

Г. Г. Данагулян, Н. Г. Баласанян, М. Г. Залинян,
А. В. Топчян, П. Б. Терентьев

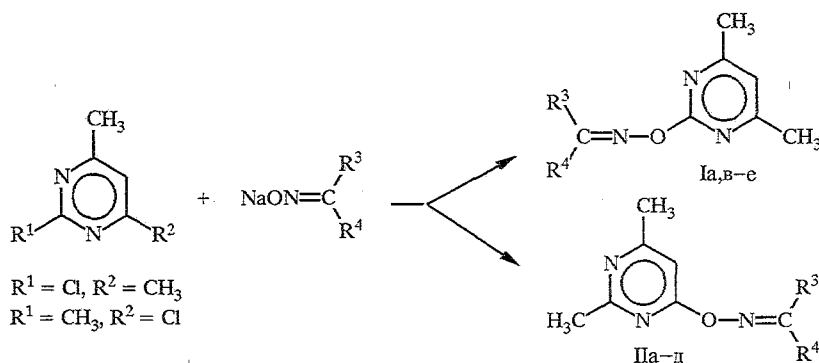
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ О-ПИРИМИДИНИЛКЕТОКСИМОВ

Взаимодействием замещенных хлорпиримидинов с натриевыми солями оксимов алифатических и алициклических кетонов получены О-(4,6-диметилпиримидинил-2)- и О-(2,4-диметилпиримидинил-6)кетоксимы. Реакцией 2-метил-4,6-дихлорпиримидина с солями кетоксимов синтезированы продукты моно- и дизамещения. Изучена биологическая активность синтезированных веществ.

Ранее мы сообщали о синтезе и превращениях некоторых замещенных пиримидинилоксимов метиларилкетонов [1]. Продолжая исследование этого ряда соединений, мы получили новые производные пиримидинил-2- и пиримидинил-6-кетоксимов алифатического ряда и изучили их биологическую активность.

Реакцией 2-хлор-4,6-диметил- и 2,4-диметил-6-хлорпиримидинов с натриевыми солями оксимов алифатических и алициклических кетонов в ДМФА получены (схема 1) соответствующие О-(4,6-диметилпиримидинил-2)- (Ia, в—е) и О-(2,4-диметилпиримидинил-6)оксимы кетонов IIa—д.

Схема 1



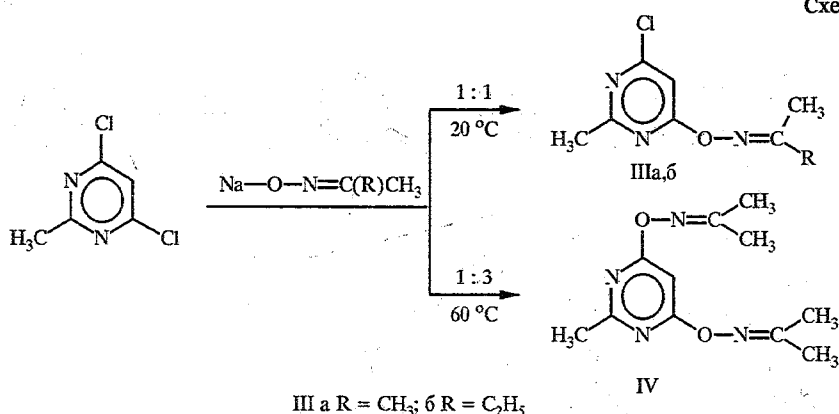
I, II $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, а $\text{R}^4 = \text{C}_2\text{H}_5$; б $\text{R}^4 = \text{C}_3\text{H}_7$; в $\text{R}^4 = \text{C}_4\text{H}_9$; г $\text{R}^4 = i\text{-C}_4\text{H}_9$;
д $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_{13}$; Ie $\text{R}^3\text{-R}^4 = (\text{CH}_2)_4$

Взаимодействием 2-метил-4,6-дихлорпиримидина с натриевыми солями оксимов ацетона и метилэтилкетона, в зависимости от условий и соотношения реагентов, получены с высокими выходами либо продукты монозамещения — О-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6)оксимы (III) (схема 2) кетонов (при комнатной температуре и соотношении реагентов 1 : 1), либо бисаддукт — при нагревании дихлорпиримидина с трехкратным избытком соли оксима ацетона.

