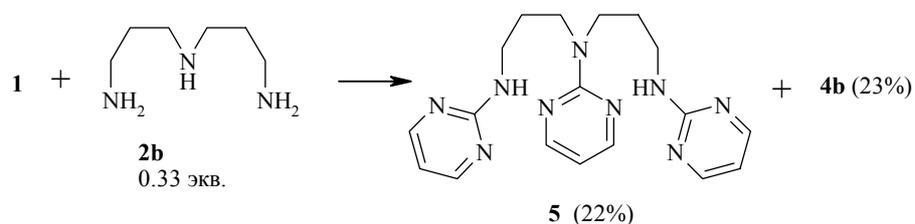
Синтез N-(пиримидин-2-ил)полиаминов 3 и N^α,N^β-бис(пиримидин-2-ил)полиаминов 4

№	Исходные реагенты		1 : 2	Pd(dba) ₂ / BINAP, мол. %	Основание	Выход, %*	Побочные продукты , %
	галогено- пиримидин	амин					
1	1	2a	1 : 3	–	Et ₃ N	3a (49)	4a (24)
2	1	2b	1 : 3	–	Et ₃ N	3b (76)	
3	1	2c	1 : 3	–	Et ₃ N	3c (18)	4c (28)
4	1	2d	1 : 3	–	Et ₃ N	3d (35)	4d (24)
5	1	2a	2 : 1	4/4.5	Cs ₂ CO ₃	4a (50)	
6	1	2b	2 : 1	4/4.5	Cs ₂ CO ₃	4b (24)	5 (27)
7	1	2b	2 : 1	–	Cs ₂ CO ₃	4b (19)	5 (20)
8	1	2c	2 : 1	–	Cs ₂ CO ₃	4c (53)	
9	1	2d	2 : 1	4/4.5	Cs ₂ CO ₃	4d (71)	
10	1	2e	2 : 1	4/4.5	Cs ₂ CO ₃	4e (29)	6 (4), 7 (8)

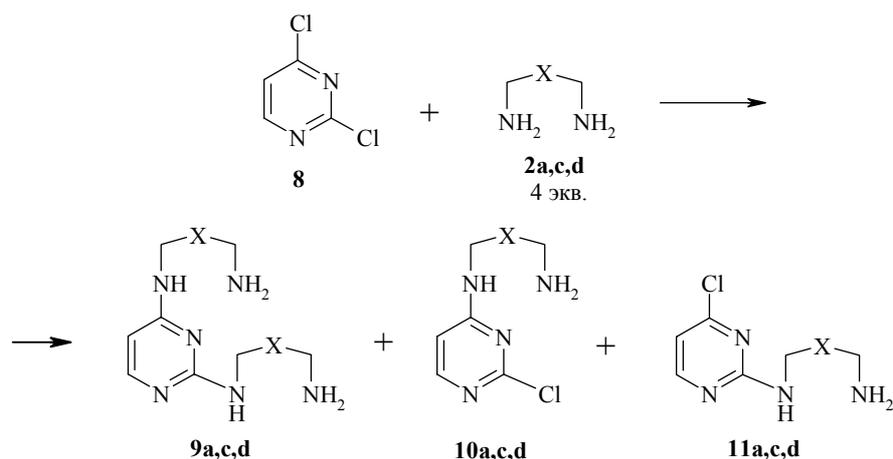
* В скобках приведены выходы после хроматографии.

Взаимодействие триамина **2b** с 3 экв. 2-хлорпиримидина привело к об-

разованию как три-, так и диарилрованного соединения, причем выход целевого вещества **5** был даже несколько ниже, чем при синтезе диарилрованного триамина **4b**. Взаимодействие тетрамина **2e** с 4 экв. 2-хлорпиримидина также привело к образованию смеси тетра-, три- и дипиримидил производных **6**, **7** и **4e**, соответственно.



Из литературных данных [15–17] следует, что в большинстве реакций аминирования 2,4-дихлорпиримидина **8** моноаминами реакция предпочтительнее идет по положению 4 пиримидина, хотя в ряде случаев наблюдалась другая региоориентация либо конкуренция двух путей замещения. В связи с этим первоначально мы изучили возможности синтеза 2,4-бис(полиамино)замещенных пиримидинов, используя в качестве аминов диамины **2a,c,d** для более однозначного протекания реакции (в них отсутствуют вторичные аминогруппы), а также для удобства выделения менее полярных продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии.



Оказалось, что при использовании 4 экв. диаминов соответствующие бис(полиамино)производные **9** образуются с умеренными выходами, при этом в качестве побочных соединений получают изомерные продукты моноаминирования **10** и **11**, представляющие собой, соответственно, 4-амино-2-хлорпиримидины и 2-амино-4-хлорпиримидины. В данной реакции 4-аминопроизводные **10** образуются также лучше, чем 2-аминопроизводные **11** (табл. 2, № 1, 2). Принципы отнесения изомеров **10** и **11** на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H аналогичны приведенным ниже для бис(хлорпиримидино) замещенных полиаминов.

