

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 52, №1-2, 1999 Химический журнал Армении

УДК 547.853.3 + 722.1

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ
СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФУРО(2,3-d)ПИРИМИДИНОВ

В. Э. ХАЧАТРЯН, С. Г. ИСРАЕЛЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН,
Б. Т. ГАРИБДЖАНИЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯН

Институт тонкой органической химии им. А.А.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 2 V 1996

Из 5-аллил-6-гидроксипиримидина синтезирован 6-бромметил-4-метил-2-фенил-5,6-дигидрофуоро(2,3-d)пиримидин, превращенный в 6-тиоцианометил- и 6-метилпроизводные. Реакцией 2-замещенных-4,6-диметилфуоро(2,3-d)пиримидинов с *n*-нитробензальдегидом или хлоральгидратом получены соответствующие 4-(2-*n*-нитрофенил)винил- и 4-(2-карбоксивинил)пиримидины. Изучены противоопухолевые свойства синтезированных соединений.

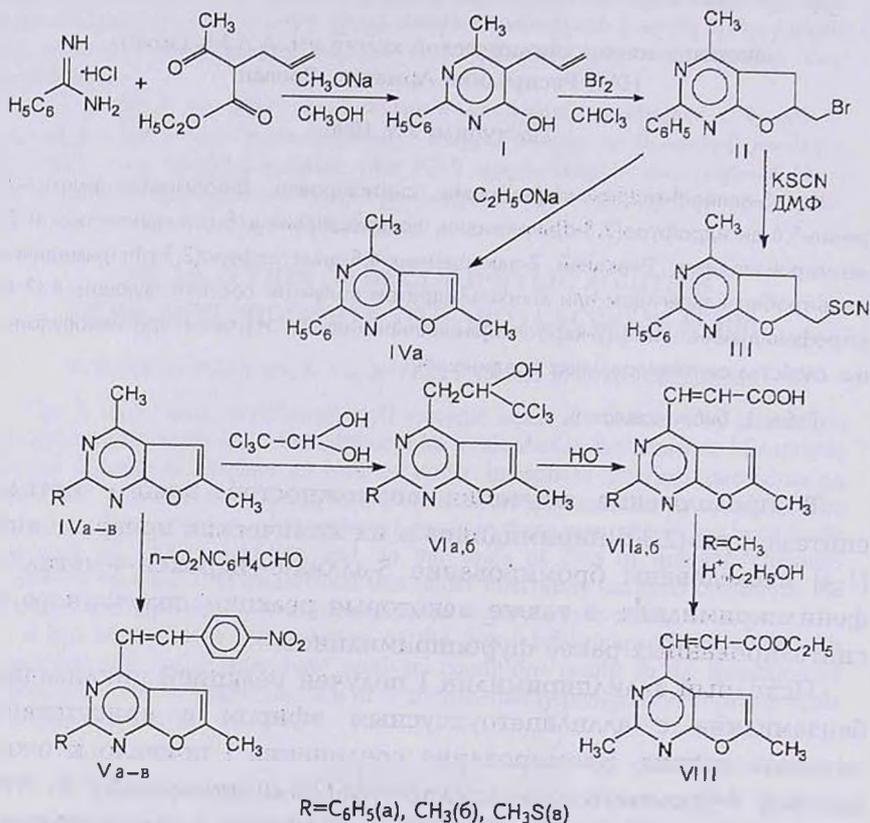
Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

В продолжение изучения возможностей нового метода синтеза фуоро(2,3-d)пиримидинов и их химических превращений [1-4] исследованы бромирование 5-аллил-6-гидрокси-4-метил-2-фенилпиримидина, а также некоторые реакции полученного и синтезированных ранее фуоропиримидинов.

Исходный аллилпиримидин I получен реакцией циклизации бензамидина с аллилацетоуксусным эфиром в присутствии метилата натрия. Бромирование соединения I привело к ожидаемому 6-бромметил-5,6-дигидрофуоро(2,3-d)пиримидину II, что подтверждено с помощью ПМР спектроскопии, а также превращением соединения II в 6-метилфуоропиримидин IVa. Действием

тиоцианата калия на соединение II получен 6-тиоцианометил-5,6-дигидрофуро(2,3-d)пиримидин III.