Продукт дизамещения может быть получен и прямым взаимодействием хлорпиримидинилкетоксимов III с натриевой солью оксима кетона, что позволяет в зависимости от используемого кетоксима получать продукт дизамещения с одинаковыми оксимными группами либо бисаддукт с комбинированным сочетанием оксимных групп (схема 3).

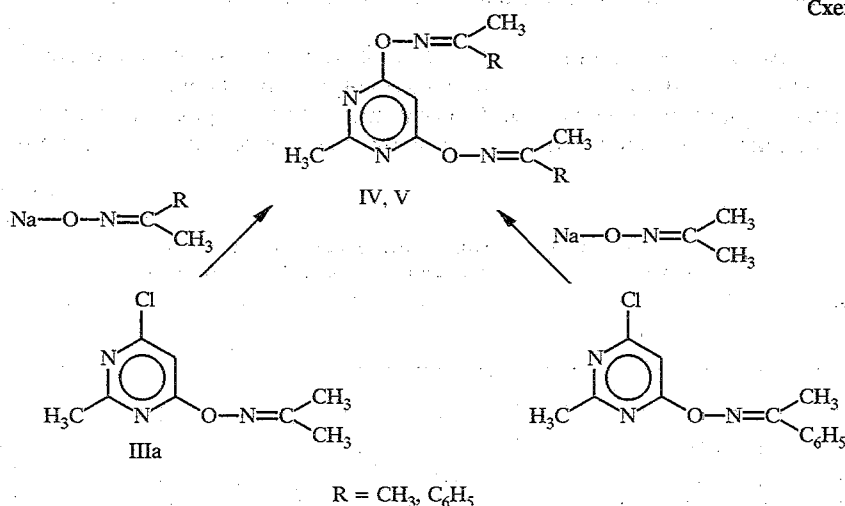
Спектры ПМР всех синтезированных соединений содержат сигналы протонов пиримидинового ядра и оксимной группы, что подтверждает

Схема 2



образование продуктов конденсации. Симметричность пиримидинового остатка у соединений I проявляется в спектрах ПМР совпадением сигналов метильных групп в положениях 4 и 6, тогда как протоны гетарильных метильных групп в соединениях II отличаются своими химическими сдвигами. В спектрах соединений IIIa и V, содержащих фрагмент оксимной группы ацетона, сигналы алкильных групп проявляются отдельно — двумя синглетами. Аналогичная картина наблюдается в спектре диоксима IV, где отмечены два синглета метильных групп, интеграл каждой из которых соответствует шести протонам.