Т а б л и ц а 2

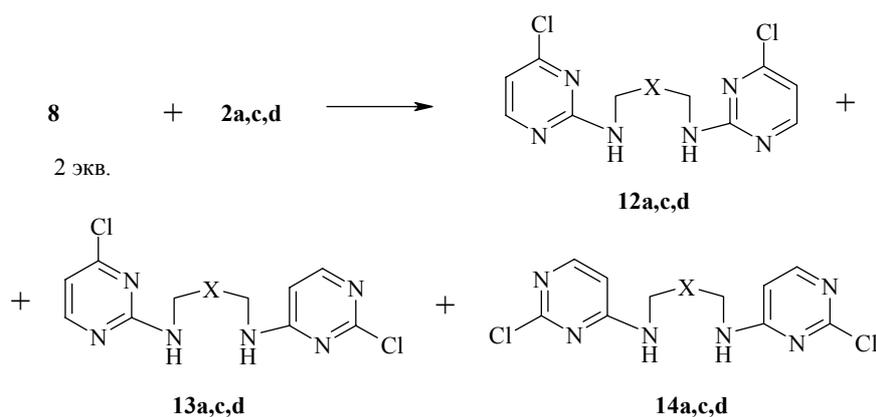
Синтез 2,4-бис(полиамино)замещенных пиримидинов **9** и бис(хлорпиримидинил)замещенных диаминов **12–14**

№	Исходные реагенты		8 : 2	Осно- вание	Выход, %*	Побочные продукты, %
	галогено- пиримидин	амин				
1	8	2a	1:4	Et ₃ N	9a (35)**	10a (50)**, 11a (15)**
2	8	2c	1:4	Et ₃ N	9c (48)	10c (27), 11c (9)
3	8	2d	1:4	Et ₃ N	9d (50)	11d (22)
4	8	2a	2:1	Cs ₂ CO ₃	12a (15), 13a (22), 14a (29)	
5	8	2a	2:1** *	Cs ₂ CO ₃	12a (19), 13a (37), 14a (9)	
6	8	2a	2:1	Et ₃ N	12a (31), 13a (15), 14a (54)	
7	8	2c	2:1	Cs ₂ CO ₃	12c (11), 13c (14), 14c (3)	
8	8	2d	2:1	Cs ₂ CO ₃	12d (7), 13d (28), 14d (21)	

* В скобках приведены выходы после хроматографии.

** Соотношение (%) соединений в растворимой в CDCl₃ фракции.

*** Использована каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мол.%).



Взаимодействие 2 экв. 2,4-дихлорпиримидина **8** с теми же диаминами приводит к образованию смеси трех возможных диарилрованных соединений **12–14**.

При использовании карбоната цезия в качестве основания в отсутствие катализатора наблюдаются некоторые различия в соотношении изомеров в зависимости от строения диамина. Если для диаминопропана **2a** и триоксидамина **2d** их соотношение явно указывает на преобладание замещения атома хлора в положении 4 в пиримидине (табл. 2, № 4, 8), то в случае диоксидамина **2c** наблюдается обратная картина (табл. 2, № 7). Применение катализатора, которое не играло существенной роли в реакции с 2-хлорпиримидином, в данном случае приводит к изменению соотношения изомеров (№ 5), увеличивая процент замещения атома хлора в положении 2 пиримидина. Отнесение изомеров **12**, **13** и **14** было сделано на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Для 2-амино-4-хлорпиримидинов характерны сигналы пиримидиновых протонов Н-5 в области 6.48–6.54, а протонов Н-6 в области 8.07–8.13 м. д., сигналы протонов метиленовых групп из диаминовых фрагментов, замещенных 4-хлорпиримидинильным заместителем, не уширены. В спектрах ЯМР ¹³C также наблюдаются узкие сигналы для пиримидиновых и алифатических атомов углерода. В то же время для 4-амино-2-хлорпиримидинов характерны сигналы пиримидиновых протонов Н-5 в области 6.22–6.31, а протонов Н-6 в области 7.91–7.96 м. д., сигналы протонов метиленовых групп из диаминовых фрагментов, замещенных 4-хлорпиримидинильными заместителями, заметно уширены и представляют собой уширенные синглеты. В спектрах ЯМР ¹³C также наблюдаются уширенные сигналы для третичных пиримидиновых атомов углерода и алифатических атомов углерода, находящихся рядом с 2-хлорпиримидинильным заместителем. На основании этих данных можно различить 2-амино-4-хлор- и 4-амино-2-хлорпиримидиновые заместители и непосредственно связанные с ними части диаминовых фрагментов. Однако пиримидиновые протоны Н-5 в данных соединениях чувствительны также к типу замещения в другом пиримидиновом кольце, у противоположного атома азота диамина, что

позволяет однозначно делать отнесения для всех трех изомеров. Так, на-

пример, в соединении **12c** данный протон в 2-амино-4-хлорпиримидиновом кольце имеет химический сдвиг 6.51, а в соединении **13c** – 6.54, в то же время в соединении **13c** данный протон в 4-амино-2-хлорпиримидиновом кольце имеет химический сдвиг 6.22, а в соединении **14c** – 6.21 м. д.

Таким образом, показано, что возможно проведение реакции аминирования 2-хлор- и 2,4-дихлорпиримидинов линейными полиаминами как некаталитически, так и в присутствии палладиевого катализатора, при этом скорость реакции увеличивается и в случае 2,4-дихлорпиримидина может меняться соотношение продуктов замещения в положения 2 и 4. Изменением соотношения исходных реагентов можно добиться преимущественного образования продуктов моно- и полиарилирования полиаминов, а также моно- и диаминирования 2,4-дихлорпиримидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все операции, связанные с синтезом азотсодержащих производных пиримидина, выполняли в атмосфере сухого аргона, с использованием очищенных растворителей. Диоксан и триэтиламин абсолютировали кипячением и перегонкой над КОН с последующей перегонкой над натрием, дихлорметан перегоняли над гидридом кальция, метанол перегоняли. Коммерческие исходные вещества использовали без дополнительной очистки. Использовали полиамины, карбонат цезия, BINAP, 2-хлорпиримидин, 2,4-дихлорпиримидин, произведенные фирмами Aldrich и Acros. Pd(dba)₂ синтезировали из хлорида палладия согласно методу, описанному в работе [26]. Для хроматографии использовали силикагель фирмы Fluka 40–60 мкм. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборах Varian VXR-400 и Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **3–7**, **9c,d**, **11–14**), спектры MALDI-TOF – на приборе Bruker Daltonics Autoflex II.

