

УДК 547.854.4 547.898

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 6-ХЛОРУРАЦИЛА С *o*-ГИДРОКСИБЕНЗИЛОВЫМИ СПИРТАМИ

© 2006 В.А. Осянин¹ Н.Е. Сидорина² Е.Л. Голуб¹

Исследовано взаимодействие между 6-хлорурацилом и рядом *o*-гидроксibenзиловых спиртов при кипячении в среде ДМФА. Получены пять 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинов, структура которых подтверждена спектральными методами. Для 7-бром-1,5-дигидро-2*H*-хромено-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона приводится схема фрагментации при ионизации электронным ударом.

Введение

5-Деазафлавины встречаются в природе в качестве структурного фрагмента в ряде коэнзимов и проявляют широкий спектр биологического действия [1, 2]. Однако в литературе имеется лишь единичный пример синтеза 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавина (1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)диона), исходя из 6-хлорурацила [3].

Предлагается простой метод синтеза 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинов **Ia–e** из салициловых спиртов **IIa–e** и 6-хлорурацила. Эквимольярную смесь исходных веществ кипятили в течение 6 ч в среде ДМФА и после очистки перекристаллизацией из этанола или ДМФА получали хроматографически чистые продукты с выходами 45–82%.

Обсуждение результатов

Исходные спирты получали восстановлением боргидридом натрия в среде этанола соответствующих альдегидов или ацетофенонов.

¹Осянин Виталий Александрович (vosyanin@mail.ru), Голуб Елена Леонидовна, кафедра органической химии Самарского государственного технического университета, 443100, Россия, г. Самара, Молодогвардейская, 244.

²Сидорина Наталья Евгеньевна (sidorinan@inbox.ru), кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

Весьма вероятно, что первоначально протекает внутримолекулярная дегидратация салициловых спиртов с образованием соответствующих гетеродиенов — *o*-метилехинонов, которые далее реагируют с 6-хлорурацилом, выступающим в качестве диенофила. Последующее элиминирование хлороводорода приводит к 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинам.

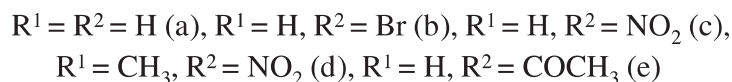
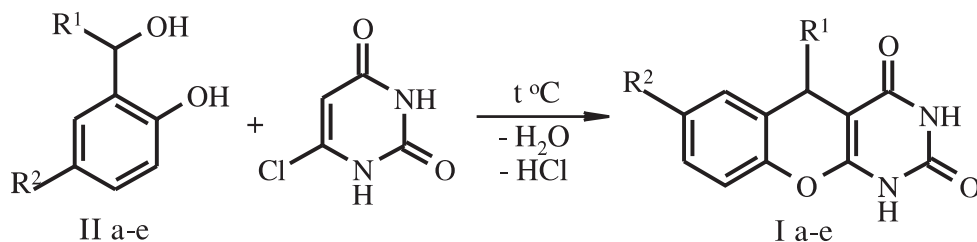


Рис. 1. Общая схема синтеза 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинов (**Ia–e**)

Полученные соединения представляют собой термически стабильные кристаллические вещества желтого цвета, плохо растворимые в большинстве органических растворителей и в воде. В ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения, отвечающие колебаниям ассоциированной водородными связями NH-группы ($3400\text{--}2700\text{ см}^{-1}$) и карбонильных групп ($1736\text{--}1710$ и $1655\text{--}1647\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H протоны метиленового звена проявляются в области $3.52\text{--}3.63$ м.д., а протоны при атомах азота — в виде двух уширенных синглетов в области 11 и 12 м.д.

Для соединения **Ib** был снят масс-спектр при ионизации электронным ударом. Основные пути распада молекулярного иона представлены на рис. 2.

