

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АМИДОВ ПИРИМИДИНОВОГО ФРАГМЕНТА ПРИРОДНОГО АНТИБИОТИКА СПАРСОМИЦИНА

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ, С. А. ФАГРАДЯН, В. С. МИРЗОЯН,
К. С. ЛУСАРАЯН и Г. М. СТЕПАНЯН

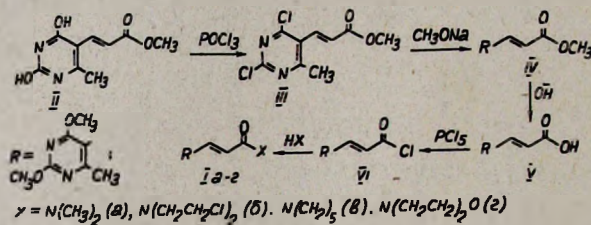
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзоян
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 21 I 1987

Разработана схема синтеза некоторых амидов 2,4-диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты. Изучен гидролиз 2,4-диметоксигрупп амидов. Исследованы ПМР и масс-спектры, биологические свойства синтезированных соединений.

Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

В продолжение исследований в ряду пиримидиновых антиметаболитов [1—5] в настоящей работе разработана схема синтеза амидов (псевдоспарсомицинов) 2,4-диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты I а-г.



Чистота и индивидуальность синтезированных соединений проверены ТСХ и данными элементного анализа.

Строение соединений I а-г и II—VI подтверждено данными ПМР (табл. 1) и масс-спектрометрии.

В масс-спектрах соединений I а-г пики молекулярных ионов имеют среднюю интенсивность. Самый интенсивный пик с m/z 207 образуется при элиминировании радикала X из молекулярных ионов. Следующим по интенсивности пиком является ион с m/z 179, образующийся выбросом CO из иона с m/z 207. Два других интенсивных пика в масс-спектрах обусловлены фрагментами, возникающими путем элиминирования из молекулярных ионов CH_3 и OCH_3 групп. Кроме вышеуказанных, в спектрах I а-г наблюдаются аминные фрагменты и фрагменты образующихся в результате распада амидных групп.

Молекулярные массы соединения II—VI, определенные масс-спектрометрически, соответствуют расчетным, и характер распада в основном аналогичен распаду соединений I а-г.

Токсичность и противоопухолевую активность соединений III, IV, Ia, Ib изучали по методике [6]. Установлено, что абсолютная смер-

тельная доза (ЛД₁₀₀) соединения III составляет 250 мг/кг. Остальные вещества относительно малотоксичны (ЛД₁₀₀=700—1000 мг/кг). Испытанные соединения проявляют слабую активность в отношении сарком 45, 180 и карциносаркомы Уокера, угнетая рост опухолей на 30—45%.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian T-60» (США), масс-спектры—на МХ-1303 с прямым вводом образцов в ионный источник, при энергии ионизации 30 эВ и температуре на 30—40° ниже температуры плавления исследуемых веществ.

Хроматографирование проведено на пластинках «Silufol UV-254».

Метиловый эфир 2,4-диокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты (II). Смесь 39,2 г (0,2 моля) 2,4-диокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты [7], 400 мл метанола и 4 мл конц. серной кислоты кипятят 20 ч. Фильтруют, осадок промывают метанолом и сушат. Выход 37,8 г (90%), т. пл. >300°, R_f 0,72 (бензол-ацетон, 1:3). Найдено %: С 51,30; Н 4,45; N 13,04. C₉H₁₀N₂O₄. Вычислено %: С 51,42; Н 4,79; N 13,32. M⁺ 210.

Метиловый эфир 2,4-дихлор-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты (III). Смесь 21,0 г (0,1 моля) метилового эфира II, 250 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 50 мл диэтиланилина нагревают на водяной бане 9—10 ч. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, доводя объем до 80 мл. Остаток выливают на 300 г колотого льда и экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт сушат над сернокислым магнием, бензол отгоняют, выпавшие кристаллы промывают гексаном и сушат. Выход 18,5 г (75%), т. пл. 73—74° (из гексана). R_f 0,64 (гексан-эфир 1:1). Найдено %: С 43,45; Н 3,11; N 10,98; Cl 29,20. C₇H₃Cl₂N₂O₂. Вычислено %: С 43,75; Н 3,26; N 11,33; Cl 28,69. M⁺ 246.

Метиловый эфир 2,4-диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты (IV). К метанольному раствору метилата натрия, приготовленному из 50 мл метанола и 0,46 г (0,02 г-ат) натрия, добавляют 2,47 г (0,01 моля) метилового эфира III. Смесь кипятят 2 ч. Отгоняют досуха метанол, к остатку добавляют 20 мл воды и экстрагируют хлороформом. После высушивания над сернокислым магнием отгоняют хлороформ, выпавшие кристаллы промывают эфиром, фильтруют и сушат. Выход 2,14 г (90%), т. пл. 111—112°, R_f 0,69 (эфир-петр. эфир 10:1). Найдено %: С 55,51; Н 5,88; N 11,60. C₁₁H₁₄N₂O₄. Вычислено %: С 55,45; Н 5,92; N 11,76. M⁺ 238.

2,4-Диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловая кислота (V). Смесь 2,38 г (0,01 моля) метилового эфира IV, 10 мл 2N раствора гидроокиси натрия и 25 мл метанола нагревают 1 ч. Отгоняют метанол, к остатку добавляют 50 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до рН 5 и экстрагируют хлороформом. После высушивания над сернокислым натрием отгоняют хлороформ, выпавшие кристаллы промывают гексаном, фильтруют и сушат. Выход 2,1 г (94%), т. пл. 184—85°, R_f 0,57 (эфир-петр. эфир 10:1). Найдено %: С 53,70; Н 5,49; N 12,08. C₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено %: С 53,57; Н 5,39; N 12,49. M⁺ 224.

Данные химических сдвигов протонов в ПМР спектрах соединений Ia-г, II-VII

Соедине- ние	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-CH ₃	CH=CH	NH	COX
Ia	4,03 (с)	3,93 (с)	2,52 (с)	7,02 (д) 7,67 (д) γ=14 гц	—	N(CH ₃) ₂ 3,1 (с)
Iб	4,00 (с)	3,90 (с)	2,50 (с)	6,95 (д) 7,61 (д) γ=14 гц	—	N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ 3,67 (м)
Iв	4,03 (с)	3,97 (с)	2,53 (с)	7,05 (д) 7,67 (д) γ=14 гц	—	N(CH ₃) ₅ 3,6 (уш. с) 1,67 (уш. с)
Iг	4,03 (с)	3,93 (с)	2,53 (с)	6,96 (д) 7,70 (д) γ=14 гц	—	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O 3,63 (с)
II	—	—	2,27 (с)	6,87 (д) 7,40 (д) γ=16 гц	11,3 (уш. горб.)	OCH ₃ 3,63 (с)
III	—	—	2,60 (с)	6,27 (д) 7,53 (д) γ=16 гц	—	OCH ₃ 3,75 (с)
IV	4,00 (с)	3,90 (с)	2,50 (с)	6,38 (д) 7,55 (д) γ=16 гц	—	OCH ₃ 3,67 (с)
V	4,06 (с)	4,00 (с)	2,56 (с)	6,68 (д) 7,90 (д) γ=16 гц	—	OH 10,88 (уш. с.)
VI	4,03 (с)	3,96 (с)	2,54 (с)	6,77 (д) 7,84 (д) γ=16 гц	—	—

Хлорангидрид 2,4-диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты (VI). 1,1 г (0,005 моля) V растворяют в 200 мл сухого бензола и добавляют 1,0 г (0,05 моля) пятихлористого фосфора. Смесь кипятят 1 ч. Отгоняют бензол, добавляют 200 мл петр. эфира, кипятят 30 мин. Петролейный эфир декантируют, охлаждают до -20°, выпавшие кристаллы фильтруют, сушат. Выход 0,9 г (74%), т. пл. 84—85°. Найдено %: С 49,89; Н 4,73; N 11,64; Cl 14,30. C₁₀H₁₁ClN₂O₃. Вычислено %: С 49,63; Н 4,57; N 11,57; Cl 14,64. M⁺ 242.

Амиды 2,4-диметокси-6-метилпиримидил-5-акриловой кислоты I а-г. К 0,005 моля хлорангидрида VI в 30 мл сухого бензола прикапывают 20 мл бензольного раствора 0,01 моля соответствующего амина. Смесь кипятят 2—3 ч, охлаждают, отфильтровывают, фильтрат промывают водой (2×20 мл), 20 мл 3% раствора углекислого натрия. После высушивания над сернистым натрием отгоняют бензол, выпавшие кристаллы промывают эфиром и сушат (табл. 2).

Амиды Ia-г

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %				Вычислено, %			
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Ia	60,3	101	0,29	57,10	7,19	16,60	—	56,95	6,81	16,72	—
Iб	60,8	124—125	0,50	48,99	6,00	11,70	19,82	48,28	5,49	12,06	20,36
Iв	70,1	94	0,47	61,89	7,50	14,04	—	61,91	7,27	14,43	—
Iг	62,0	112	0,33	56,98	6,10	13,90	—	57,32	6,53	14,34	—

Система бензол—ацетон, 3:2.

ԲՆԱԿԱՆ ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿ ՍՊԱՐՍՈՄԻՑԻՆԻ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Ս. Հ. ՖԱՀՐԱԴԻԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐԶՅԱՆ,
Կ. Ս. ԼՈՒՍԱՐԱՐԻԱՆ և Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Մշակված է 2,4-դիմեթօքսի-6-մեթիլպիրիմիդիլ-5-ակրիլաթթվի մի շարք ամիդների սինթեզի սխեմա: Ուսումնասիրված է ամիդների 2,4-դիմեթօքսի-ամբերի հիդրոլիզը: Հետազոտված են սինթեզված միացությունների ՊՄՌ-և մասս-սպեկտրները, կենսաբանական հատկությունները:

SYNTHESIS OF SOME AMIDES OF PYRIMIDINE—FRAGMENT OF
NATURAL ANTIBIOTIC SPARSOMYCIN

R. G. MELIK-CHANJANIAN, S. H. FAHRADIAN, V. S. MIRZJYAN,
K. S. LUSARARIAN and H. M. STEPANIAN

A scheme of synthesis of some amides of 2,4-dimethoxy-6-methylpyrimidyl-5-acrylic acids has been elaborated. The hydrolysis of 2,4-dimethoxy-groups of amides has been studied. H-NMR-, mass-spectra as well as biological properties of the synthesised compounds have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Արոյն Ա. Ա., Կալժրիկյան Մ. Ա., Մելիկ-Օգանձյան Ք. Գ. — Արմ. քիմ. ժ., 1967, տ. 20, № 1, с. 61.
Արոյն Ա. Ա., Մելիկ-Օգանձյան Ք. Գ., Գարիբձյան Բ. Դ., Տեփանյան Գ. Մ. — Արմ. քիմ. ժ., 1968, տ. 21, № 10, с. 868.
Արոյն Ա. Ա., Մելիկ-Օգանձյան Ք. Գ. — Արմ. քիմ. ժ., 1967, տ. 20, № 4, с. 314.
Կալժրիկյան Մ. Ա., Խեոյան Ա. Յ., Գարիբձյան Բ. Դ., Տեփանյան Գ. Մ. — Արմ. քիմ. ժ., 1981, տ. 34, № 4, с. 318.
Մելիկ Օգանձյան Ք. Գ., Դանաջյան Դ. Դ., Փաֆրադյան Տ. Ա., Միրզյան Վ. Տ., Օհի-կյան Վ. Մ., Ալեքսանդրյան Լ. Դ., Ագաբեկյան Ք. Վ., Ասլանյան Լ. Դ., Սարգսյան Տ. Ա. — Խիմ-ֆարմ. ժ., 1983, տ. 17, № 3, с. 299.
Շերնով Վ. Ա. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
Wiley P. F., Mackeller F. A. — J. Org. Chem., 1976, v. 41, № 10, p. 1858.