N-Пиримидин-2-илполиамины 3 (общая методика). Смесь 0.5 ммоль 2-хлорпиримидина **1**, 3 экв. соответствующего полиамина **2**, 5 мл абсолютного диоксана и 505 мг (5 ммоль, 0.7 мл) триэтиламина кипятят в токе аргона 5 ч, охлаждают до комнатной температуры, упаривают в вакууме, хроматографируют на колонке с силикагелем, используя последовательность элюентов: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂–MeOH, 100:1 – 3:1, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃, 100:20:1 – 10:3:1.

N-Пиримидин-2-илпропан-1,3-диамин (3a). Из 57 мг (0.5 ммоль) соединения **1** и 111 мг (1.5 ммоль) пропандиамина **2a** получают 37 мг (49%) соединения **3a** в виде бесцветного масла. Элюент CH₂Cl₂–MeOH–NH₃, 10:3:1. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.74 (2H, кв, ³*J* = 6.7, CCH₂C); 2.65 (2H, уш. с, NH₂); 2.81 (2H, т, ³*J* = 6.6, CH₂NH₂); 3.47 (2H, к, ³*J* = 6.2, CH₂NHAr); 5.76 (1H, уш. с, NHAr); 6.45 (1H, т, ³*J* = 4.8, H-5); 8.21 (2H, д, ³*J* = 4.8, H-4,6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.39 (1C); 39.04 (1C); 39.40 (1C); 110.29 (1C); 157.95 (2C); 162.48 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), *m/z*: 153.05 [M+H]⁺. C₇H₁₃N₄. Вычислено: 153.11.

В качестве побочного соединения получают 14 мг (24%) бис(пиримидинил)-замещенного пропандиамина **4a**. Элюент CH₂Cl₂–MeOH, 10:1.

N-[3-(Пиримидин-2-иламино)пропил]пропан-1,3-диамин (3b). Из 57 мг (0.5 ммоль) 2-хлорпиримидина и 197 мг (1.5 ммоль) триамина **2b** получают 73 мг (76%) соединения **3b** в виде бесцветного масла. Элюент CH₂Cl₂–MeOH–NH₃, 10:3:1. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.65 (2H, кв, ³*J* = 6.7, CCH₂C); 1.75 (2H, кв,

³*J* = 6.4, CCH₂C); 2.66 (2H, т, ³*J* = 6.5, CH₂NHCH₂); 2.69 (2H, т, ³*J* = 6.4,

CH_2NHCH_2); 2.78 (2H, т, $^3J = 6.7$, CH_2NH_2); 3.42 (2H, к, $^3J = 5.0$, CH_2NHAr); 3.64 (3H, уш. с, NH_2 , CNHC); 5.98 (1H, уш. с, NHAr); 6.42 (1H, т, $^3J = 4.6$, H-5); 8.18 (2H, д, $^3J = 4.6$, H-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.09 (1C); 31.95 (1C); 39.68 (1C); 40.04 (1C); 47.40 (1C); 47.55 (1C); 110.13 (1C); 157.89 (2C); 162.38 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 210.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_5$. Вычислено: 210.17.

N-{2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил}пиримидин-2-амин (3c). Из 57 мг (0.5 ммоль) 2-хлорпиримидина и 222 мг (1.5 ммоль) диоксидамина **2c** получают 20 мг (18%) соединения **3c** в виде бесцветного масла. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$, 100:20:3. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (2H, уш. с, NH_2); 2.87 (2H, т, $^3J = 4.4$, CH_2NH_2); 3.50 (2H, т, $^3J = 5.2$, CH_2NHAr); 3.56–3.66 (8H, м, CH_2O); 5.79 (1H, уш. с, NHAr); 6.47 (1H, т, $^3J = 4.8$, H-5); 8.22 (2H, д, $^3J = 4.8$, H-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.10 (1C); 41.46 (1C); 69.83 (1C); 70.23 (1C); 70.30 (1C); 72.82 (1C); 110.45 (1C); 157.95 (2C); 162.30 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 226.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено: 227.15.

Образуется также 21 мг (28%) бис(пиримидинил)замещенного диоксидамина **4c**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 10:1.

N-(3-{2-[2-(3-Аминопропокси)этокси]этокси}пропил)пиримидин-2-амин (3d). Из 57 мг (0.5 ммоль) 2-хлорпиримидина и 330 мг (1.5 ммоль) триоксидамина **2d** получают 52 мг (35%) соединения **3d** в виде бесцветного масла. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$, 100:20:3. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.65 (2H, кв, $^3J = 6.4$, CCH_2C); 1.81 (2H, кв, $^3J = 6.3$, CCH_2C); 2.47 (2H, уш. с, NH_2); 2.72 (2H, т, $^3J = 6.7$, CH_2NH_2); 3.42 (2H, к, $^3J = 6.4$, CH_2NHAr); 3.47 (2H, т, $^3J = 6.2$, NCCCCH_2O); 3.48–3.59 (10H, м, CH_2O); 5.79 (1H, уш. с, NHAr); 6.40 (1H, т, $^3J = 4.7$, H-5); 8.16 (2H, д, $^3J = 4.7$, H-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.09 (1C); 32.67 (1C); 38.90 (1C); 39.29 (1C); 69.25 (2C); 69.98 (1C); 70.08 (1C); 70.39 (2C); 109.99 (1C); 157.78 (2C); 162.24 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 299.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено: 229.21.

В качестве побочного продукта получают 23 мг (24%) бис(пиримидинил)-замещенного триоксидамина **4d**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 10 : 1.

N^α,N^ω-Бис(пиримидин-2-ил)полиамины 4 (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1**, 0.5 ммоль соответствующего полиамина **2**, 5 мл абсолютного диоксана и 1 ммоль (340 мг) карбоната цезия кипятят в токе аргона 5 ч, охлаждают до комнатной температуры, упаривают в вакууме, хроматографируют на колонке с силикагелем с использованием последовательности элюентов: CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 100 : 1 – 3 : 1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$, 100:20:1 – 10 : 3 : 1.

