

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Известия ТСХА, выпуск 2, 2012 год

УДК 547.751.04

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ФУРОПИРИДОПИРИМИДИНОВ — ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА

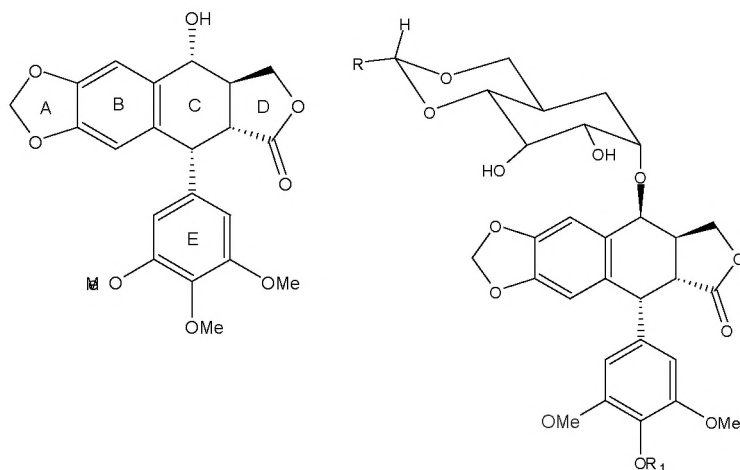
Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ, Е.Н. РОЖКОВА, П.Д. ДЕНИСОВ

(РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева)

Предложен новый удобный способ синтеза фуропиридопиримидинов методом мультикомпонентных реакций из 2-метилтиоиримидин-4,6-диамина (6-амино-2-метилтиопиримидин-4-ола), тетровой кислоты и различных ароматических альдегидов.

Ключевые слова: Мультикомпонентный синтез, фуропиридопиримидины, тетровая кислота, метилтиопиримидин, программа PASS, подофиллотоксин, цитотоксичность.

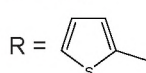
В последнее время в синтетической органической химии большое внимание уделяется получению аналогов известных природных соединений. Подофиллотоксин А (рис. 1) — один из представителей антимиотических природных продуктов,



А — подофиллотоксин Этопозид
Тенипозид

R = Me

R₁ = H



R₁ = H

Этопозид фосфат R = Me

R₁ = -OPO₃H₂

Рис. 1. Подофиллотоксин А и его производные

полусинтетические производные которого (этопозид, тенипозид и др.) используются в клинической практике при лечении различных видов опухолей [4]. Интерес к таким соединениям обусловлен их биологической активностью и возможностью модификации структур. Активно развиваются синтетические способы получения азаподофиллотоксинов и других гетероциклических аналогов подофиллотоксина.

Ранее мы синтезировали библиотеки различных производных подофиллотоксина методом мультикомпонентных реакций (МКР) (рис. 2). У ряда соединений была обнаружена высокая противораковая активность [2, 3, 6, 8-10].

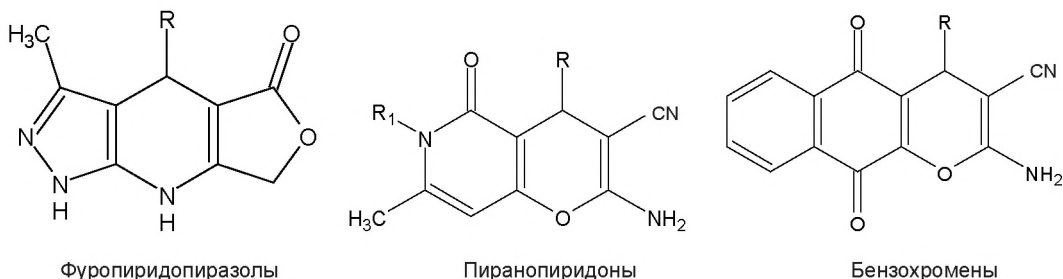


Рис. 2. Производные подофиллотоксина, синтезированные МКР

МКР достаточно просты с точки зрения доступности исходных веществ, техники выполнения эксперимента и приводят, как правило, к хорошим выходам целевых продуктов. Мы решили использовать стратегию МКР для синтеза аналогов подофиллотоксина, у которых цикл А заменён на пиримидиновый фрагмент, содержащий серу в боковой цепи.

Известно, что вещества, содержащие пиримидиновый фрагмент, являются, как правило, биологически активными. Например, азотистые основания цитозин, урацил и тимин входят в состав нуклеиновых кислот. В. Лазер и А.К. Мадан [7] предложили серусодержащие пиримидиновые производные В как возможные препараты против ВИЧ (рис. 3).

