

Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, М. Г. Залинян, П. Б. Терентьев

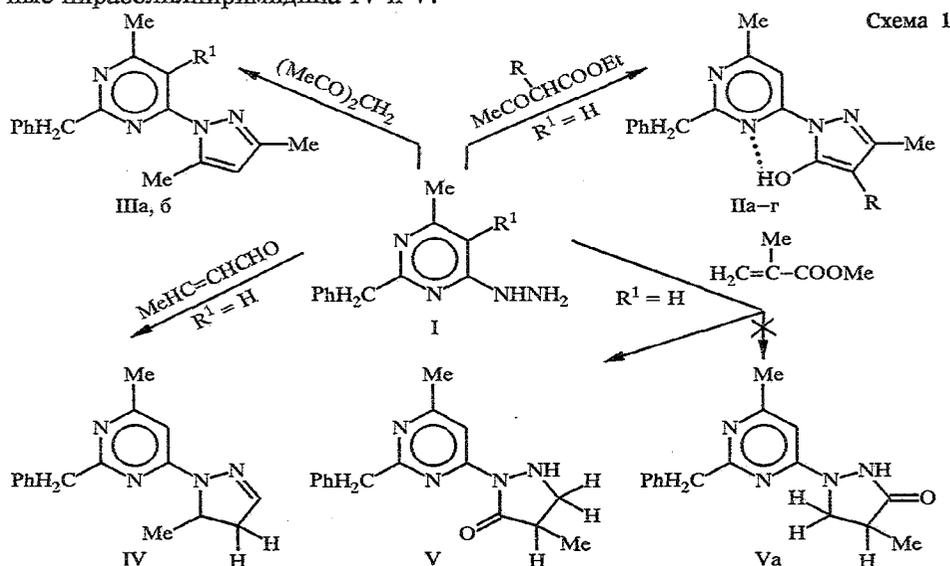
СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 6-(ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ПИРИМИДИНОВ

Конденсацией 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина с ацетоуксусным эфиром и его алкилпроизводными, а также ацетилацетоном, метилметакрилатом и кротоновым альдегидом синтезированы соответствующие 2-бензил-4-метил-6-(пиразол-1-ил)пиримидины, изучены их ПМР и масс-спектры. Исследована биологическая активность описанных соединений.

В продолжение исследований в ряду 2-бензил-4-гидразинопиримидинов [1—3] мы синтезировали некоторые замещенные производные 2-бензил-4-метил-6-(пиразол-1-ил)пиримидинов. Известно, что пиразолилпиримидины проявляют высокую биологическую активность. Так, 2-(3-метил-5-метокси-пиразол-1-ил)-4-метил-6-метоксипиримидин (препарат ДА-398, Мерпиризол) обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием [4, 5], ряд других 2- и 4-(замещенных пиразол-1-ил)пиримидинов проявляют противоопухолевую, антивирусную, спазмолитическую и противотуберкулезную активность [6—8]. Отмеченное оправдывает интерес к исследованию соединений этого ряда.

Взаимодействием в спиртовом растворе этилата натрия 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина [1] с ацетоуксусным эфиром и его алкилпроизводными (R = C₃H₇, C₄H₉, CH₂—CH=CH₂) получены соответствующие 2-бензил-4-метил-6-(3-метил-4-алкил-5-гидроксипиразол-1-ил)пиримидины Па—г. Конденсация того же гидразинопиримидина и его 5-аллилпроизводного с ацетилацетоном в приведенных выше условиях не протекает. Эта реакция была осуществлена с высокими выходами в бензоле с азеотропной отгонкой воды.