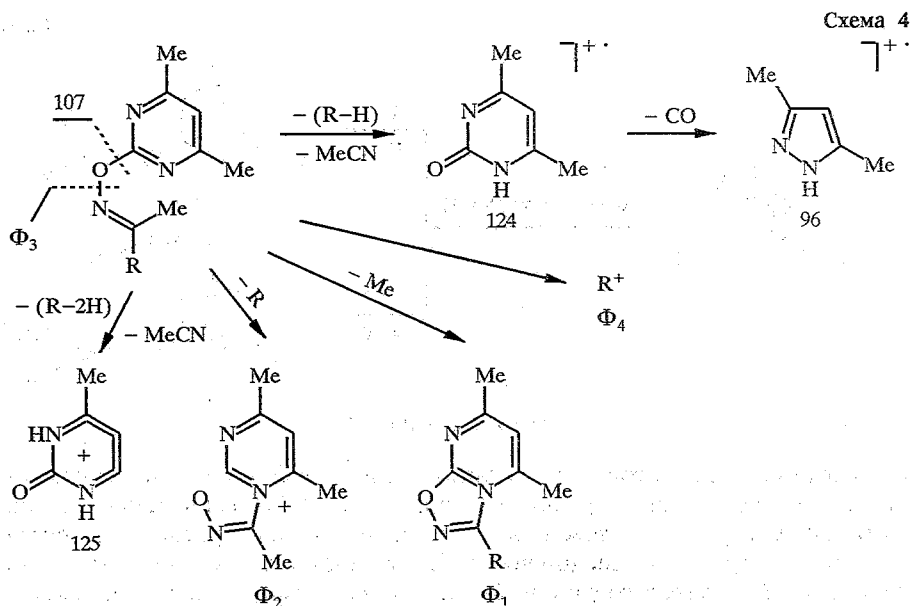
Схема 3



Как следует из анализа масс-спектров некоторых из синтезированных нами пиримидинилкетоксимов (табл. 1), основные направления распада их молекулярных ионов (схема 4) связаны с расщеплением связи N—O с сохранением заряда на иминном остатке — ионы Φ_1 , Φ_2 . Высокая устойчивость последних, вероятно, объясняется возможностью их стабилизации за счет электрофильной циклизации на соседний атом азота гетероцикла. Для масс-спектров соединений I и II характерны наличие ионов 107* и повышенная интенсивность пиков ионов 124 и 125, образующихся за счет переноса в молекулярном ионе одного или двух атомов водорода от алкильного радикала R на атом (атомы) азота пиримидинового ядра.

Суммарная доля указанных ионов Φ_1 — Φ_4 (около 30% всех ионов) значительно меньше, чем у пиримидинилоксимов ароматических кетонв,

* Здесь и далее для пиков ионов приведены величины m/z .



что говорит о меньшей селективности их распада под действием электронного удара. В масс-спектрах всех О-гетарилоксимов, также как и жирноароматических [1], отсутствуют ионы, указывающие на возможность в процессе распада перегруппировок, что наблюдалось ранее в спектрах других оксимов [2, 3].

Таким образом, анализ характера фрагментации соединений I и II однозначно доказывает их О-гетарилоксимную структуру.

При изучении биологической активности синтезированных соединений установлено, что вещества Ia,г, IIa,в оказывают влияние на сопротивля-

Таблица 1

Интенсивность пиков характеристических ионов
в масс-спектрах соединений $R-C(CH_3)=N-O-Net$

Соединение	R	W_M	Φ_1	Φ_2	Φ_3
Ia	C_2H_5	1,6	0,8	15,4	11,5
Iв	C_4H_9	5,1	—	8,6	11,8
Iг	$i-C_4H_9$	1,8	0,6	6,8	6,9
Ie	$(R + CH_3)=(CH_2)_4$	4,2	10,1*	10,1	3,7
IIг	$i-C_4H_9$	2,4	1,1	13,8	9,0

Соединение	m/z_{124}	m/z_{125}	m/z_{107}	m/z_{96}	$R^{+}(\Phi_4)$	m/z_{42}
Ia	0,4	—	0,9	3,9	—	32,5
Iв	4,2	—	0,7	3,1	5,0	23,6
Iг	3,4	10,2	0,8	3,3	12,2	14,4
Ie	1,8	3,3	1,2	10,0	8,8* ²	1,1
IIг	3,8	4,1	1,4	2,1	16,2	—

* $\sum (M - C_nH_{2n})$, $n = 2...3$.

*² $\sum C_nH_{2n-1}$, $n = 2, 3$.

емость кровеносных сосудов мозга. Так, соединение Ia при внутрикаротидном введении в дозе 1 мкг/кг у кошек приводит к понижению сопротивляемости мозговых сосудов от 130 до 110 мм рт. ст. (на 15,4%) при продолжительности действия 10 мин, а при дозе 2 мкг/кг понижение составляет 35 мм рт. ст. (от 135 до 100), или на 26% ниже, при продолжительности 15 мин. Введение соединения Ig (5 мкг/кг) приводит к понижению сопротивляемости мозговых сосудов от 110 до 70 мм рт. ст. (36,4%), без существенных сдвигов со стороны системного давления. Соединение Пв в дозе 2 мкг/кг понижает сопротивление мозговых сосудов от 105 до 60 мм рт. ст. (43%), продолжительность действия 30 мин, однако большие дозы препарата токсичны и приводят к параличу дыхательного центра. Наиболее выраженное и продолжительное влияние на тонус мозговых сосудов и артериальное давление оказывает соединение Па. В дозе 2 мкг/кг понижение сопротивляемости сосудов составляет от 120 до 70 мм рт. ст., или 41,7%, при продолжительности эффекта 45 мин. При повышении дозы до 1 мг/кг отмечается понижение сопротивляемости мозговых сосудов от 140 до 80 мм рт. ст. (42,9%) с кратковременным понижением артериального давления от 130 до 70 мм рт. ст., которое очень быстро восстанавливается (через 2...3 мин); перфузионное давление остается пониженным в течение еще 45 мин.