Новое производное пиридопиримидина (С) (см. рис. 3), выделяемое некоторыми штаммами бактерии *Escherichia coli*, проявило активность в борьбе с диареей, вызванной токсинами [5].

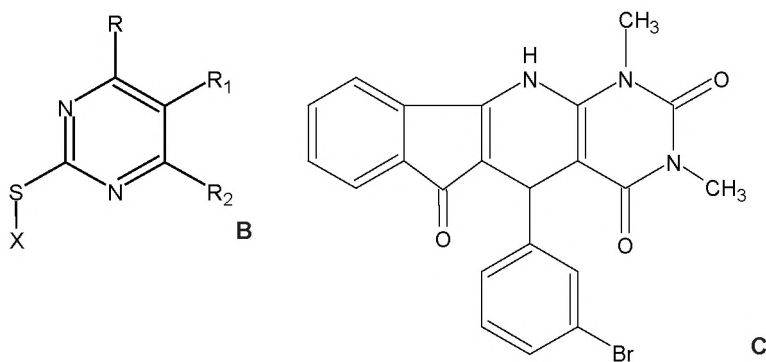


Рис. 3. Серусодержащие пиримидиновые производные В, С

Мы осуществили синтез новых аналогов подофиллотоксина, содержащих тио-метилпиримидиновый фрагмент, по схеме 1.

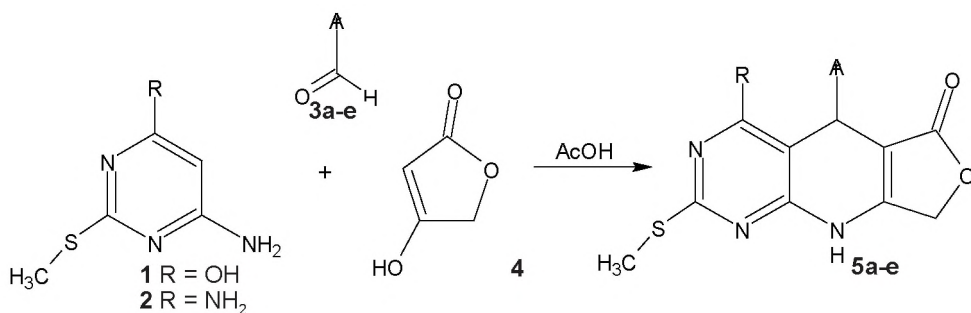


Схема 1. Синтез новых аналогов подофиллотоксина

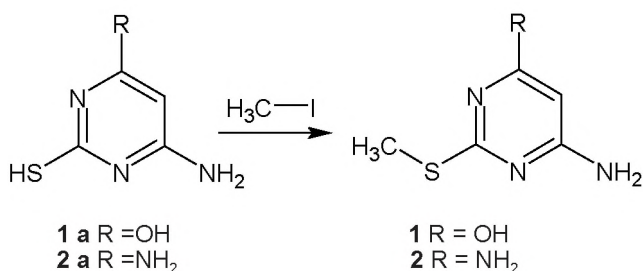


Схема 2. Синтез метилтиопиримидинов 1 и 2

Метилтиопиримидины 1 и 2 синтезировали из меркаптопиримидинов 1a и 2a (схема 2). Альдегиды 3 б, с, е получены по методике, приведенной в патенте [1], альдегиды 3 а и 3 d, меркаптопиримидины 1 а и 2 а — продажные препараты, тетроновая кислота 4 синтезирована по методике [12].

Трехкомпонентную реакцию 2-метилтиопиримидин-4,6-диамина 1 или 6-амино-2-метилтиопиримидин-4-ола 2 с тетроновой кислотой 4 и различными ароматическими альдегидами 3 а-е в молярном соотношении 1:1:1 проводили путем нагревания компонентов в течение 2 ч в ледяной уксусной кислоте.

Мы предполагаем, что реакция протекает по следующему механизму (схема 3). Вначале параллельно протекают реакции Кнёвенагеля между: а) пиримидинами 1 или 2 и альдегидом и б) тетроновой кислотой 4 и альдегидом. Затем аддукты указанных взаимодействий (D и G) вступают в реакцию Михаэля с последующей циклизацией.