Изучено взаимодействие соединения IVa, а также полученных ранее аналогичным методом 2-метил-(IVб) и 2-метилтио-(IVв) 4,6-диметилфуро(2,3-d)пиримидинов [1,4] с *l*-нитробензальдегидом и хлоральгидратом. В обоих случаях, согласно данным ПМР спектров, реакция протекает за счет метильной группы у С4 пиримидинового ядра, что согласуется с результатами, полученными ранее [2,3]. В результате синтезированы соответствующие 4-(2'-*l*-нитрофенил)винил-, Va-в, и 4-(3',3',3'-трихлор-2'-гидроксипропил)фуро(2,3-d)пиримидины VIa,б. Соединения VIa,б под действием основания превращены в пиримидил-4-акриловые кислоты VIIa,б. Из VIIб получен соответствующий этиловый эфир VIII.



Чистота синтезированных соединений доказана с помощью ТСХ и элементного анализа, строение подтверждено данными ПМР и масс-спектрометрии.

Исследование токсичности и противоопухолевой активности соединений II, III, Va-в, VIa,б, VIIa,б проводили по известным методам [5,6]. Установлено, что кислота VIIб обладает выраженной токсичностью (LD_{100} 500 мг/кг), однако у соединений VIIa и VIa,б токсичность заметно ниже (LD_{100} свыше 2500 мг/кг). Практически нетоксичными оказались вещества Ya-в (LD_{100} 2500 мг/кг). Химиотерапевтические эксперименты показали, что соединения Vб, VIa,б проявляют умеренную противоопухолевую активность в отношении штамма саркома-45 ($T=52-66\%$), а остальные вещества на данной модели обладают слабым терапевтическим действием. На штаммах саркома-37 и лимфосаркома Плисса все исследованные соединения обнаруживают одинаковую достоверную активность ($T=35-50\%$) и практически неэффективны в отношении гемоцитобластоза За.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты в виде 7% растворов в дейтеро-ДМСО на спектрометре "VarianT-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний эталон ТМС. Масс-спектры сняты на приборе "МХ-1303" с прямым вводом образца в ионный источник при температуре напуска на 25-30°C ниже т.пл. исследуемых соединений и энергии ионизации 30 эВ. ТСХ проводилась на пластинах "Силуфол УФ-254" в системах: бензол-ацетон 4:1 (I, VIIa,б), 9:1 (II,III), эфир-гексан 1:1 (IVa,Va-в,VIa,б), 4:1 (VIII), проявление в УФ свете.

5-Аллил-6-гидрокси-4-метил-2-фенилпиримидин (I). К метилату натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 моля) натрия и 120 мл метанола добавляют 15,6 г (0,1 моля) гидрохлорида бензамидина, перемешивают 10 мин, затем прибавляют 17 г (0,1 моля) аллилацетоуксусного эфира и нагревают при перемешивании на водяной бане 5-6 ч. Отгоняют метанол, остаток растворяют в 100 мл воды и подкисляют конц. соляной кислотой до pH 4-5. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из этанола (табл.).

Соединения I-III, IVa, Va-в, VIa,б, VIIa,б, VIII

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Rf
			С	N	H		С	N	H	
I	96	165-7	74,40	6,32	12,57	$C_{14}H_{14}N_2O$	74,31	6,24	12,38	0,44
II	86	115-7	54,76	4,49	9,55	$C_{14}H_{13}BrN_2O$	55,10	4,29	9,18	0,82
III	86	128-9	64,14	5,04	15,00	$C_{15}H_{13}N_3O$	63,59	4,62	14,83	0,60
IVa	80	96-8	74,66	5,45	22,71	$C_{14}H_{12}N_2O$	74,98	5,39	12,49	0,60
Va	65	228-9	70,40	4,41	12,03	$C_{21}H_{15}N_3O_3$	70,58	4,23	11,76	0,52
Vб	82	215-7	65,55	4,71	14,53	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	65,28	4,44	14,23	0,48
Vв	70	238-9	59,18	4,25	13,06	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	58,71	4,00	12,84	0,45
VIa	68	86-8	52,01	3,43	7,61	$C_{16}H_{13}Cl_3N_2O_2$	52,01	3,53	7,54	0,57
VIб	67	132-4	42,05	4,07	8,27	$C_{11}H_{11}Cl_3N_2O_2$	42,13	3,54	8,94	0,43
VIIa	62	205-7	68,47	4,05	9,89	$C_{16}H_{12}N_2O_3$	68,56	4,32	10,00	0,49
VIIб	66	195-7	60,38	4,45	12,76	$C_{11}H_{10}N_2O_3$	60,54	4,62	12,84	0,33
VIII	44	95-7	63,26	5,53	11,14	$C_{13}H_{14}N_2O_3$	63,40	5,73	11,38	0,77

