

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

II. НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРО[2,3-d]ПИРИМИДИНА

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯ, А. С. ГАПОЯН, В. Э. ХАЧАТРЯН,
 В. С. МИРЗОЯН, Ж. С. МАНУКЯН и С. А. ПАПОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

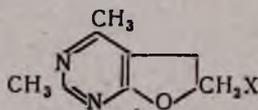
Поступило 7 XII 1979

Разработан удобный метод синтеза 2,4-диметил-6-бромметил-5,6-дигидрофуро[2,3-d]пириимидина бромированием соответствующего 5-аллилпириимидина. Изучены некоторые реакции нуклеофильного замещения атома брома в вышеуказанном соединении. Исследованы ПМР и масс-спектры, токсичность и противоопухолевая активность синтезированных соединений.

Табл. 2, библи. ссылок 10.

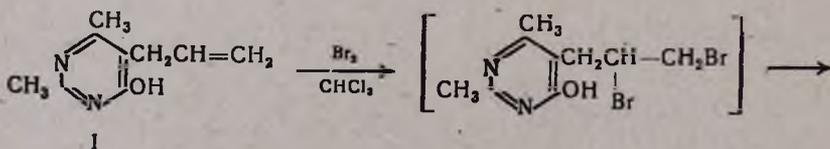
Фуоропириимидины привлекают внимание исследователей как возможные лекарственные препараты с широким спектром фармакологического действия (противоопухолевое, гипотензивное, антигистаминное, диуретическое и др.) [1—5]. Однако известные методы их синтеза многостадийны, основаны на использовании труднодоступных веществ [6, 7].

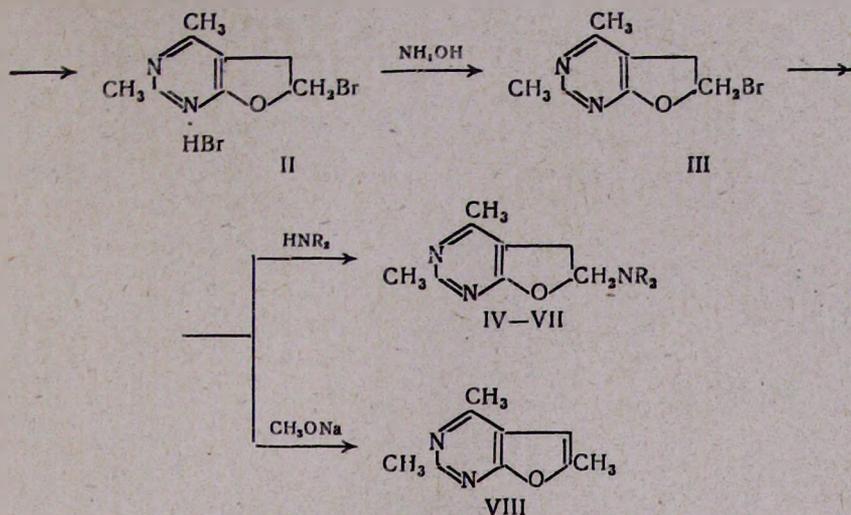
В настоящей работе разработан удобный метод синтеза и исследована канцеролитическая активность ранее неизвестных производных 5,6-дигидрофуро[2,3-d] пириимидина общей формулы



где X = Br, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, N(CH₂)₅, 

Синтез осуществлен по схеме





IV. $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, V. $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, VI. $\text{NR}_2 = 1$ -пиперидил,
VII. $\text{NR}_2 = 4$ -морфолил,

Исходный 2,6-диметил-4-окси-5-аллилпиримидин получен по описанному в литературе [8] методу—конденсацией ацетамидина с этиловым эфиром аллилацетосульфусной кислоты с некоторыми изменениями в деталях.

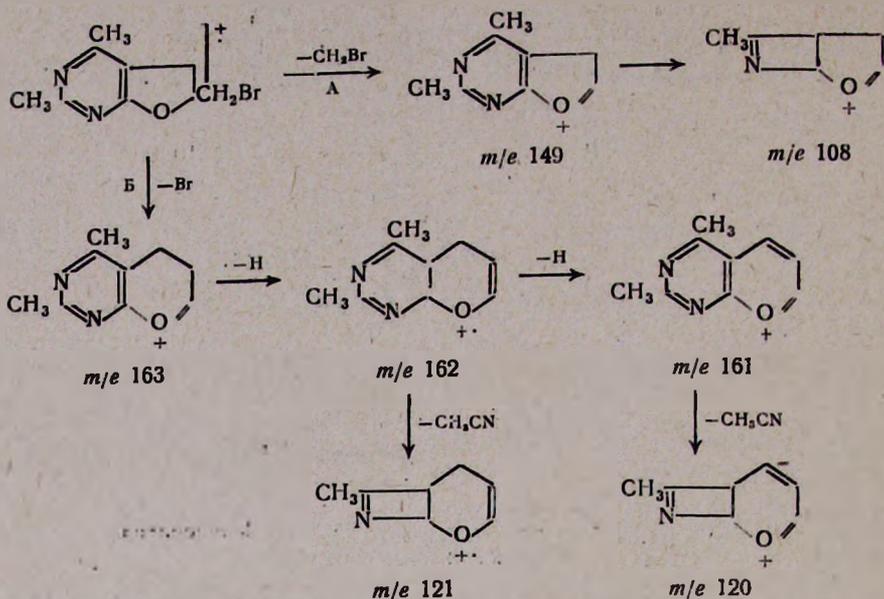
Бромирование 5-аллилпиримидина приводит к образованию гидробромиды 2,4-диметил-5,6-дигидро-6-бромметилфуро[2,3-d]пиримидина, т. е. за присоединением молекулы брома следует отщепление бромистого водорода с замыканием пятичленного дигидрофуранового цикла. Аналогичная реакция известна для 1-аллил-2-меркаптопиримидинов, образующих при действии галогена соответствующие галогенометил [1,2-а]-тиазолопиримидины [9—11]. Подобная реакция осуществлена и для 3-аллил-4-окси(тио)хинальдинов [12—14].