Соединения Ib и Пг во всех исследуемых дозах проявляют высокую токсичность.

Соединение Ig обладает антивирусной активностью против вируса гриппа, Пв — проявляет умеренный эффект в отношении вируса осповакцины, Пб — против вируса венесуэльского энцефаломиелимита лошадей (МПК 100 мкг/1 мл).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Varian T-60 в CCl_4 и в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе LKB-2091 при энергии ионизации 70 эВ, с прямым вводом вещества в ионный источник и автоматической обработкой данных на ЭВМ. Для хроматографии в тонком слое использовали пластинки Silufol UV-254, в качестве элюента применяли систему бензол—ацетон, 3 : 1, проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

О-(4,6-Диметилпиримидинил-2)- и О-(2,4-диметилпиримидинил-6)оксимы кетонов (Ia, в—е, Па—д). (Общая методика). К 2,5 г (0,11 моль) натриевой суспензии в 300 мл абсолютного эфира добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 0,12 моль соответствующего оксима в 100 мл абсолютного эфира. Смесь перемешивают до полного исчезновения металлического натрия (10...12 ч), отгоняют эфир и к остатку доливают 50 мл ДМФА. После перемешивания в течение 15 мин и полного растворения натриевой соли оксима декантируют от остатков непрореагировавшего натрия, доливают раствор 14,3 г (0,1 моль) соответствующего хлорпиримидина в 30 мл ДМФА, причем во избежание осмоления не допускают повышения температуры выше 35 °С. Перемешивают при комнатной температуре 2...3 ч и оставляют на ночь. Отгоняют досуха ДМФА в вакууме при температуре 45...50 °С, охлаждают, доливают 20 мл воды, экстрагируют хлороформом (2×100 мл) и сушат сульфатом магния. После отгонки хлороформа остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

О-(2-Метил-4-хлорпиримидинил-6)оксимы ацетона и метилэтилкетона (Ша,б). Аналогично предыдущему из 0,69 г (0,03 моль) натриевой суспензии в 50 мл абсолютного эфира и 0,03 моль оксима ацетона (2,2 г) или метилэтилкетона (2,6 г) получают натриевую соль оксима, к которой без отгонки эфира доливают при охлаждении (10...12 °С) раствор 4,9 г (0,03 моль) 2-метил-4,6-дихлорпиримидина в 40 мл ДМФА, далее перемешивают при комнатной температуре 15...18 ч. После удаления при пониженном давлении растворителей к остатку доливают 50 мл воды и экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат сульфатом магния. Отгоняют растворитель и остаток сублимируют при 85...100 °С/6 мм рт. ст. (соединение Ша) либо перегоняют в атмосфере инертного газа (соединение Пб) (табл. 2).

2-Метил-4,6-(диизопропилидениминокси)пиримидин (IV). А. К натриевой соли оксима ацетона, полученной из 1,38 г (0,06 моль) металлического натрия и 4,4 г (0,06 моль) оксима