Главное направление фрагментации — отщепление атома водорода метиленового звена, приводящее к образованию единой сопряженной системы и последующий ретродиеновый распад кольца с отщеплением HNCO . Большинство интенсивных пиков осколочных ионов отвечают последующему распаду осколков, образующихся путем ретродиенового распада [4]. Соединение характеризуется интенсивным пиком молекулярного иона и в целом низкой селективностью фрагментации.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S (Япония) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker AM300 с рабочей частотой 300 МГц по ядрам ^1H в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт — TMS. Масс-спектр записан на хроматомасс-спектрометре Finnigan Trance DSQ (США) с прямым вводом вещества в ионный

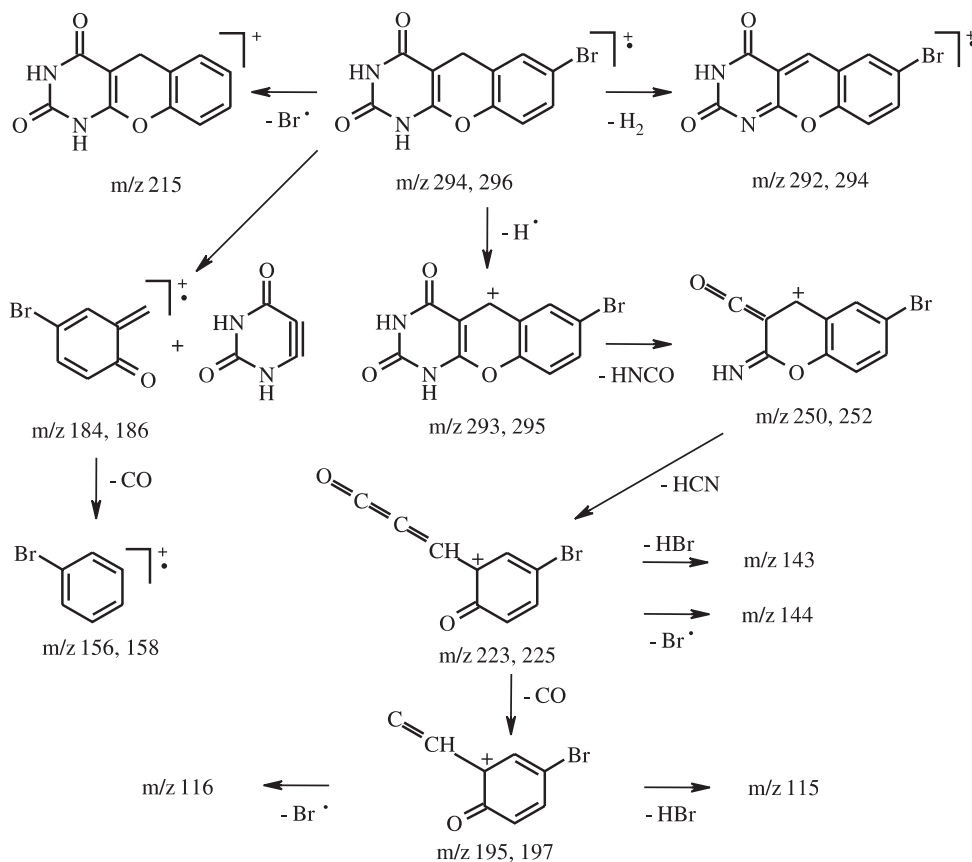


Рис. 2. Схема фрагментации
7-бром-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)диона (Ib)

источник; энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП-М (Россия). Чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии. Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

2-Гидрокси-5-нитробензиловый спирт (**IIc**) и 2-(1-гидрокси-этил)-4-нитрофенол (**IIId**) получены по известным методикам [5].

4-Гидрокси-3-хлорметилацетофенон. Смесь 8 мл 30%-ного раствора формальдегида (0,09 моль) и 45 мл конц. соляной кислоты нагревают до 45°C и при перемешивании прибавляют 10 г 4-гидроксиацетофенона (0,07 моль). По мере протекания реакции 4-гидроксиацетофенон растворяется, образуется раствор красного цвета и вскоре начинает выпадать осадок продукта. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч, добавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают горячей водой и сушат на воздухе. Получают 8,4 г (63%) красно-розовых кристаллов, т. пл. $157\text{--}158^\circ\text{C}$ (лит. т. пл. 160°C [6, 7]).

4-Гидрокси-3-гидроксиметилацетофенон (IIe). 3 г 4-гидрокси-

3-хлорметилацетофенона (0,02 моль) кипятят 4 часа в смеси 15 мл воды и 30 мл диоксана. Растворитель отгоняют в вакууме и получают кристаллы розового цвета, которые используют на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. Выход 2,6 г (93%), т. пл. 107–109°C (лит. т. пл. 111–112°C [8]).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394 (ОН), 3163 (ОН), 1666 (СО), 1597 (С=С), 1443, 1396, 1362, 1296, 1119, 1084, 1034, 964, 903, 822, 602.