Подтверждение структуры III следует из рассмотрения его масс-спектра. Для спектра III характерно наличие молекулярного иона, который распадается по двум основным направлениям А и Б согласно схеме (см. схему на стр. 1022).

Пик иона с m/e 149 $(\text{M}-\text{CH}_2\text{Br})^+$ является доказательством в пользу замыкания пятичленного цикла, т. к. образование шестичленного цикла (дигидропиранопиримидина) должно было бы исключить путь А в масс-спектре III.

Нами изучены некоторые реакции III с нуклеофилами, в частности, с алифатическими и гетероциклическими аминами, а также с метилатом натрия.

Реакция с аминами протекает гладко с образованием продуктов замещения—соответствующих аминопроизводных IV—VII, при действии же метилата натрия происходит отщепление бромистого водорода и образуется 2,4,6-триметилфуро[2,3-d]пиримидин (VIII), идентичный описанному в [15].



Чистота и индивидуальность I—VII установлена методом ТСХ на билуфоле UV-254; строение подтверждено данными ПМР и масс-спектров. Физико-химические константы приведены в табл. 1.

Токсичность и противоопухолевая активность (саркома-45) синтезированных соединений исследована по описанному в литературе [16] методу. Как видно из табл. 2, наименее токсичным является 6-бромметилпроизводное (III). При замене атома брома аминогруппой токсичность значительно повышается.

Вышеуказанные соединения в использованных нами дозах на крысином штамме саркома-45 противоопухолевой активностью не обладают.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Вариан Т-60» с рабочей частотой 60 МГц (7% растворы в CCl_4 , CDCl_3), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник.

2,4-Диметил-5-аллил-6-оксипиридин (I). К этилату натрия, приготовленному из 300 мл абс. этанола и 13,8 г (0,6 г-ат) натрия, добавляют при перемешивании 51 г (0,3 моля) аллилацетоуксусного эфира и 28,4 г (0,3 моля) гидрохлорида ацетамидина. Смесь кипятят 8—10 час., затем отгоняют растворитель, остаток растворяют в минимальном количестве воды и подкисляют соляной кислотой до pH 6—7. Осадок фильтруют, промывают эфиром и сушат. Выход 46,5 г (93,1%), т. пл. 140—141° (из бензола).

2,4-Диметил-6-бромметил-5,6-дигидрофуро[2,3-d]пиридин (III). К раствору 9,8 г (0,06 моля) I в 30 мл хлороформа при охлаждении ледя-

ной водой прикапывают 9,6 г (0,06 моля) брома, растворенного в 30 мл хлороформа. Смесь оставляют на 3—4 часа, после чего отгоняют растворитель и остаток кипятят в 30 мл этилового спирта. Выпавшие после охлаждения кристаллы гидробромида II фильтруют и сушат. Перекристаллизация из этанола (табл. 1).

Таблица 1

Производные фуру[2,3-d]пиримидинов (III—VII)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	С, %		Н, %		N, %		Т. пл. йодметилата, °С
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
III	61	78—79	0,58	48,23	47,74	4,40	4,52	11,20	11,52	208—209*
IV	68	74—75	0,75	64,28	64,05	8,00	7,80	20,08	20,37	204—205
V	65	164—165**	0,61	65,60	66,38	8,90	8,94	19,30	19,87	206—207
VI	59	75—76	0,79	68,10	68,01	8,71	8,50	17,28	17,00	172—173
VII	60	182—183**	0,81	62,67	62,65	7,63	7,63	17,08	16,86	147—148

* Т. пл. гидробромида.

** Т. кип. при 1 мм рт. ст.

К 11 г (0,033 моля) II, растворенного в 100 мл воды, добавляют 20% водный аммиак до слабощелочной реакции, затем экстрагируют бензолом, бензольный экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток кристаллизуют гексаном. Перекристаллизация из этанола (табл. 1).