Характеристика соединений I—V

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{\text{кип}}$, °C/мм рт. ст. ($T_{\text{пл}}$, °C)	n_D^{20}	d_4^{20}	R_f	Спектр ПМР, δ , м. д.	Выход, %
		С	Н	N						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ia	$C_{10}H_{15}N_3O$	$\frac{62,37}{62,15}$	$\frac{8,05}{7,82}$	$\frac{21,50}{21,74}$	118...119/4	1,5190	1,0415	0,35	1,24 (3H, т, $\underline{CH_3CH_2}$); 2,1 (3H, с, $CH_3-C=N$); 2,31 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 2,35 (2H, к, CH_2-CH_3); 6,6 (1H, с, 5-H)	82
Ib	$C_{12}H_{19}N_3O$	$\frac{64,91}{65,13}$	$\frac{8,48}{8,65}$	$\frac{19,14}{18,99}$	122...124/2	1,5120	1,0185	0,40	0,71...1,64 (9H, м, C_4H_9); 2,0 (3H, с, $CH_3C=N$); 2,38 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 6,69 (1H, с, 5-H)	80
Iг	$C_{12}H_{19}N_3O$	$\frac{65,40}{65,13}$	$\frac{8,89}{8,65}$	$\frac{19,21}{18,99}$	115...116/1	1,5140	1,0228	0,42	1,15...1,7 (7H, м, $CH(CH_3)_2$); 1,8 (3H, с, $CH_3-C=N$); 1,85 (2H, д, $CH_2-CH(CH_3)_2$); 2,35 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 6,72 (1H, с, 5-H)	79
Id	$C_{14}H_{23}N_3O$	$\frac{67,68}{67,44}$	$\frac{9,55}{9,30}$	$\frac{16,66}{16,85}$	145...147/2	—	—	0,45	1,05...1,85 (13H, с, C_6H_{13}); 1,8 (3H, с, $CH_3-C=N$); 2,30 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 6,65 (1H, с, 5-H)	80
Ie	$C_{11}H_{15}N_3O$	$\frac{64,51}{64,37}$	$\frac{7,49}{7,37}$	$\frac{20,64}{20,47}$	— (71...73)	—	—	0,43	1,4...1,6 (4H, м, 3'- CH_2 и 4'- CH_2); 1,8...2,0 (4H, т, 2'- CH_2 и 5'- CH_2); 2,3 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 6,4 (1H, с, 5-H)	44
IIa	$C_{10}H_{15}N_3O$	$\frac{62,40}{62,15}$	$\frac{7,97}{7,82}$	$\frac{21,51}{21,74}$	120/4	1,5130	1,0384	0,5	1,15 (3H, т, $\underline{CH_3CH_2}$); 2,0 (3H, с, $CH_3-C=N$); 2,3 (2H, к, $\underline{CH_2CH_3}$); 2,32 (3H, с, 2- CH_3); 2,4 (3H, с, 4- CH_3); 6,77 (1H, с, 5-H)	82
IIб	$C_{11}H_{17}N_3O$	$\frac{63,89}{63,74}$	$\frac{8,50}{8,27}$	$\frac{20,04}{20,27}$	98/2	1,5080	1,0375	0,55	1,2...1,8 (5H, м, $\underline{CH_3CH_2CH_2}$); 2,0 (3H, с, $CH_3-C=N$); 2,28 (2H, к, $\underline{CH_2CH_2CH_3}$); 2,36 (6H, с, 2- и 4- CH_3); 6,82 (1H, с, 5-H)	80
IIв	$C_{12}H_{19}N_3O$	$\frac{64,87}{65,13}$	$\frac{8,74}{8,65}$	$\frac{19,75}{18,99}$	134...135/4	1,5035	0,9613	0,56	1,15...1,75 (9H, м, C_4H_9); 1,9 (3H, с, $CH_3-C=N$); 2,38 (3H, с, 2- CH_3); 2,40 (3H, с, 4- CH_3); 6,85 (1H, с, 5-H)	83