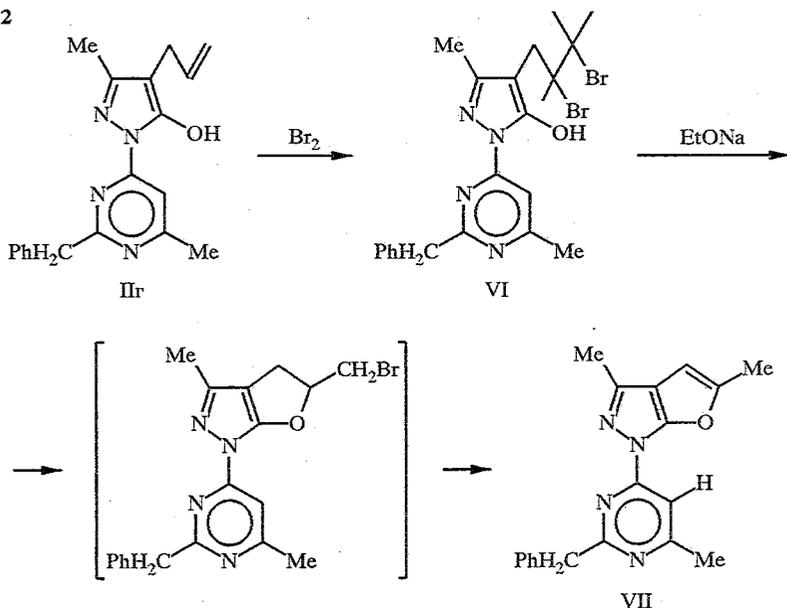
Конденсацией гидразинопиримидина I с кротоновым альдегидом и метилметакрилатом получены соответствующие гидрированные производные пиразолилпиримидина IV и V.



R = H, C₃H₇, C₄H₉, CH₂—CH=CH₂; R¹ = H, CH₂—CH=CH₂

Бромированием аллилпроизводного IIг эквимолярным количеством брома в хлороформе получен 2-бензил-4-метил-6-[3-метил-4-(2,3-дибромпропил-1)-5-гидрокси-пиразол-1-ил]пиримидин (VI), который при взаимодействии с избытком спиртового раствора этилата натрия и последующей нейтрализации переведен в 1-(2-бензил-4-метилпиримидин-6-ил)-3,5-диметилфуро[3,2-*d*]пиразол (VII) (схема 2). Превращение дибромпроизводного VI в фуро[3,2-*d*]пиразол VII наблюдалось также при длительном стоянии вещества.

Схема 2

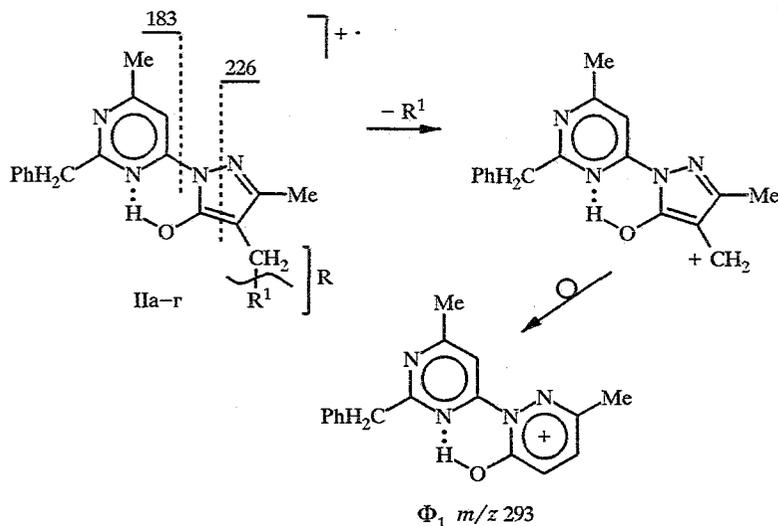


Анализ спектральных данных позволяет прийти к выводу, что соединения IIа—г находятся практически полностью в гидрокситаутомерной форме, на что указывает слабополюный синглет протона 4'-Н в спектре IIа, а также слабополюные сигналы (и их мультиплетность) протонов «бензильной» метиленовой группы в радикалах R соединений IIб—г. Этому способствует, вероятно, возможность закрепления гидроксиформы за счет образования водородной связи с пиримидиновым атомом азота N(1) (схема 1).

