

© Коллектив авторов, 2008

С. И. Завьялов, А. Г. Завозин, Г. И. Ежова, Н. Е. Кравченко,  
Л. Б. Куликова, О. В. ДорофееваКРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ. РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ МЕТОД  
СИНТЕЗА 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПТЕРИДИНОВ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

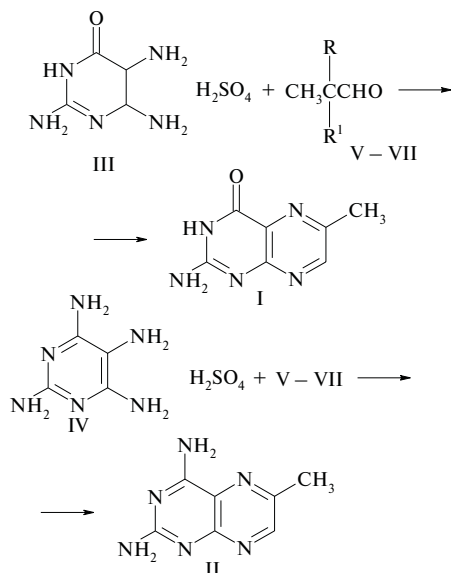
Впервые проведена циклоконденсация 5,6-диаминопиримидинов с 2-бензамидопропаналем или 2,2-дигалогенпропанальми, в результате чего с высокой степенью селективности получены замещенные 6-метилптеридины.

К наиболее важным и простым представителям 6-метилптеридинов относятся 2-амино-6-метил-4-оксо-3Н-птеридин (6-метилптерин) (I) и 2,4-диамино-6-метилптеридин (II), которые являются ключевыми полупродуктами для получения фолиевой кислоты (витамина В<sub>9</sub>) [1–4] и ее структурного аналога — противоопухолевого препарата метотрексата [5, 6].

Классический синтетический подход к построению птеридиновой системы (птеридинов) включает реакцию циклоконденсации 5,6-диаминопиримидинов с различными α-монозамещенными, α,α-дизамещенными карбонильными соединениями или 1,2-дикарбонильными соединениями [7, 8].

Однако использование карбонильных соединений несимметричного строения обычно приводит к смесям 6- и 7-замещенных птеридинов, что существенно усложняет выделение и очистку целевых продуктов.

С целью поиска более эффективных методов синтеза 6-метилптеридинов I, II нами впервые проведена конденсация 5,6-диаминопиримидинов (III, IV) с 2-бензамидопропаналем (V) или 2,2-дигалогенпропанальми (VI, VII).



R = H(V), Br(VI), Cl(VII)  
R<sup>1</sup> = NHCOPh(V), Br(VI), Cl(VII)

В результате проведенных исследований показано, что при взаимодействии аминопиримидинов III, IV с 2-бензамидопропаналем V в водной среде в присутствии ДМФА и триэтиламина (VIII) с высокой степенью селективности (>95%), но с умеренными выходами 40–60% образуются искомые 6-метилптеридины I и II.

Более гладко, как оказалось, протекает реакция аминопиримидинов III и IV с 2,2-дибром- и 2,2-дихлорпропанальми VI, VII при нагревании в водной среде в присутствии Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Однако в некоторых случаях наблюдали образование незначительного количества нежелательных примесей 7-метилптеридинов. Обработка продуктов реакции горячим ДМСО позволяет полностью освободиться от изомерного балласта.

Отсутствие примеси изомерных продуктов подтверждено с помощью ПМР-спектроскопии, поскольку наличие химического сдвига протонов в положении С<sup>7</sup> птеридиновой системы является решающим фактором для определения состава изомерной смеси.

## Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты в ДМСО-d<sub>6</sub> на приборе Bruker AM-300. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на силуфоле UV-254 (i-PrOH–NH<sub>4</sub>OH–H<sub>2</sub>O, 7:1:2; обнаружение флуоресцирующих пятен в УФ-свете).