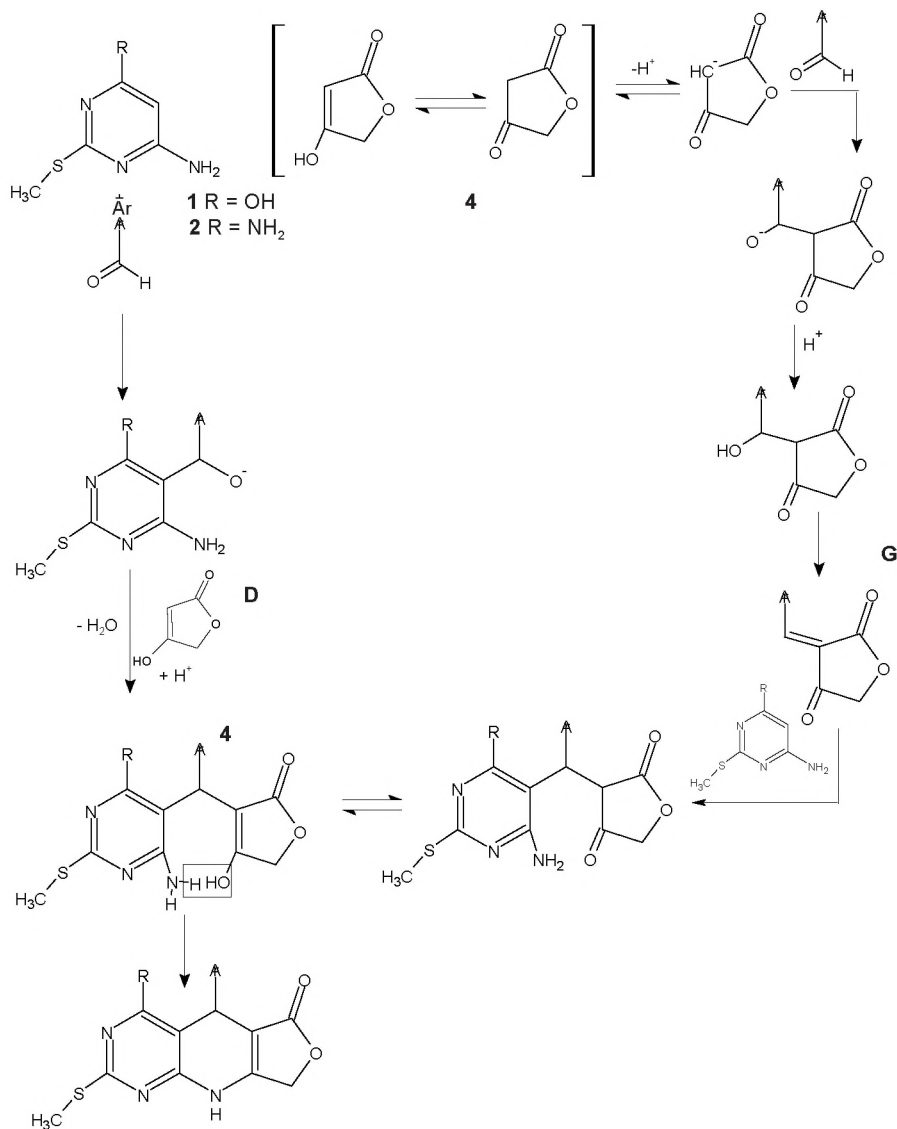
В результате реакции с хорошим выходом образуются фуropyридопиримидины 5a-e в качестве единственного продукта. В таблице приведены выходы и спектры ЯМР¹H соединений 5a-e.

Согласно прогнозу, полученному с помощью программы PASS [11], синтезированные вещества 5 а-е проявляют антиметастатическую активность.

Таким образом, предложен новый удобный способ получения гетероциклических конденсированных систем, содержащих пиримидиновый фрагмент и являющихся аналогами подофиллотоксина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР Н записаны на приборе Bruker-WM-250 (250 МГц) в ДМСО-с1₆, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью хроматографии на пластинках Silufol-UV-254.



5a-e a) $\text{R} = \text{OH}$, $\text{Ar} = 3,4,5\text{-}(\text{OMe})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{-}$; b) $\text{R} = \text{NH}_2$, $\text{Ar} = 3\text{-Br-}4,5\text{-}(\text{OMe})_2\text{C}_6\text{H}_2\text{-}$; c) $\text{R} = \text{NH}_2$, $\text{Ar} = 3\text{-Br-}4\text{-OAc-}5\text{-MeOC}_6\text{H}_2\text{-}$; d) $\text{R} = \text{NH}_2$, $\text{Ar} = 4\text{-OHC}_6\text{H}_5\text{-}$; e) $\text{R} = \text{NH}_2$, $\text{Ar} = 3,5\text{-}(\text{Br})_2\text{-}4\text{-OMeC}_6\text{H}_2\text{-}$.