Рассмотрение масс-спектров соединений IIа—г подтверждает гидроксипиразольную форму этих соединений и в газовой фазе, поскольку фрагментация их молекулярных ионов (схема 3) в значительной степени связана с «бензильным» распадом в радикале R с образованием устойчивых (видимо, за счет перегруппировки) ионов Ф₁, что характерно для процессов масс-спектрометрического расщепления алкилпиразолов [9]. В то же время диссоциация по связи С—N между двумя гетероциклами или отщепление фрагментов пиразольного кольца не играют значительной роли (пики ионов 183 и 226* имеют низкую интенсивность). Отметим, что интенсивный пик иона Ф₁ (277) характерен также и для масс-спектра пиразолилпиримидина IIIа.

В спектре ПМР соединения V сигналы протонов группы 4'-СН₃ проявляются в виде дублета, причем одновременно регистрируется мультиплет одного протона (4'-Н) в области 3,04 м. д., что, несомненно, свидетельствует в пользу пиразолидоновой структуры. При этом, если в спектрах ПМР соединений IIа—г, III и IV сигнал протона 4-Н пиримидинового ядра наблюдается в области 7,23...7,65 м. д., то в спектре

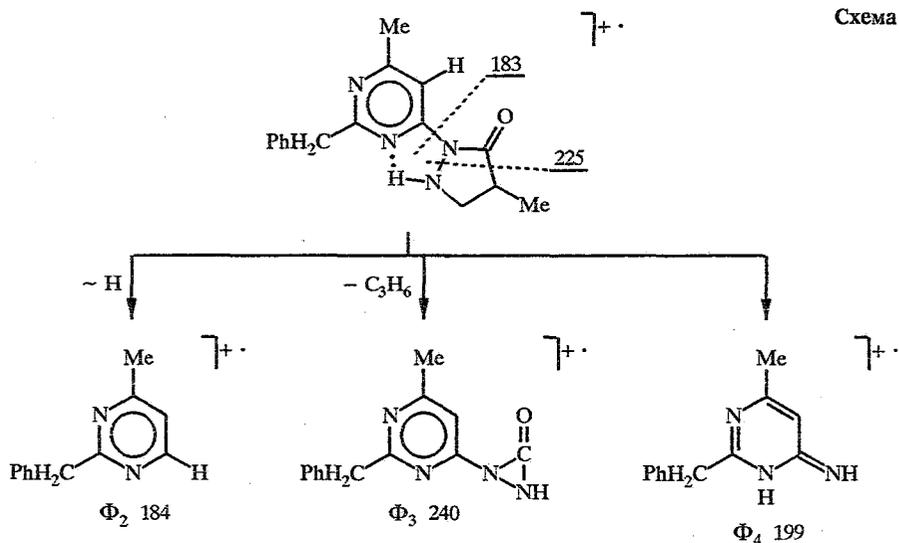
* Здесь и далее для пиков ионов в масс-спектрах даны величины *m/z*.



соединения V синглет этого же протона имеет сильнополюсный сдвиг в область 6,28 м. д. По всей вероятности, в этом случае более устойчива другая — S-конформация гетероцикла с водородной связью N—H—N (схема 4), при которой протон 4-H попадает в конус анизотропии близлежащей карбонильной группы. Аналогичный сильнополюсный сдвиг сигнала того же протона, видимо, за счет близости гетероароматического фуранового кольца наблюдается в случае соединения VII (схема 2).

При переходе в газовую фазу соединение V сохраняет преимущественно амидную таутомерную форму, поскольку в его молекулярном ионе сравнительно легко (схема 4) протекают процессы как распада пятичленного кольца (ионы Φ_3 и Φ_4), так и расщепления связи C—N между гетероядрами (ионы Φ_2 , 183).

Изучена биологическая активность синтезированных веществ (Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ), испытано действие соединения V на процесс деления оплодотворенных яйцеклеток морского ежа (в концентрации 10^{-5} моль оно блокирует первую и вторую стадии дробления на 50% и обладает противоопухолевым действием). Соединение IIв проявляет цитотоксичность на клетках рака яичника человека, а IIг — обладает умеренной активностью в отношении вируса классической чумы птиц.



Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			Т _{пл.} °С	R _f	Спектр ПМР, δ, м. д.*	Выход, %
		С	Н	N				
IIa	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	<u>68,37</u> 68,55	<u>5,54</u> 5,75	<u>20,24</u> 19,99	118...121	0,49	2,05 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,43 (3H, с, 4-CH ₃); 4,02 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 5,1 (1H, с, 4'-H); 7,15 (5H, с, C ₆ H ₅); 7,23 (1H, с, 5-H)	60
IIб	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	<u>70,50</u> 70,78	<u>6,53</u> 6,88	<u>17,21</u> 17,38	132...133	0,54	0,9...1,75 (5H, м, CH ₂ CH ₃); 2,2 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,3 (2H, т, <u>CH₂CH₂CH₃</u>); 2,55 (3H, с, 4-CH ₃); 4,22 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 7,36 (5H, с, C ₆ H ₅); 7,4 (1H, с, 5-H)	48
IIв	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O	<u>71,27</u> 71,40	<u>7,01</u> 7,19	<u>16,34</u> 16,65	91...92	0,59	0,9...1,6 (9H, м, C ₄ H ₉); 2,18 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,3 (2H, т, <u>CH₂-C₃H₇</u>); 2,31 (3H, с, 4-CH ₃); 4,18 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 7,33 (5H, с, C ₆ H ₅); 7,4 (1H, с, 5-H)	58
IIг	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	<u>70,89</u> 71,23	<u>6,01</u> 6,29	<u>17,71</u> 17,49	121...122	0,43	2,17 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,57 (3H, с, 4-CH ₃); 3,08 (2H, д, т, <u>CH₂-CH=CH₂</u>); 4,23 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 4,8...5,2 (2H, м, =CH ₂); 5,7...6,1 (1H, м, CH=); 7,36 (5H, с, C ₆ H ₅); 7,5 (1H, с, 5-H)	53
IIIa	C ₁₇ H ₁₈ N ₄	<u>73,09</u> 73,35	<u>6,31</u> 6,52	<u>19,97</u> 20,13	35...36	0,69	2,2 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,45 (3H, с, 5'-CH ₃); 2,51 (3H, с, 4-CH ₃); 4,25 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 5,96 (1H, с, 4'-H); 7,37 (5H, м, C ₆ H ₅); 7,65 (1H, с, 5-H)	95
IIIб	C ₂₀ H ₂₂ N ₄	<u>75,21</u> 75,44	<u>6,69</u> 6,96	<u>17,84</u> 17,60	46...47	0,71	2,07 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,14 (3H, с, 5'-CH ₃); 2,52 (3H, с, 4-CH ₃); 3,45 (2H, д, т, <u>CH₂CH=CH₂</u>); 4,2 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 4,8...5,0 (2H, м, CH= <u>CH₂</u>); 5,4...5,95 (1H, м, <u>CH=CH₂</u>); 5,9 (1H, с, 4'-H); 7,17...7,37 (5H, м, C ₆ H ₅)	78
IV	C ₁₆ H ₁₈ N ₄	<u>71,84</u> 72,15	<u>6,57</u> 6,81	<u>20,81</u> 21,04	74...76	0,57	1,57 (3H, д, 5'-CH ₃); 1,77 (1H, м, 5'-H); 2,42 (2H, м, 4'-CH ₂); 2,58 (3H, с, 4-CH ₃); 4,27 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 5,25 (1H, т, 3'-H); 7,20...7,35 (5H, м, C ₆ H ₅); 7,45 (1H, с, 5-H)	81
V	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O	<u>67,84</u> 68,06	<u>6,21</u> 6,43	<u>19,58</u> 19,85	145...147	0,51	1,3 (3H, д, 4'-CH ₃ , J = 7 Гц); 2,33 (3H, с, 4-CH ₃); 3,04 (1H, м, 4'-H); 3,50 (1H, м, 3'-H); 4,10 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 4,30 (1H, м, 3'-H); 6,28 (1H, с, 5-H); 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	75
VI	C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O	<u>47,29</u> 47,52	<u>3,95</u> 4,20	<u>11,43</u> 11,67	102...106	0,57	2,20 (3H, с, 3'-CH ₃); 2,37 (2H, д, 4'-CH ₂); 2,60 (3H, с, 4-CH ₃); 3,25 (1H, м, CHBr); 3,65...3,80 (2H, д, CH ₂ Br); 4,25 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 7,1 (1H, с, 5-H); 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	96
VII	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	<u>71,35</u> 71,68	<u>5,44</u> 5,70	<u>17,35</u> 17,60	162...165	0,64	2,55 (3H, с, 4'-CH ₃); 2,68 (6H, с, 3'- и 5'-CH ₃); 4,4 (2H, с, <u>CH₂C₆H₅</u>); 6,42 (1H, с, 4-H); 7,25...7,60 (6H, м, C ₆ H ₅ и 5'-H)	52