4-Бром-2-гидроксиметилфенол (IIb). Растворяют 10 г (0,26 моль) NaBH_4 в 200 мл 95%-ного этанола и при перемешивании добавляют при охлаждении ледяной водой раствор 40 г (0,2 моль) 5-бромсалицилового альдегида в 500 мл этанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, спирт отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 1 л воды и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. Смесь экстрагируют 700 мл диэтилового эфира. Эфир промывают дважды водой, затем раствором NaHCO_3 и далее насыщенным раствором NaCl . Эфир отгоняют и после перекристаллизации из бензола получают продукт в виде бесцветных кристаллов, выход 35,7 г (95%), т. пл. 107–108°C (лит. т. пл. 109°C [8]).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3441 (ОН), 3155 (ОН), 2955, 2908 (CH_2), 1605, 1481, 1431, 1408, 1358, 1304, 1269, 1180, 1126, 999, 899, 818, 744, 706, 633.

Общая методика синтеза 1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дионов (Ia–e).

Смесь 1 г (6,8 ммоль) 6-хлорурацила, 7,0 ммоль салицилового спирта (IIa–e) в 15 мл ДМФА кипятят в течение 6 ч. Смесь охлаждают и выливают при перемешивании в 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА или этанола.

Данным способом получены следующие соединения:

1,5-Дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (Ia). Выход 0,66 г (45%), т. пл. 288–290°C (с разлож.) (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2700 (NH), 1710 (СО), 1655 (СО), 1489, 1458, 1312, 1269, 1227, 1173, 1092, 760. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,52 с (2H, CH_2), 7,06–7,30 м (4H, H-6/9), 10,94 уш. с (1H, NH), 11,86 уш. с (1H, NH).

7-Бром-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (Ib). Выход 1,28 г (64%), т. пл. 338–340°C (из ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2700 (NH), 1717 (СО), 1655 (СО), 1574, 1535, 1474, 1416, 1362, 1300, 1265, 1227, 1173, 1095, 872, 818, 760. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,52 с (2H, CH_2), 7,02 д (1H, H-9, $J=9$ Гц), 7,43 д (1H, H-8, $J=9$ Гц), 7,55 с (1H, H-6), 10,98 уш. с (1H, NH), 11,74 уш. с (1H, NH). Масс-спектр m/z (I ,%) для ^{79}Br : 294 (94) $[\text{M}]^+$, 293 (39), 250 (60), 249 (13), 223 (50), 215 (12), 214 (8), 195 (38), 172 (29), 171 (38), 156 (15), 144 (21), 143 (57), 127 (23), 116 (33), 115 (49), 89 (77), 88 (49), 77 (100) $[\text{Ph}]^+$.

7-Нитро-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (I c). Выход 1,45 г (82%), т. пл. 310°C (с разлож.) (из ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2600 (NH), 1728 (СО), 1655 (СО), 1524, 1481, 1431, 1385, 1342, 1300, 1234, 1204, 1184, 1095, 752. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,63 с (2H,

CH₂), 7,27 д (1H, H-9, $J=9$ Гц), 8,12 д (1H, H-8, $J=9$ Гц), 8,27 с (1H, H-6), 11,04 уш. с (1H, NH), 11,86 уш. с (1H, NH).

5-Метил-7-нитро-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3H)-дион (Id). Выход 1,40 г (75%), т. пл. 290°C (с разлож.) (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–2700 (NH), 1736 (CO), 1647 (CO), 1520, 1477, 1423, 1346, 1300, 1258, 1231, 1084, 814. ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,38 д (3H, CH₃, $J = 6$ Гц), 4,00 кв (1H, H-5), 7,32 д (1H, H-9, $J=9$ Гц), 8,13 д (1H, H-8, $J=9$ Гц), 8,35 с (1H, H-6), 11,06 уш. с (1H, NH), 11,91 уш. с (1H, NH).