Схема 3. Синтез фуоропиридопиримидинов **5a-e**

Общая методика синтеза 4-амино-6-гидрокси-2-метилтиотпиримидина 1 и 4, 6-диаминно-2-метилтиопиримидина 2

К спиртовому раствору гидроксида натрия (10 мл этанола + 10 мл воды + 1,24 г гидроксида натрия), содержащему 0,03 моль моногидрата 4-амино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина **1a** или моногидрата 4,6-диамино-2-меркаптопиримидина **2a**, при нагревании по каплям добавляют 0,06 моля подметана. Нагревают в течение 2 ч.

Спектры ЯМР ¹ H соединений 5 а-е

№	R	Ar	Выход, %	Химические сдвиги δ, м.д., J (Гц)
5a	OH	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂ -	78	2.51 (3H, с, SMe), 3.62 (3H, с, 4'-OMe), 3.71 (6H, с, 3,5-OMe), 4.71, 4.93 (2H, д, J _{гем} =16.40, CH ₂), 4.81 (1H, с, CH), 6.50 (2H, с, NH ₂), 11.90 (1H, с, NH)
5b	NH ₂	3-Br-4,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₂ -	65	2.42 (3H, с, SMe), 3.70 (3H, с, 3'-OMe), 3.78 (3H, с, 4'-OMe), 4.78, 4.90 (2H, д, CH ₂ , J _{гем} =16.50), 4.87 (1H, с, CH), 6.45 (2H, с, NH), 6.89 (1H, д, J _{мета} =1.65, 6'-H _{ар}), 7.10 (1H, д, J _{мета} =1.65, 2'-H _{ар}), 10.20 (1H, с, NH)
5c	NH ₂	3-Br-4-OAc-5-MeO C ₆ H ₂ -	63	2.28 (3H, с, COMe), 2.42 (3H, с, SMe), 3.74 (3H, с, OMe), 4.78, 4.91 (2H, д, J _{гем} =16.45, CH ₂), 4.94 (1H, с, CH), 6.50 (2H, с, NH ₂), 6.95 (1H, д, J _{мета} =1.82, 6'-H _{ар}), 7.16 (1H, д, J _{мета} =1.82, 2'-H _{ар}), 10.20 (1H, с, NH)
5d	NH ₂	4-OH-C ₆ H ₅ -	58	2.40 (3H, с, SMe), 4.77 (1H, с, CH), 4.74, 4.83 (2H, д, J _{гем} =16.08, CH ₂), 6.30 (2H, с, NH ₂), 6.63 (2H, д, J _{орто} =8.41, 2'-H _{ар} , 6'-H _{ар}), 7.06 (2H, д, J _{орто} =8.41, 3'-H _{ар} , 5'-H _{ар}), 9.16 (1H, с, OH), 10.10 (1H, с, NH)
5e	NH ₂	3,5-(Br) ₂ -4-OMeC ₆ H ₂ -	77	2.42 (3H, с, SMe), 4.78, 4.88 (2H, д, CH ₂ , J _{гем} =16.10), 4.84 (1H, с, CH), 6.48 (2H, с, NH ₂), 7.38 (2H, с, 2'-H _{ар} , 6'-H _{ар}), 10.20 (1H, с, NH)

После охлаждения реакционной смеси продукты реакции **1** или **2** выпадают в виде мелких кристаллов, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из спиртового раствора гидроксида натрия.

Получают 3,27 г (60%) **1**, т. пл. 260-262 °С, 3.54 г (65%) **2**, т. пл. 200–202°С.