* Спектры соединений IIб,в,г, IIIб, IV, V, VII записаны в CDCl₃; IIa — CCl₄; IIIa — CD₂Cl₂; VI — CD₃OH.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборах Varian T-60 и Bruker AC-200 (соединение V) в CCl_4 , $CDCl_3$ и CD_2Cl_2 , внутренний стандарт ТМС, масс-спектры — на приборе ИКВ-2091 (Швеция) при энергии ионизации 70 эВ, с прямым вводом вещества в ионный источник и автоматической обработкой данных на ЭВМ. Для ТСХ использованы пластинки Silufol UV-254, элюент бензол—этилацетат, 3 : 1 (соединения Па—в), 1 : 1 (соединения Пг, Ша,б, IV и V), а также бензол—ацетон, 4 : 1 (соединения VI, VII).

2-Бензил-4-метил-6-(3-метил-4-*R*-5-оксипиразол-1-ил)пиримидины Па—г. В 10 мл этанола, содержащего 0,02 моль этилата натрия, растворяют 0,02 моль соответствующего этилового эфира ацетоуксусной кислоты и после 15 мин нагревания доливают 4,28 г (0,02 моль) 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина [1] в 40 мл этанола и далее кипятят 18...20 ч. По окончании спирт отгоняют досуха, доливают 50 мл воды, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой и экстрагируют хлороформом. После высушивания сульфатом магния и отгонки растворителя доливают гексан, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного спирта (см. таблицу).

Масс-спектр, m/z (I отн., %).

Соединение Па. 280 (100), 279 (9), 239 (3), 226 (3), 199 (3), 198 (8), 197 (3), 184 (4), 183 (5), 150 (5), 91 (18).

Соединение Пб. 322 (34), 293 (100), 226 (2), 198 (1), 183 (2), 91 (30), 77 (4), 76 (3), 75 (2), 63 (2), 51 (4).

Соединение Пв. 336 (31), 293 (100), 226 (1), 198 (1), 183 (1), 135 (1), 91 (20), 67 (3), 66 (2), 65 (2), 41 (4).

Соединение Пг. 320 (100), 319 (16), 305 (7), 293 (40), 279 (6), 278 (6), 250 (6), 226 (8), 198 (6), 147 (8), 91 (53).

2-Бензил-4-метил-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидины Ша,б. Кипятят с водоотделителем Дина—Старка в 100 мл бензола до прекращения выделения воды 0,25 моль гидразинопиримидина I или его 5-аллилпроизводного, 2 г (0,02 моль) ацетилацетона и 0,1 г *n*-толуолсульфокислоты. Растворитель отгоняют, доливают 20 мл гексана, фильтруют и упариванием из фильтра гексана получают вещество Ша или Пб (данные в таблице). Масс-спектр соединения Ша, m/z (I отн., %): 278 (100), 277 (38), 263 (13), 237 (3), 236 (6), 187 (3), 183 (3), 182 (4), 95 (5), 91 (22), 65 (4).

2-Бензил-4-метил-6-(5-метил-4,5-дигидропиразол-1-ил)пиримидин (IV). Аналогично предыдущему кипятят 6 ч в 80 мл абсолютного бензола смесь 3,2 г (0,015 моль) гидразинопиримидина I, 1,4 г (0,02 моль) кротонowego альдегида, 0,1 г *n*-толуолсульфокислоты и 0,03 г гидрохинона. После отгонки бензола к остатку доливают 20 мл абсолютного этанола и далее раствор этилата натрия, приготовленного из 0,345 г (0,015 моль) натрия и 10 мл абсолютного этанола, кипятят еще 18 ч. По окончании отгоняют спирт, доливают 50 мл воды, нейтрализуют разбавленной (1 : 1) соляной кислотой, экстрагируют хлороформом, вытяжки сушат сульфатом магния. После удаления растворителя доливают 15 мл гексана и фильтруют выпавшие кристаллы (см. таблицу).