Таблица 2

Сводные данные о токсичности и противоопухолевой активности (саркома-45) йодметилатов 2,4-диметил-6-метилзамещенных-5,6-дигидрофуру[2,3-d]пиримидинов

Соединение	Острая токсичность для мышей			Противоопухолевая активность				
	доза, мг/кг			доза, мг/кг	средний вес опухолей, г M ± m	% тор-мож.	Кр, %	а
	ЛД ₁₀₀	ЛД ₅₀	МПД					
III*	720	624	560	36	6,1 ± 1,32	22,8	+4,5	0,95
IV	640	444	280	32	6,2 ± 1,09	21,5	-3,2	0,95
Контроль					7,9 ± 1,06			
V	320	248	160	16	6,2 ± 1,43	10,0	+1,9	0,95
VI	240	128	36	12	6,9 ± 1,32	0	-1,9	0,95
Контроль					6,9 ± 1,23			

* Исследован в виде гидробромида.

2,4-Диметил-6-дизамещенные аминометил-5,6-дигидрофуру[2,3-d]-пиримидины (IV—VII). В стальной автоклав емкостью 100 мл поме-

шают 0,01 моля III и 0,05 моля соответствующего амина в 30 мл бензола. Смесь нагревают при 120° 8—10 час., затем фильтруют и от фильтра отгоняют бензол. К остатку добавляют 30 мл гексана и кипятят 1—2 часа, декантируют в горячем виде, отгоняют 2—3 растворителя, охлаждают и фильтруют выпавшие кристаллы. Перекристаллизация из гексана (табл. 1).

2,4,6-Триметилфуоро[2,3-d]пиримидин (VIII). К раствору 2,43 г (0,01 моля) III в метаноле добавляют метилат натрия, приготовленный из 0,23 г (0,01 г-ат) натрия и 40 мл абс. метанола. Смесь кипятят 3—4 часа, затем отгоняют растворитель, остаток растворяют в воде и экстрагируют бензолом. После отгонки растворителя остаток кристаллизуют гексаном. Выход 1 г (67%), т. пл. 92—93° [15].

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LI. ՀՈՒՐՈՎ(2,3-d)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ՈՐՈՇ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՆՈՐ ՄԵԹՈԴԸ ԵՎ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ռ. Դ. ՄԵԼԻՔ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Հ. Ա. ԳԱՊՈՅԱՆ, Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,
Վ. Ս. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ժ. Ա. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ և Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ

Մշակվել է 2,4-դիմեթիլ-6-բրոմմեթիլ-5,6-դիհիդրոֆուրո(2,3-d)պիրիմիդինի սինթեզի հարմար խղանակ համապատասխան 5-ալիլպիրիմիդինի բրոմացումով: Ուսումնասիրված են նրա մեջ պարունակվող բրոմի ատոմի նուկլեոֆիլ տեղակալման մի քանի ռեակցիաներ: Հետազոտված են սինթեզված միացությունների ՊՄՌ և մասս-սպեկտրները, թոքազոտությունը և հակառուցքային ակտիվությունը:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

LI. A NEW METHOD OF THE SYNTHESIS OF SOME FUORO[2,3-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR ANTITUMOR ACTIVITY

R. G. MELIK-OGANJANIAN, A. S. GAPOYAN, V. E. KHACHATRIAN,
V. S. MIRZOYAN, G. S. MANUKIAN and S. A. PAPOYAN

A convenient method for the synthesis of 2,4-dimethyl-5,6-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidine has been elaborated by the bromination of the corresponding 5-allylpyrimidine.

Some nucleophilic substitution reaction of the bromine atom have been investigated. PMR, mass spectra, and the antitumor activity of the obtained compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. Svab, Z. Budesinsky, J. Vavrika, Coll. Czech. Chem. Commun., 32, 1582 (1967).
2. E. Comprigne, R. L. Ellis, J. Het. Chem., 7, 43 (1970).

3. Япон. пат. 81894; [С. А., 80, 48031 (1974)].
4. Пат. СССР 122197, [С. А., 68, 105228п (1968)].
5. *E. E. Smlssman, R. A. Robinson, A. G. B. Matuszak*, J. Org. Chem., 35, 3823. (1970).
6. *K. Gewald*, Chem. Ber., 99, 1002 (1966).
7. *F. Santer, W. Deinhammer*, Monatsch. Chem., 104, 1593 (1973).
8. *V. Hach*, Chem. Listy, 45, 459 (1951).
9. *T. Ajello, A. Miraqlia*, Gazz. Chim. Ital., 78, 921 (1948).
10. *И. В. Смоланка, А. А. Добош, С. М. Хрунак*, ХГС, 1973. 1289.
11. *F. Sauter, W. Deinhammer, K. Danksagmueller*, Monatsch. Chem., 105, 863 (1974).
12. Авт. свид. СССР, № 493115 (1975).
13. *Л. В. Гюльбудагян, Ван Нгок Хыонг, В. Л. Дургарян*, Арм. хим. ж., 31, 254 (1978).
14. Авт. свид. СССР, № 725431 (1979).
15. *E. Bisagni, G. P. Marquet, G. Louisfert*, Bull. Soc. Chim. France, 31, 803 (1969).
16. *В. А. Чернов*, в книге «Методы экспериментальной химиотерапии», М., 1971, стр. 357.