N,N'-Дипиримидин-2-илпропан-1,3-диамин (4a). Из 115 мг (1 ммоль) соединения **1** и 36 мг (0.5 ммоль) пропандиамина **2a**, в присутствии 24 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 28 мг (4.5 мол.%) BINAP и 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 58 мг (50%) соединения **4a** в виде светло-бежевых кристаллов. Реакционную смесь хроматографируют на колонке с силикагелем, используя последовательность элюентов: CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 500:1 – 3 : 1. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 25:1. Т. пл. 101–103 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (2H, кв, $^3J = 6.4$, CCH_2C); 3.49 (4H, к, $^3J = 6.3$, CH_2NH); 6.02 (2H, уш. с, NH); 6.44 (2H, т, $^3J = 4.8$, H-5); 8.22 (4H, д, $^3J = 4.8$, H-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.69 (1C); 38.33 (2C); 110.19 (2C); 157.92 (4C); 162.46 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 230.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_6$. Вычислено: 231.14.

N-Пиримидин-2-ил-N'-[3-(пиримидин-2-иламино)пропил]пропан-1,3-диамин (4b). А. Из 115 мг (1 ммоль) соединения **1** и 65.5 мг (0.5 ммоль) триамина **2b** в присутствии 24 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 28 мг (4.5 мол.%) BINAP и 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 35 мг (24%) соединения **4b**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$, 100 : 20 : 3.

Образуется также 49 мг (27%) трис(пиримидинил)замещенного триамина **5**.

Элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 3 : 1.

Б. Из 115 мг (1 ммоль) соединения **1** и 65.5 мг (0.5 ммоль) триамина **2b** в присутствии 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 27 мг (19%) соединения **4b** в виде светло-бежевых кристаллов. Элюент CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 , 100:20:3. Т. пл. 145–147 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (4H, кв, $^3J = 6.4$, CCH_2C); 2.73 (4H, т, $^3J = 6.4$, CH_2NHCH_2); 3.46 (4H, к, $^3J = 5.3$, CH_2NHAr); 6.17 (2H, уш. с, NHAr); 6.44 (2H, т, $^3J = 4.8$, Н-5); 8.21 (4H, д, $^3J = 4.8$, Н-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.87 (2C); 39.59 (2C); 47.19 (2C); 110.18 (2C); 157.93 (4C); 162.43 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 288.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_7$. Вычислено: 288.19.

Также получают 37 мг (20%) соединения **5**. Элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 10:1.

N-(2-{2-[2-(2-Пиримидиниламино)этокси]этокси}этил)-2-пиримидинамин (4c). Из 229 мг (2 ммоль) соединения **1** и 148 мг (1 ммоль) диоксадиамина **2c** в присутствии 680 мг (2 ммоль) карбоната цезия получают 160 мг (53%) соединения **4c** в виде светло-бежевых кристаллов. Элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 10:1. Т. пл. 87–89 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50–3.57 (8H, м, NCCCH_2O , CH_2NH); 3.52 (4H, с, OCH_2CO); 6.34 (2H, уш. с, NH); 6.37 (2H, т, $^3J = 4.8$, Н-5); 8.15 (4H, д, $^3J = 4.8$, Н-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.94 (2C); 69.89 (2C); 70.24 (2C); 110.03 (2C); 157.76 (4C); 162.25 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 305.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено: 305.17.

N-[3-(2-{3-(2-Пиримидиниламино)пропокси}этокси)этокси]пропил]-2-пиримидинамин (4d). Из 115 мг (1 ммоль) 2-хлорпиримидина и 108 мг (0.5 ммоль) триоксатриамин **2d** в присутствии 24 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 28 мг (4.5 мол.%) BINAP и 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 133 мг (71%) соединения **4d**

в виде светло-бежевых кристаллов. Элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 10 : 1, 3:1. Т. пл. 63–65 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (4H, кв, $^3J = 6.3$, CCH_2C); 3.43 (4H, к, $^3J = 6.3$, CH_2NH); 3.52 (4H, т, $^3J = 6.1$, NCCCH_2O); 3.52–3.55 (4H, м, CH_2O); 3.57–3.60 (4H, м, CH_2O); 5.86 (2H, уш. с, NH); 6.40 (2H, т, $^3J = 4.8$, Н-5); 8.17 (4H, д, $^3J = 4.8$, Н-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.99 (2C); 38.69 (2C); 69.01 (2C); 69.94 (2C); 70.27 (2C); 109.76 (2C); 157.58 (4C); 162.19 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 377.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено: 377.23.

N¹-(2-Пиримидинил)-N³-(2-{3-(2-пиримидиниламино)пропил}амино)этил]-1,3-пропандиамин (4e). Из 115 мг (1 ммоль) 2-хлорпиримидина и 87 мг (0.5 ммоль) тетрамина **2e** в присутствии 24 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 28 мг (4.5 мол.%) BINAP и 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 48 мг (29%) соединения **4e** в виде бесцветного масла. Элюент CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 , 10 : 3 : 1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (4H, кв, $^3J = 6.5$, CCH_2C); 2.81 (4H, т, $^3J = 6.5$, NCCCH_2NH); 2.87 (4H, с, NHCH_2CN); 3.49 (4H, к, $^3J = 6.0$, CH_2NHAr); 4.20 (2H, уш. с, CH_2NHCH_2); 5.86 (2H, уш. с, NHAr); 6.48 (2H, т, $^3J = 4.8$, Н-5); 8.24 (4H, д, $^3J = 4.8$, Н-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.70 (2C); 39.34 (2C); 46.88 (2C); 47.87 (2C); 110.45 (2C); 158.04 (4C); 162.48 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 331.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_8$. Вычислено: 331.24.