**6-Метилптерин (I).** А. Смесь 2,39 г (10 ммоль) сульфата III, 3,54 г (20 ммоль) 2-бензамидопропанала V [9], 10 мл (VIII) и 10 мл ДМФА в 100 мл воды перемешивают 100 ч при ~20 °С, затем нагревают до 80 °С и нейтрализуют уксусной кислотой до pH 6–7, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат при 100 °С. Получают 1,13 г (64%) I, т. разл. >300 °С, R<sub>f</sub> 0,47. Спектр ПМР, δ, м.д.: 2,77 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 8,52 (с, 1H, C<sup>7</sup>).

**В.** Смесь 4,32 г (20 ммоль) 2,2-дибромпропанала VI [10] и 1,90 г (10 ммоль) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 100 мл воды перемешивают 30 мин, добавляют 2,39 г (10 ммоль) сульфата III и нагревают при перемешивании 5 ч при 80 °С (здесь и далее температура бани), охлаждают до 20 °С,

добавляют раствор 1 М NaOH до pH 7, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат при 100 °С. Получают 1,50 г (85 %) I, который имеет те же физико-химические характеристики, что и образец, полученный по методу А.

Аналогично, при использовании 2,2-дихлорпропаналя VII [11] получают I с выходом 80 %.

**2,4-Диамино-6-метилптеридин (II). А.** Смесь 2,38 г (10 ммоль) сульфата IV, 3,54 г (20 ммоль) 2-бензамидопропаналя V, 10 мл VIII и 10 мл ДМФА в 100 мл воды перемешивают 100 ч при ~20 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат при 100 °С. Получают 0,67 г (38 %) II, т. разл. >300 °С,  $R_f$  0,65. Спектр ПМР,  $\delta$ , м.д.: 2,56 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 8,55 (с, 1H, C7).

**В.** Смесь 4,32 г (20 ммоль) 2,2-дихлорпропаналя VI и 1,90 г (10 ммоль) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 100 мл воды перемешивают 30 мин, добавляют 2,38 г (10 ммоль) сульфата IV и нагревают при перемешивании 5 ч при 80 °С, поддерживая pH среды в пределах 3,5–5 добавлением раствора 1 М NaOH, охлаждают до 20 °С, добавляют раствор 1 М NaOH до pH 7, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и сушат при 100 °С. Получают 1,46 г (83 %) II, который имеет те же физико-химические характеристики, что и образец, полученный по методу А.

Аналогично, при использовании 2,2-дихлорпропаналя VII получают II с выходом 75 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Березовский, *Химия витаминов*, Пищепромиздат, Москва (1973), с. 463.
2. J. Bieri, and M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta*, **56**(8), 2905–2911 (1973).
3. E. C. Roberts, Y. F. Shealy, *J. Med. Chem.*, **16**(6), 697–699 (1973).
4. E. Khalifa, P. K. Sengupta, J. Bieri, and M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta*, **59**(1), 242–247 (1976).
5. E. Catalucci, Патент ФРГ 2741383 (1979); Chem. Abstr., 90(25), 204152u (1979).
6. D. C. Suster, G. Ciestea, A. Dumitrescu, et al., *Revue Roumaine de Chimie*, **22**(8), 1195–1207 (1977).
7. W. Pfeleiderer in “Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, A. R. Katritzky, C. W. Rees (eds), vol. 3, Part 2B, Pergamon Press, Oxford (1984), pp. 263–327.
8. S. Taghavi-Moghadam and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Let.*, **38**(39), 6835–6836 (1997).
9. С. И. Завьялов, А. Г. Завозин, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 12, 2834–2835 (1979).
10. М. Н. Шукина, *Ж. общ. химии*, **18**(9), 1653–1662 (1948).
11. F. Bellesia, Laurent De Buyck, F. Ghelfi, et al., *Synthesis*, № 14, 2173–2178 (2003).

Поступила 11.07.06

## BRIEF COMMUNICATION: A REGIOSELECTIVE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 4-SUBSTITUTED 2-AMINO-6-METHYLPTERIDINES

S. I. Zav'yalov, A. G. Zavozin, G. I. Ezhova, N. E. Kravchenko, L. B. Kulikova, and O. V. Dorofeeva

Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Cyclocondensation of 5,6-diaminopyrimidines with 2-benzoamidopropanal or 2,2-dihalopropanals has been performed for the first time. This reactions leads with high selectivity to the formation of substituted 6-methylpteridines.