6-Бромметил-4-метил-2-фенил-5,6-дигидрофууро(2,3-d)пиримидин (II). К раствору 2,26 г (0,01 моля) I в 20 мл хлороформа прикапывают в течение 15 мин раствор 1,6 г (0,01 моля) брома в 10 мл ацетона и кипятят 3-4 ч. Выпавшие кристаллы гидробромида II фильтруют, растворяют в 20 мл этанола, добавляют 5 мл 25% водного аммиака и разбавляют 50 мл воды. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из гексана (табл.). Спектр ПМР, δ , м.д.: 8,40-7,30 м (5H, C₆H₅); 5,40-4,80 м (IH, CH); 4,00-3,70 д (2H, CH₂Br); 3,65-2,65 м (2H, CH₂); 2,25 с (3H, CH₃).

4-Метил-6-тиоцианометил-2-фенил-5,6-дигидрофууро(2,3-d)пиримидин (III). Смесь 1,5 г (5 ммоль) II, 1,4 г (10 ммоль) тиоцианата калия и 15 мл ДМФ кипятят 3-4 ч. После охлаждения выливают в 100 мл воды, выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл.). Мол.вес 283 (масс-спектрометрически).

4,6-Диметил-2-фенилфууро(2,3-d)пиримидин (IVa). К раствору 0,23 г (0,01 моля) натрия в 30 мл этанола добавляют 3,1 г (0,01 моля) II и кипятят 3-4 ч. Отгоняют этанол, к остатку добавляют 30 мл воды и экстрагируют хлороформом (2×20 мл). Хлороформный слой сушат хлористым кальцием и после отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из гексана (табл.). ПМР спектр, δ , м.д.: 8,30-7,30 м (5H, C₆H₅); 6,60 м (IH, CH); 2,55 с (3H, C⁴-CH₃); 2,40 с (3H, C⁶-CH₃).

2-Замещенные 6-метил-4-(2-п-нитрофенил)винилфууро(2,3-d)пиримидины (Va-в). Смесь 0,01 моля соответствующего IVa-в [1-4], 1,4 г (0,01 моля) п-нитробензальдегида и 1,02 г (0,01 моля) уксусного ангидрида нагревают при 135-140°C 2 ч. Охлаждают до 50-60°C, добавляют 30 мл этанола, выпавшие после охлаждения кристаллы фильтруют и сушат (табл.). Мол.вес: Va-357; Vб-295; Vв-327 (масс-спектрометрически).

2-Замещенные 6-метил-4-(3',3',3'-трихлорметил-2'-гидрокси)пропилфууро(2,3-d)пиримидины VIa,б. Смесь 0,01 моля соответствующего IVa,б и 2 г хлоральгидрата нагревают при 100°C 1 ч. Затем добавляют еще 2 г хлоральгидрата и продолжают нагревание в течение 1 ч. Остаток растворяют при нагревании в 5-10 мл этанола и оставляют на 12 ч. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат (табл.). Спектр ПМР, δ , м.д.: VIa — 8,30-7,20 м (5H, C₆H₅); 6,20 м (IH, C⁵-H); 4,70 м (IH, CH-OH); 3,70-3,00 м (2H, CH₂); 2,35

с (3H, CH₃). VIб — 6,70 м (1H, C⁵-H); 4,60 м (1H, CH-OH); 3,70-3,00 м (2H, CH₂); 2,62 с (3H, C⁶-CH₃); 2,42 с (3H, C²-CH₃).

2-Замещенные 6-метилфуоро(2,3-d)пиримидил-4-акриловые кислоты VIIа,б. К раствору 0,01 моля соответствующего VIа,б в 15 мл этанола добавляют раствор 1,6 г (0,04 моля) гидроксида натрия в 5 мл воды и нагревают при 70°С 5 мин. По окончании экзометрической реакции отгоняют этанол, добавляют 25 мл воды, фильтруют, маточник экстрагируют хлороформом (2×15 мл) и водный слой подкисляют конц. соляной кислотой до pH 3. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат (табл.). Мол. вес. VIIб — 218 (масс-спектрометрически). ПМР спектры, δ, м.д.: VIIа — 8,30-7,40 м (5H, C₆H₅); 7,25 к (2H, CH=CH); 6,95 м (1H, C⁵-H); 2,42 с (3H, CH₃). VIIб — 7,30 к (2H, CH=CH); 6,87 м (1H, C⁵-H); x2,62 с (3H, C⁶-CH₃); 2,51 с (3H, C²-CH₃).