В качестве побочных веществ получают трис- и тетраakis(пиримидинил)замещенные тетрамины **6** и **7** с выходами 4% (элюент CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 , 100:20:1, 100:20:2) и 8% (элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 3:1) соответственно.

N,N'-Дипиримидин-2-ил-N-[3-(пиримидин-2-иламино)пропил]пропан-1,3-диамина (5). Смесь 172 мг (1.5 ммоль) 2-хлорпиримидина, 65.5 мг (0.5 ммоль) триамина **2b**, 35 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 41 мг (4.5 мол.%) BINAP, 5 мл абсолютного диоксана и 500 мг (1.5 ммоль) карбоната цезия кипятят 5 ч в токе аргона, охлаждают до комнатной температуры, упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле с использованием последовательности элюентов:

CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-MeOH, 100:1 – 3:1, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 100:20:1 – 100 : 20 : 2. Элюент CH₂Cl₂-MeOH, 10:1. Получают 41 мг (22%) соединения **5** в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.86 (4H, кв, ³J = 6.5, CCH₂C); 3.39 (4H, к, ³J = 6.2, CH₂NHAr); 3.67 (4H, т, ³J = 6.7, CH₂N(Ar)C); 6.12 (2H, уш. с, NHAr); 6.42 (1H, т, ³J = 4.8, H-5'); 6.44 (2H, т, ³J = 4.5, H-5); 8.21 (4H, д, ³J = 4.5, H-4,6); 8.30 (2H, д, ³J = 4.8, H-4',6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.57 (2C); 38.32 (2C); 44.43 (2C); 109.29 (1C); 110.08 (2C); 157.65 (2C); 157.92 (4C); 161.79 (1C); 162.41 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z: 366.01 [M+H]⁺. C₁₈H₂₄N₆. Вычислено: 366.22.

В качестве побочного продукта получают 33 мг (23%) бис(пиримидинил)-замещенного триамина **4b**. Элюент CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 100 : 20 : 2.

N¹,N³-Ди(2-пиримидинил)-N¹-(2-{2-пиримидинил[3-(2-пиримидиниламино)-пропил]амино}этил)-1,3-пропандиамин (7). Смесь 228 мг (2 ммоль) 2-хлорпиримидина и 87 мг (0.5 ммоль) тетрамина **2e**, 5 мл абсолютного диоксана, 2.8 мг (20 ммоль) триэтиламина кипятят 5 ч в токе аргона, охлаждают до комнатной температуры, упаривают в вакууме. Хроматографируют на силикагеле с использованием последовательности элюентов: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-MeOH 100 : 1 – 3 : 1, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 100:20:1 – 10:3:1. Элюент CH₂Cl₂-MeOH, 10:1. Получают 44 мг (18%) соединения **7** в виде светло-желтых кристаллов. Т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.89 (4H, кв, ³J = 6.4, CCH₂C); 3.39 (4H, к, ³J = 6.1, CH₂NHAr); 3.72 (4H, т, ³J = 6.6, CH₂N(Ar)C); 3.76 (4H, с, NCH₂CN); 6.18 (2H, уш. с, NHAr); 6.43 (2H, т, ³J = 4.7, H-5'); 6.44 (2H, т, ³J = 4.7, H-5); 8.22 (4H, д, ³J = 4.7, H-4,6); 8.29 (4H, д, ³J = 4.7, H-4',6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.73 (2C); 38.23 (2C); 45.31 (4C); 109.38 (2C); 110.05 (2C); 157.69 (4C); 157.93 (4C); 161.72 (2C); 162.48 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z: 487.03 [M+H]⁺. C₂₄H₃₁N₁₂. Вычислено: 487.28.

N,N'-Дипиримидин-2-ил-N-(2-{[3-(пиримидин-2-иламино)пропил]амино}-этил)пропан-1,3-диамина (6) получают в качестве побочного продукта в количестве 28 мг (14%) в виде бесцветного масла. Элюент CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 100:20:3. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.82 (2H, кв, ³J = 6.4, CCH₂C); 1.88 (2H, кв, ³J = 6.3, CCH₂C); 2.78 (2H, т, ³J = 6.4, CH₂N); 2.90 (2H, т, ³J = 6.4, CH₂N); 3.35–3.49 (4H, м, CH₂N); 3.72 (4H, т, ³J = 6.2, CH₂N); 5.80 (1H, уш. с, NHAr); 6.14 (1H, уш. с, NHAr); 6.41–6.46 (3H, м, H-5,5',5''); 8.21 (2H, д, ³J = 4.9, H-4,6); 8.22 (2H, д, ³J = 5.2, H-4',6'); 8.27 (2H, д, ³J = 4.6, H-4'',6''), 1NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.24 (1C); 29.20 (1C); 38.32 (1C); 39.53 (1C); 45.37 (1C); 47.13 (1C); 47.21 (1C); 47.48 (1C); 109.57 (1C); 110.13 (1C); 110.34 (1C); 157.65 (2C); 157.97 (4C); 161.83 (1C); 162.48 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z: 409.04 [M+H]⁺. C₂₀H₂₉N₁₀. Вычислено: 409.26.

Также в качестве побочного продукта получают 18 мг (11%) бис(пиримидинил)замещенного тетрамина **4e**. Элюент CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 10 : 3 : 1.

Синтез 2,4-бис(полиамино)замещенных пиримидинов 9 (общая методика). Смесь 0.5 ммоль 2,4-дихлорпиримидина **8** и 2 ммоль соответствующего полиамина **2**, 5 мл абсолютного диоксана и 10 ммоль триэтиламина кипятят 5 ч в токе аргона, охлаждают до комнатной температуры, упаривают в вакууме, хроматографируют на силикагеле с использованием последовательности элюентов: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-MeOH, 50 : 1 – 3 : 1, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃, 100 : 20 : 1 – 10 : 3 : 1.

N,N'-Бис(3-аминопропил)пиримидин-2,4-диамина (9a) получают из 75 мг (0.5 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 144 мг (2 ммоль) пропандиамина **2a** в присутствии 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина. Реакционная смесь частично растворима в CDCl₃, частично в DMSO-d₆. Содержание соединения **9a** в данных фракциях 35 и 40% (мол.) соответственно. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.58 (4H, кв, ³J = 6.6, CCH₂C); 2.86 (4H, т, ³J = 6.1, CH₂NH₂); 3.42 (4H, к, ³J = 6.2,

CH_2NHAr); 5.64 (1H, д, $^3J = 5.5$, H-5); 7.77 (1H, д, $^3J = 5.5$, H-6), 6NH протонов однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (4H, кв, $^3J = 5.5$, CCH_2C); 2.63 (4H, т, $^3J = 6.6$, CH_2NH_2); 3.24 (4H, уш. с, CH_2NHAr); 5.67 (1H, д, $^3J = 5.5$, H-5); 7.59 (1H, уш. с, H-6), 6NH протонов однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 30.88 (1C); 31.03 (1C); 37.78 (1C); 38.10 (1C); 38.30 (1C); 38.39 (1C); 104.94 (1C); 154.93 (1C); 162.08 (1C); 162.61 (1C).

Также во фракции в CDCl_3 находится смесь двух изомеров **10a** и **11a** с содержанием 50 и 15 мол.% соответственно.

N,N'-Бис{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил}пиримидин-2,4-диамин (**9c**). Из 75 мг (0.5 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 296 мг (2 ммоль) диоксадиамина **2c** в присутствии 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина получают 89 мг (48%) соединения **9c** в виде бесцветного масла. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH-NH₃, 10:3:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (4H, уш. с, NH₂); 2.76 (4H, уш. с, CH_2NH_2); 3.46–3.55 (20H, м, CH_2O , CH_2NHAr); 5.40 (2H, уш. с, NHAr); 5.61 (1H, д, $^3J = 5.8$, H-5); 7.64 (1H, д, $^3J = 5.8$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39.90 (1C); 40.43 (1C); 40.61 (1C); 40.90 (1C); 68.79 (1C); 69.03 (1C); 69.17 (1C); 69.53 (1C); 69.60 (2C); 72.45 (1C); 72.53 (1C); 109.09 (1C); 158.53 (1C); 161.63 (1C); 162.48 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 373.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₆H₃₃N₆O₄. Вычислено: 373.26.

Также получают соединения **10c** и **11c** с выходами 27 и 9% соответственно. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH-NH₃, 10:3:1.

N,N'-Бис{3-{2-[2-(3-аминопропокси)этокси]этокси}пропил}пиримидин-2,4-диамин (**9d**). Из 75 мг (0.5 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 440 мг (2 ммоль) триоксадиамина **2d** и 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина получают 128 мг (50%) соединения **9d** в виде бесцветного масла. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH-NH₃, 10 : 3 : 1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (4H, кв, $^3J = 6.4$, CCH_2C); 1.69 (4H, уш. с, CCH_2C); 2.64 (4H, т, $^3J = 6.4$, CH_2NH_2); 2.69 (4H, уш. с, NH₂); 3.36–3.50 (28H, м, CH_2NHAr , CH_2O); 4.87 (1H, с, NHAr); 5.22 (1H, с, NHAr); 5.53 (1H, д, $^3J = 5.8$, H-5); 7.57 (1H, д, $^3J = 5.8$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.77 (1C); 29.28 (1C); 32.40 (1C); 32.45 (1C); 38.37 (1C); 38.97 (1C); 39.02 (2C); 69.01 (4C); 69.75 (2C); 69.82 (2C); 70.14 (4C); 94.16 (1C); 155.05 (1C); 161.81 (1C); 162.78 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 517.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₂₄H₄₉N₆O₆. Вычислено: 517.37.

N-{2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил}-4-хлорпиримидин-2-амин (**11d**) в количестве 37 мг (22%) получают в виде бесцветного масла в качестве побочного продукта. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH-NH₃, 100:20:3. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (2H, кв, $^3J = 6.0$, CCH_2C); 2.01 (2H, кв, $^3J = 5.0$, CCH_2C); 3.19 (2H, т, $^3J = 5.0$, CH_2NH_2); 3.59 (12H, уш. с, CH_2NHAr , CH_2O); 3.66 (2H, т, $^3J = 5.0$, CH_2O); 6.47 (1H, д, $^3J = 5.2$, H-5); 8.10 (1H, д, $^3J = 5.2$, H-6), 3NH протона однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.42 (1C); 28.44 (1C); 38.14 (1C); 39.69 (1C); 69.06 (1C); 69.68 (1C); 69.73 (1C); 69.86 (1C); 69.97 (1C); 70.28 (1C); 109.45 (1C); 154.94 (1C); 159.00 (1C); 163.80 (1C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 332.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₄H₂₆ClN₄O₃. Вычислено: 333.17.

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с диаминами (общая методика). Смесь 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина **8**, 0.5 ммоль соответствующего диамина в 5 мл абсолютного диоксана и рассчитанное количество основания (карбонат цезия или триэтиламин) кипятят 5 ч в токе аргона, охлаждают, упаривают растворитель в вакууме и полученный остаток хроматографируют на силикагеле, используя последовательность элюентов CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 -MeOH, 100 : 1 – 3 : 1, CH_2Cl_2 -MeOH-NH₃, 100 : 20 : 1 – 100 : 20 : 2.

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с пропандиамином 2a. А. Из 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 36 мг (0.5 ммоль) пропандиамина **2a**,

в присутствии 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 67 мг смеси изомеров (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 25 : 1) N^1, N^3 -бис(4-хлор-2-пиримидинил)-1,3-пропандиамина (**12a**), N^1 -(2-хлор-4-пиримидинил)- N^3 -(4-хлор-2-пиримидинил)-1,3-пропандиамина (**13a**) и N^1, N^3 -бис(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-пропандиамина **14a** в соотношении 1:1.5:1.5 соответственно. Также получают 6.5 мг чистого изомера **14a** в виде бесцветного масла с элюентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 10:1. Суммарный выход соединения **14a** составил 29%, соединения **12a** и **13a** получают с выходами 15 и 22% соответственно.