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIr	$C_{12}H_{19}N_3O$	$\frac{64,84}{65,13}$	$\frac{8,41}{8,65}$	$\frac{18,78}{18,99}$	127/5	1,5022	1,0025	0,55	1,13...1,80 (9H, м, C_4H_9); 1,80 (3H, c, $CH_3-C=N$); 2,40 (3H, c, 2- CH_3); 2,43 (3H, c, 4- CH_3); 6,85 (1H, c, 5-H)	85
IIд	$C_{14}H_{23}N_3O$	$\frac{67,65}{67,44}$	$\frac{9,09}{9,30}$	$\frac{16,62}{16,85}$	132/2	1,4990	0,9848	0,50	1,1...1,9 (13H, м, C_6H_{13}); 1,9 (3H, c, $CH_3-C=N$); 2,25 (3H, c, 2- CH_3); 2,3 (3H, c, 4- CH_3); 6,80 (1H, c, 5-H)	82
IIIa	$C_8H_{10}ClN_3O$	$\frac{47,87}{48,13}$	$\frac{5,18}{5,05}$	$\frac{21,24}{21,05}$	85...100/6 субл. (78...79)	—	—	0,75	1,95 (3H, c, CH_2); 2,07 (3H, c, CH_3); 2,5 (3H, c, 2- CH_3); 6,83 (1H, c, 5-H)	75
IIIб	$C_9H_{12}ClN_3O$	$\frac{50,42}{50,59}$	$\frac{5,41}{5,66}$	$\frac{19,50}{19,65}$	111...112/3 (30...35)	—	—	0,77	1,1 (3H, т, CH_3CH_2); 2,0 (3H, c, $CH_3C=N$); 2,3 (2H, к, CH_2CH_3); 2,45 (3H, c, 2- CH_3); 7,0 (1H, c, 5-H)	57
IV	$C_{11}H_{16}N_4O_2$	$\frac{55,80}{55,92}$	$\frac{6,65}{6,82}$	$\frac{23,57}{23,71}$	132...134/2 (103...105)	—	—	0,57	1,9 (6H, c, CH_3); 1,98 (6H, c, CH_3); 2,30 (3H, c, 2- CH_3); 6,66 (1H, c, 5-H)	65
V	$C_{16}H_{18}N_4O_2$	$\frac{64,24}{64,41}$	$\frac{5,91}{6,08}$	$\frac{18,95}{18,78}$	— (175...176)	—	—	0,67	1,95 (3H, c, $(CH_3)_2C=N$); 1,98 (3H, c, $(CH_3)_2C=N$); 2,32 (3H, c, $CH_3-C=N$); 2,40 (3H, c, 2- CH_3); 6,9 (1H, c, 5-H); 7,3...7,6 (5H, м, C_6H_5)	67

ацетона, приготовленного по описанной выше общей методике, доливают раствор 3,26 г (0,02 моль) 2-метил-4,6-дихлорпиримидина в 20 мл ДМФА. Нагревают 5...6 ч при 50...60 °С, далее растворитель отгоняют при пониженном давлении. К остатку доливают 100 мл хлороформа, фильтруют, экстракт сушат сульфатом магния. Отгоняют хлороформ, остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Б. К полученной взаимодействием 3,65 г (0,05 моль) оксима ацетона с 1,035 г (0,045 моль) натриевой суспензии в 80 мл абсолютного эфира натриевой соли оксима ацетона после удаления эфира доливают 25 мл ДМФА и далее раствор 4 г (0,02 моль) оксима Ша в 25 мл ДМФА. Наблюдается повышение температуры. Смесь оставляют на ночь, отгоняют растворитель, доливают 30 мл воды, осадок отфильтровывают. Сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из воды. Выход 3,9 г (83%).

О-(2-Метил-4-изопропилидениминоокси-пиримидинил-6)оксим ацетофенона (V). А. К натриевой соли оксима ацетофенона, полученной из 0,46 г (0,02 моль) металлического натрия и 2,7 г (0,02 моль) оксима ацетофенона, доливают раствор 4 г (0,02 моль) оксима Ша в 25 мл ДМФА. Нагревают 6 ч при 50...60 °С, далее при пониженном давлении отгоняют растворитель, к остатку доливают 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном, перекристаллизовывают из смеси бензол—ацетон, 4 : 1.

Б. Аналогично из 0,012 моль натриевой соли оксима ацетона и 2,6 г (0,01 моль) О-(2-метил-4-хлорпиримидинил-6)оксима ацетофенона [1] в 20 мл ДМФА получают 1,9 г (64%) соединения V (табл. 2).

Работа выполнена в рамках научной темы (шифр 96-559), субсидируемой из источников государственного централизованного финансирования Республики Армения, а также при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант MVT 000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г., Терентьев П. Б., Залинян М. Г. // ХГС. — 1989. — № 12. — С. 1644.
2. Terentiev P. B., Kost A. N., Lange J. // Org. Mass Spectrom. — 1974. — Vol. 9. — P. 1022.
3. Hennion J. D., Kingston D. G. J. // Org. Mass Spectrom. — 1978. — Vol. 13. — P. 431.

Ереванский институт народного хозяйства,
Ереван 375025

Поступило в редакцию 13.01.97

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899