2-Бензил-4-метил-6-(4-метил-5-окси-2,3-дигидропиразол-1-ил)пиримидин (V). Кипятят 6 ч при перемешивании в 60 мл абсолютного этанола 0,02 моль этилата натрия, 2,2 г (0,022 моль) метилметакрилата, 3,2 г (0,015 моль) гидразинопиримидина I. По окончании отгоняют спирт, доливают 25 мл воды, нейтрализуют соляной кислотой, экстрагируют хлороформом, хлороформенные вытяжки сушат сульфатом магния. После выпаривания растворителя доливают 20 мл гексана и выпавшие кристаллы отфильтровывают (см. таблицу). Масс-спектр соединения V, m/z (I отн., %): 282 (100), 240 (12), 226 (5), 225 (2), 212 (3), 199 (9), 198 (13), 184 (35), 183 (18), 91 (50), 67 (28), 65 (10).

2-Бензил-4-метил-6-[3-метил-4-(2,3-дибромпропило-1)-5-оксипиразол-1-ил]пиримидин (VI). При перемешивании к раствору 1,6 г (0,005 моль) 2-бензил-4-метил-6-(4-аллил-3-метил-5-оксипиразол-1-ил)пиримидина Пг в 30 мл хлороформа добавляют по каплям 0,8 г (0,005 моль) брома. По окончании кипятят 30 мин. Отгоняют хлороформ, охлаждают, доливают гексан, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 23 г (96%) соединения VI (см. таблицу).

1-(2-Бензил-4-метилпиримидин-6-ил)-3,5-диметилфуро[3,2-*d*]пиразол (VII). К спиртовому раствору этилата натрия, приготовленному из 0,46 г (0,02 моль) натрия и 30 мл абсолютного этанола, доливают 20 мл этанольного раствора 1,44 г (0,003 моль) дибромпроизводного VI и кипятят 18 ч. Отгоняют спирт, нейтрализуют соляной кислотой, экстрагируют хлороформом и сушат

сульфатом магния. Растворитель отгоняют, доливают гексан и растирают. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и сушат. Получают 0,5 г (52%) соединения VII (см. таблицу):

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данагулян Г. Г., Саакян Л. Г., Терентьев П. Б., Залинян М. Г. // Арм. хим. журн. — 1991. — Т. 44. — С. 448.
2. Данагулян Г. Г., Саакян Л. Г., Залинян М. Г. // ХГС. — 1992. — № 2. — С. 225.
3. Данагулян Г. Г., Саакян Л. Г., Паносян Г. А., Булахов Г. А., Терентьев П. Б., Залинян М. Г. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1545.
4. Akimoto T., Tsukada W., Yamasaki T., Kojima H., Kasahara A., Akashi A., Yamaguchi K., Oshima Y. // Nippon Yakurigaku Zasshi. — 1969. — Vol. 65, N 4. — P. 378; С. А. — 1970. — Vol. 73. — 97256.
5. Pat. 7616681 Japan / S. Asai, K. Nakagawa, T. Hirayama // С. А. — 1976. — Vol. 85. — 123961.
6. Pat. 4492 Japan / K. Shirakawa // С. А. — 1964. — Vol. 61. — 5666.
7. Pat. 4493 Japan / K. Shirakawa // С. А. — 1964. — Vol. 61. — 5666.
8. Nishimura T., Miyamoto J., Fukuyasu H. // Yakugaku Zasshi. — 1976. — Vol. 96, N 3. — P. 384; С. А. — 1976. — Vol. 85. — 355.
9. Терентьев П. Б., Станкявичус А. П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. — Вильнюс: Мокслас, 1987. — С. 148.

Ереванский институт народного хозяйства,
Ереван 375025

Поступило в редакцию 11.11.96