Соединение 14a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86 (2H, кв, $^3J = 6.3$, CCH_2C); 3.51 (4H, уш. с, CH_2NHAr); 5.95 (2H, уш. с, NHAr); 6.31 (2H, д, $^3J = 5.5$, H-5); 7.96 (2H, д, $^3J = 5.5$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.25 (1C, уш. с); 37.20 (2C, уш. с); 110.38 (2C, уш. с); 156.20 (2C, уш. с); 160.81 (2C); 163.75 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 298.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6$. Вычислено: 298.05.

Б. Из 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 36 мг (0.5 ммоль) пропандиамина в присутствии 24 мг (4 мол.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 28 мг (4.5 мол.%) BINAP, 340 мг (1 ммоль) карбоната цезия получают 11 мг (19%) соединения **12a** в виде бесцветного масла. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 25:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (2H, кв, $^3J = 6.4$, CCH_2C); 3.51 (4H, к, $^3J = 6.3$, CH_2NHAr); 5.80 (2H, уш. с, NHAr); 6.52 (2H, д, $^3J = 4.9$, H-5); 8.12 (2H, д, $^3J = 4.9$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.62 (1C); 38.48 (2C); 109.92 (2C); 159.07 (2C); 162.54 (2C); 163.56 (2C). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 298.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6$. Вычислено: 298.05.

Также получают 54 мг смеси изомеров **13a** и **14a** в соотношении 0.25:1. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 10:1 (выходы 37 и 9% соответственно).

Соединение 13a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86 (2H, кв, $^3J = 5.6$, CCH_2C); 3.45 (2H, уш. с, CH_2NHAr); 3.52 (2H, к, $^3J = 6.3$, CH_2NHAr); 5.95 (1H, уш. с, NHAr); 6.24 (1H, д, $^3J = 5.4$, H-5); 6.30 (1H, уш. с, NHAr); 6.54 (1H, д, $^3J = 5.2$, H-5'); 7.91 (1H, уш. с, H-6); 8.12 (1H, д, $^3J = 4.9$, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.22 (1C); 38.38 (2C); 105.31 (1C, уш. с); 110.09 (1C); 156.23 (1C, уш. с); 159.20 (1C); 161.34 (1C); 162.64 (1C); 163.68 (1C); 163.79 (1C).

В. Из 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 36 мг (0.5 ммоль) пропандиамина в присутствии 1.4 мл (20 ммоль) триэтиламина получают смесь изомеров **12a**, **13a** и **14a** в соотношении 2 : 1 : 3.5 с выходами в реакционной смеси 31, 15, 54% соответственно.

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с диоксидадиамином 2c. Из 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 74 мг (0.5 ммоль) диоксидадиамина **2c** в присутствии 680 мг (2 ммоль) карбоната цезия получают 32 мг смеси изомеров **12c** и **13c** в соотношении 1:1. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 25:1. Также получают 10 мг смеси изомеров **13c** и **14c** в соотношении 1:0.9. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 10 : 1. В результате получают 16 мг (11%) соединения **12c**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.57–3.68 (12H, м, CH_2O , CH_2N); 6.51 (2H, д, $^3J = 5.2$, H-5); 8.13 (2H, д, $^3J = 5.2$, H-6), 2NH протона однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.25 (2C); 69.89 (2C); 70.51 (2C); 109.78 (2C); 159.09 (2C); 161.30 (2C); 162.39 (2C).

Получают в сумме 21 мг (14%) соединения **13c**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.57–3.68 (12H, м, CH_2O , CH_2N); 6.22 (1H, д, $^3J = 5.6$, H-5); 6.54 (1H, д, $^3J = 5.1$, H-5'); 7.91 (1H, уш. с, H-6); 8.12 (1H, уш. с, H-6'), 2NH протона однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 40.88 (1C, уш. с); 41.10 (1C); 69.46 (2C); 70.16 (1C); 70.51 (1C); 104.32 (1C, уш. с); 109.98 (1C); 156.22 (1C, уш. с); 159.09 (1C); 161.30 (1C); 162.27 (1C); 162.39 (1C); 163.63 (1C).

Получают 5 мг (3%) соединения **14c**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.57–3.68 (12H, м, CH_2O , CH_2N); 6.21 (2H, д, $^3J = 5.3$, H-5); 7.91 (2H, уш.

с, Н-6), 2NH протона однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 40.83 (2С, уш. с); 69.07 (2С, уш. с); 70.14 (2С); 104.20 (2С, уш. с); 156.14 (2С, уш. с); 160.57 (2С); 163.58 (2С). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 372.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено: 373.09.

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с триоксадиамином 2d. Из 149 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорпиримидина, 110 мг (0.5 ммоль) триоксадиамина **2d** в присутствии 680 мг (2 ммоль) карбоната цезия получают 49 мг смеси изомеров **12d** и **13d** в соотношении 1:3. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 25:1. Также получают 56 мг смеси изомеров **13d** и **14d** в соотношении 1:2.5. Элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 10:1. В результате получают 12 мг (7%) соединения **12d**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (4H, кв, $^3J = 5.8$, CCH_2C); 3.48 (4H, к, $^3J = 5.6$, CH_2NHAr); 3.56 (4H, т, $^3J = 5.7$, NCCCH_2O); 3.57–3.62 (4H, м, CH_2O); 3.62–3.67 (4H, м, CH_2O); 5.85 (2H, уш. с, NHAr); 6.48 (2H, д, $^3J = 4.6$, Н-5); 8.07 (2H, д, $^3J = 4.6$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.98 (2С); 39.48 (2С); 69.48 (2С); 70.30 (2С); 70.50 (2С); 109.53 (2С); 158.96 (2С); 161.13 (2С); 162.37 (2С).

Получают в сумме 53 мг (28%) соединения **13d**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (4H, кв, $^3J = 5.8$, CCH_2C); 3.48 (4H, к, $^3J = 5.6$, CH_2NHAr); 3.56 (4H, т, $^3J = 5.7$, NCCCH_2O); 3.57–3.62 (4H, м, CH_2O); 3.62–3.67 (4H, м, CH_2O); 5.85 (1H, уш. с, NHAr); 6.13 (1H, уш. с, NHAr); 6.21 (1H, д, $^3J = 5.4$, Н-5); 6.47 (1H, д, $^3J = 4.6$, Н-5'); 7.92 (1H, уш. с, Н-6); 8.07 (1H, д, $^3J = 4.6$, Н-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.43 (1С, уш. с); 28.98 (1С); 39.48 (1С); 39.82 (1С); 69.52 (1С); 70.13 (1С); 70.26 (1С); 70.50 (2С); 70.60 (1С); 104.24 (1С, уш. с); 109.62 (1С); 155.68 (1С, уш. с); 158.96 (1С); 160.76 (1С); 161.13 (1С); 162.37 (1С); 163.67 (1С).

Получают 40 мг (21%) соединения **14d**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (4H, кв, $^3J = 5.7$, CCH_2C); 3.42 (4H, уш. с, CH_2NHAr); 3.51–3.60 (8H, м, CH_2O); 3.60–3.65 (4H, м, CH_2O); 6.20 (2H, уш. с, NHAr); 6.22 (2H, д, $^3J = 5.5$, Н-5); 7.91 (2H, уш. с, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.50 (2С); 39.61 (2С); 70.08 (2С); 70.40 (4С); 104.38 (2С, уш. с); 155.52 (2С, уш. с); 160.64 (2С); 163.67 (2С). Масс-спектр MALDI-TOF (дитранол), m/z : 444.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено: 445.15.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 06-03-32376.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. Detweiler, E. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 829 (1952).
2. D. Brown, L. Short, *J. Chem. Soc.*, 331 (1953).
3. T. Matsukawa, K. Shirakawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **71**, 933 (1951).
4. G. Sunagawa, T. Ichii, N. Yoshida, *Pharm. Bull.*, **3**, 109 (1955).
5. C. Overberger, I. Kogon, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1065 (1954).
6. T. Matsukawa, K. Shirakawa, H. Kawasaki, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **71**, 895 (1951).
7. S. Jaime-Figueroa, Y. Lui, J. Muchowski, D. Putman, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1313 (1998).
8. S. Narayan, T. Seelhammer, R. Gawley, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 757 (2004).
9. Y. Cherng, *Tetrahedron*, **58**, 887 (2002).
10. K. Matsumoto, H. Minatogawa, M. Munakata, M. Toda, H. Tsukube, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3923 (1990).
11. C. Willoughby, K. Rosauer, J. Hale, R. Budhu, S. Mills, K. Chapman, M. MacCoss, L. Malkowitz, M. Springer, S. Gould, J. DeMartino, S. Siciliano, M. Cascieri, A. Carella, G. Carver, K. Holmes, W. Schleif, R. Danzeisen, D. Hazuda,

- J. Kessler, J. Lineberger, M. Miller, E. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 427 (2003).
12. M. Sanner, T. Chappie, A. Dunaiskis, A. Fliri, K. Desai, S. Zorn, E. Jackson, C. Lohson, J. Morrone, P. Seymour, M. Majchrzak, W. Faraci, J. Collins, D. Duignan, C. Prete, J. Lee, A. Trozzi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 725 (1998).
 13. S. Marchais, B. Nowicki, H. Wikstrom, L. Brennum, C. Halldin, V. Pike, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 695 (2001).
 14. S. Ulhaq, E. Chinje, M. Naylor, M. Jaffar, I. Stratford, M. Threadgill, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1787 (1999).
 15. K. Yoshida, M. Taguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 919 (1992).
 16. G. Luo, L. Chen, G. Poindexter, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5739 (2002).
 17. K. Howard, H. Stewart, E. Conroy, J. Denton, *J. Org. Chem.*, **18**, 1484 (1953).
 18. A. Nakazato, T. Kumagai, T. Okubo, H. Tanaka, S. Chaki, S. Okuyama, K. Tomisawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1183 (2000).
 19. D. Luthin, Y. Hong, E. Tompkins, K. Anderes, G. Paderes, E. Kraynov, M. Castro, K. Nared-Hood, R. Castillo, M. Gregory, H. Vazir, J. May, M. Anderson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3635 (2002).
 20. I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, A. D. Averin, F. Denat, R. Guilard, *Eur. J. Org. Chem.*, 261 (2005).
 21. I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, A. D. Averin, F. Denat, R. Guilard, *Eur. J. Org. Chem.*, 281 (2005).
 22. A. D. Averin, O. A. Ulanovskaya, I. A. Fedotenko, A. A. Borisenko, M. V. Serebryakova, I. P. Beletskaya, *Helv. Chim. Acta*, **88**, 1983 (2005).
 23. A. D. Averin, O. A. Ulanovskaya, N. A. Pleshkova, A. A. Borisenko, I. P. Beletskaya, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **72**, 785 (2007).
 24. A. D. Averin, A. V. Shukhaev, S. L. Golub, A. K. Buryak, I. P. Beletskaya, *Synthesis*, 2995 (2007).
 25. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **65**, 1144 (2000).
 26. T. Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, J. J. Bonnet, J. A. Ibers, *J. Organomet. Chem.*, **65**, 253 (1974).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: averin@org.chem.msu.ru

Поступило 30.05.2008