7-Ацетил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*d*]пиримидин- 2,4(3H)-дион (Ie). Выход 1,24 г (71%), т. пл. 305–307°C (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–2700 (NH), 1720 (CO), 1678 (COCH₃), 1647 (CO), 1585, 1531, 1493, 1423, 1362, 1300, 1265, 1231, 1169, 1099, 837. ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,56 с (3H, CH₃), 3,57 с (2H, CH₂), 7,15 д (1H, H-9, $J=6$ Гц), 7,84 д (1H, H-8, $J=6$ Гц), 7,92 с (1H, H-6), 11,00 уш. с (1H, NH), 11,76 уш. с (1H, NH).

Литература

- [1] McCormick, J.R.D. Identity of cosynthetic Factor 1 of *Streptomyces aureofaciens* and fragment FO from coenzyme F420 of *Methanobacterium* sp. / J.R.D. McCormick, G.O. Morton. // J. Am. Chem. Soc. – 1982. – V. 104. – No. 14. – P. 4014–4015.
- [2] Hausinger, R.P. Factor 390 chromophores: phosphodiester between AMP or GMP and methanogenic factor 420 / R.P. Hausinger, W.H. Orme-Johnson, C. Walsh // Biochemistry. – 1985. – V. 24. – No. 7. – P. 1629–1633.
- [3] A New Synthetic Method for the Preperation of 5-Deazaflavins and 5-Deaza-1-Oxaflavins / X.Chen [et al.] // J. Chem. Soc., – Chem. Commun. – 1989. – P. 44–45.
- [4] Полякова, А.А. Масс-спектрометрия в органической химии / А.А. Полякова, Р.А. Хмельницкий. –Л.: Химия. – 1972. – С. 228–229.
- [5] Осянин, В.А. Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов на основе 2-галогенимидазолов и салициловых спиртов / В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2005. – Т. 48. – №10. – С. 83–85.
- [6] Kaiser, C. α -Aminoalkyl-4-hydroxy-3-alkylsulfonylmethylbenzyl alcohols having β -adrenergic stimulant activity / C.Kaiser, S.T.Ross // United States Patent № 3,961,076. Inventors: C. Kaiser, Haddon Heights, N.J.; S.T. Ross, Berwyn, Pa. Assignee: SmithKline Corporation, Philadelphia, Pa. Filed July 18, 1975. Published June 1, 1976.
- [7] Hercouet, A. ACYLOXYALKYLIDENEPHOSPHORANES—III. Etude des ω -acyloxybenzylidenetriphenylphosphoranes. Nouvelle voie d'accès aux benzofurannes / A. Hercouet, M.Le Corre // Tetrahedron. – 1981. – V. 37. – No. 16. – P. 2867–2873.

- [8] Borthakur, R.C. Synthesis and Insecticidal Activity of Some New 3-Substituted 4-Hydroxyacetophenones / R.C. Borthakur, N. Borthakur, R.C. Rastogi. // Indian J. Chem. – 1984. – V. 23B. – No. 3. – P. 244–248.
- [9] Dunning, B. A Study of Some Substituted Hydroxybenzyl Alcohols / B. Dunning, F. Dunning Jr., E.E. Reid // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – V. 58. – No. 9. – P. 1565–1568.

Поступила в редакцию 31/*VIII*/2006;
в окончательном варианте — 31/*VIII*/2006.

INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF 6-CLOROURACIL WITH *o*-HYDROXYBENZYL ALCOHOLS³

© 2006 V.A. Osyenin⁴, N.E. Sidorina⁵, E.L. Golub⁴

The reactions between 6-chlorouracyl and a number of *o*-hydroxybenzyl alcohols are carried out by boiling in DMF. The five compounds have been synthesized. All of these substances are characterized by spectral data. The fragmentation scheme of the molecular 7-bromo- 1,5-dihydro-2*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-(3*H*)dione is given.

Paper received 31/*VIII*/2006.

Paper accepted 31/*VIII*/2006.

³Communicated by Dr. Sci. (Chem.), Prof. P.P. Purygin.

⁴Osyenin Vitaly Alexandrovich (vosyanin@mail.ru), Golub Elena Leonidovna, Dept. of Organic Chemistry, Samara State Technical University, Samara, 443100, Russia.

⁵Sidorina Natal'ya Eugen'evna (sidorinan@inbox.ru), Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.