Этиловый эфир 2,6-диметилфуоро(2,3-d)пиримидил-4-акриловой кислоты VIII. Смесь 2,18 г (0,01 моля) IVб, 30 мл этанола и 5 капель конц. серной кислоты кипятят 20-22 ч. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют 30 мл 5% раствора гидроксида натрия, кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл.). ПМР спектр, δ, м.д.: 7,20 к (2H, CH=CH); 7,05 м (1H, C⁵-H); 4,27 к (2H, CH₃-CH₂); 2,62 с (3H, C⁶-CH₃); 2,48 с (3H, C²-CH₃); 1,30 т (3H, CH₂-CH₃).

ՈՐՈՇ ՖՈՒՐՈ(2,3-d)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍՏՅՑՈՒՄԸ, ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԵՎ ՀԱԿԱՔԱՂՅԿԵՂԱՅԻՆ ՀՍԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ս. Գ. ԻՍՐԱԵԼՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ֆ. Գ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Բ. Տ. ԳԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՀԱՆՋԱՆՅԱՆ

5-Ալիլ-6-հիդրօքսիպիրիմիդինի համապատասխան ածանցյալի բրոմացմամբ ստացված է 6-բրոմմեթիլ-4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրօ(2,3-d)պիրիմիդին: 6-բրոմմեթիլ ածանցյալը վեր է ածված 6-թիոցիանոմեթիլ- և 6-մեթիլ ածանցյալների: 2-Տեղակալված 4,6-դիհիդրօ(2,3-d)պիրիմիդինների և 4-նիտրոբենզալդեհիդի կամ քլորալհիդրատի հետ փոխազդեցությամբ ստացված են համապատասխան 4-(պ-նիտրոֆենիլ)վինիլ- և 4-(2-կարբօքսի)-վինիլ-6-մեթիլֆուրո(2,3-d)պիրիմիդիններ: Ուսումնասիրված է ստացված նյութերի հակաքաղցկեղային ազդեցությունը:

SYNTHESES, CHEMICAL AND ANTITUMOR PROPERTIES OF SOME FURO (2,3-d)PYRIMIDINES

V. E. KHACHATRYAN, S. G. ISRAELYAN, G. M. STEPANYAN, F. G. ARSENYAN, B. T. GARIBJANYAN and R. G. MELIK-OHANJANYAN

6-Bromomethyl-4-methyl-2-phenyl-5,6-dihydrofuro(2,3-d)-pyrimidine was obtained by bromination of appropriate 5-allyl-6-hydroxypyrimidine, which was

synthesized by condensation of benzamidine with ethyl of allylactic acid. 6-Bromomethyl analogie was converted to 6-thiocyanomethyl derivative by the action of potassium thiocyanate in DMF. Reaction of 6-bromomethyl-dihydro-furo-pyrimidine with sodium ethylate gives 2-phenyl-4,6-dimethylfuro(2,3-d)pyrimidine.

2 substituted 4-(p-nitrofenyl)vinyl- and 4-(2-carboxy)-vinyl-6-methylfuro(2,3-d)pyrimidines were obtained by interaction of 2-phenyl- and recently synthesized 2-methyl and 2-methyltio-4,6-dimethylfuro(2,3-d)pyrimidines with p-nitrobenzaldehyde or chloralhydrate Structure of these compounds was proved by NMR- and mass spectroscopy.

Investigation of biological activity of the synthesized compounds showed low toxicity and moderate antitumor activity on Sa-45 experimental tumor.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мелик-Оганджян Р.Г., Гапоян А.С., Хачатрян В.Э., Мирзоян В.С., Манукян Ж.С., Папоян С.А. // Арм.хим.ж., 1980, т.33, №12, с.1020.
- [2] Гапоян А.С., Фаградян С.А., Мирзоян В.С., Хачатрян В.Э. Тезисы докладов VI Молодежной конференции по природным и синтетическим физиологически активным соединениям, Ереван, 1982, с.62.
- [3] Мелик-Оганджян Р.Г., Хачатрян В.Э., Данагулян Г.Г., Гапоян А.С., Фаградян С.А., Мирзоян В.С. // Химиотерапия опухолей в СССР, 1983, вып.38, с.33.
- [4] Гапоян А.С., Мирзоян В.С., Хачатрян В.Э., Мелик-Оганджян Р.Г., // Арм.хим.ж., 1988, т.41, №6, с.339.
- [5] Чернов В.А. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с.357.
- [6] Экспериментальная оценка активности противоопухолевых препаратов в СССР и США. М., Медицина, 1980.