Общая методика синтеза фурутиридопиримидинов 5 а-е

К раствору ледяной уксусной кислоты, содержащей 0,08 г (0,5 ммоль) 4-амино-6-гидрокси-2-метилтиопиримидина **1** или 4,6-диамино-2-метилтиопиримидина **2**, добавляют 0.5 ммоль альдегида **3 а-е** и 0,05 г (0.5 ммоль) тетроновой кислоты **4**. Раствор кипятят 2 ч. За ходом реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol (элюэнт-этилацетат). Полученный раствор упаривают. Образовавшиеся кристаллы очищают, растворяя их в минимальном количестве ДМФА при нагревании и высаживают холодной водой. Перекристаллизовывают из этанола. Получают 4-гидрокси-2-(метилтио)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-5,9-дигидрофуро[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6(8*H*)-он (**5a**), 4-амино-5-(5-бром-3,4-диметоксифенил)-2-(метилтио)-5,9-дигидрофуоро[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6(8*H*)-он (**5b**), 4-амино-5-(5-бром-4-ацетокси-3-метоксифенил)-2-(метилтио)-5,9-дигидрофуоро[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6(8*H*)-он (**5c**), 4-амино-5-(4-гидроксифенил)-2-(метилтио)-5,9-дигидрофуоро[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6(8*H*)-он (**5d**), 4-амино-5-(3,5-дибром-4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5,9-дигидрофуоро[3',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6(8*H*)-он (**5e**).

Авторы выражают благодарность И.В. Магедову за помощь в обсуждении полученных результатов.

Авторы выражают благодарность РФФИ (грант № 07-03-0057) за финансовую поддержку.

Библиографический список

1. Пат. 2024482 РФ, С07С047/55. Способ получения 3-бром-4-гидроксibenзальдегида / В.Л. Афанасьева; Р.Г. Глушков; Ю.В. Ерофеев; С.С. Ковалева. 15.12.1994.
2. Рожкова Е.Н., Углинский П.Ю., Токмаков Г.П., Магедов И.В. Мультикомпонентный синтез новых производных подофиллотоксина с антиканцерогенными свойствами: Сб. тезисов докл. / 1-я Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск, 2009. С. 144-145.
3. Токмаков Г.П., Пржевальский Н.М., Рожкова Е.Н., Нам Н.Л. Мультикомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридина // Известия ТСХА, 2009. Вып. 2. С. 169-175.
4. Bishop J.F., Lowenthal R.M., Joshua D., Matthews J.P., Todd D., Cobcroft R. et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia // Australian Leukemia Study Group. Blood, 1990. 75. P. 27-32.
5. <http://www.chemport.ru/datenews.php?news=1090>.
6. Magedov I.V., Manpadi M., Rozhkova E., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Shors S.T., Steelant W.F.A., Van Slambrouck S., Kornienko A. Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis: Dihydropyridopyrazole analogues of podophyllotoxin. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2007. Vol. 17. P. 1381-1385.
7. Lather V, Madan A.K. Topological models for the prediction of anti-HIV activity of dihydro (alkylthio) (naphylmethyl) oxopyrimidines // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005. Vol. 13. P. 1599-1609.
8. Magedov I.V., Manpadi M., Evdokimov N.M., Elias E.M., Rozhkova E., Ogasawara M.A., Bet-tale J.D., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Antiproliferative and apoptosis inducing properties of pyrano[3,2-c]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2007. Vol. 17. P. 3872-3876.
9. Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S., Steelant W.F.A., Rozhkova E., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Discovery and Investigation of antiproliferative and apoptosis-inducing properties of new heterocyclic podophyllotoxin analogues accessible by a one-step multicomponent synthesis // Journal of Medicinal Chemistry, 2007. Vol. 50. P. 5183-5192.
10. Przheval'skii N.M., Rozhkova E.N., Tokmakov G.P., Magedov I. V. New pyrido[3,2-c]pyrazoles accessible by one-step multi-component synthesis. // Proceedings of the 4th international conference on multi-component reactions and related chemistry. Ekaterinburg, 2009. P. 52-53.
11. PASS <http://www.pharmaexpert.ru/PASS> On line/predict.php.
12. Takefumi Momose, Naoki Toyooka, Yumi Takeuchi. A laboratory synthesis of 4-hydroxy-Z(5H)-furanone (P-tetronic acid). Heterocycles, 1986. Vol. 24. № 5: 1429-1431.

Рецензент — д. б. н. А.А. Ивлев

SUMMARY

New way of furoypyridopyrimidines synthesis by multi-component reactions from 2-methylthiopyrimidine-4,6-diamine, tetronic acid and various aromatic aldehydes has been suggested in the article.

ИГей wwrfs/multi-componentsynthesis, furoypyridopyrimidines, tetronicacid, methylthiopyrimidine, PASS programme, podophyllotoxin, cyto-toxicity.

Пржевальский Николай Михайлович — д. х. н., проф. каф. физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49; тел. (499) 976-16-39; e-mail: pjjevalski@mail.ru).

Рожкова Елена Николаевна — к. х. н., ст. лаборант каф. физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева.

Денисов Павел Дмитриевич — асп. каф. физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева.