

УДК 542.91+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXI. ЗАМЕЩЕННЫЕ 6-(4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНЫ

А. А. АРОЯН и М. С. КРАМЕР

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

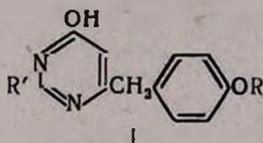
Поступило 8 V 1970

Конденсацией метиловых эфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот с этилацетатом синтезированы γ -(4-алкоксифенил)ацетоуксусные эфиры. Циклизацией последних с тиомочевной, гуанидином, ацетамидином и оксиацетамидином получены соответственно 2-меркапто-, amino-, метил- и оксиметил-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиримидины.

Табл. 2, библиограф. ссылки 4.

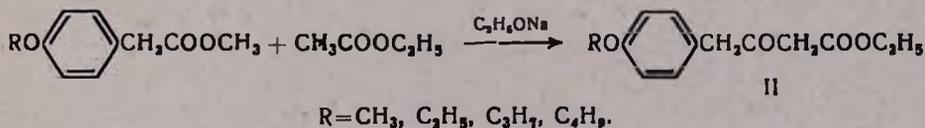
Ранее синтезированы различные производные пиримидина [1], содержащие 4-алкоксибензильные радикалы в 1, 2, 5-ом положениях пиримидинового ядра.

В настоящем сообщении приведен синтез пиримидинов I, в которых 4-алкоксибензильный радикал находится в 6 положении, а 5-ое остается свободным. Биологическое исследование этих соединений даст возможность проследить за изменением их активности.



R = CH₃, C₂H₅; а) R' = SH, б) R' = NH₂, в) R' = CH₃, г) R' = CH₂OH.

В качестве исходных веществ для синтеза соединений I были использованы γ -(4-алкоксифенил)ацетоуксусные эфиры (II), полученные конденсацией метиловых эфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот [2] с этилацетатом по Клайзену.



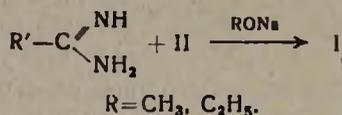
При проведении этой реакции в условиях, описанных для получения γ , γ -диметоксиацетоуксусного эфира [3], выходы II составляли всего 10—15%. Применение распыленного натрия, а также постепенное введение в реакцию этилацетата повысило выход до 30—35%. Дальнейшее

повышение выходов за счет изменения мольного соотношения исходных компонентов и увеличения продолжительности нагревания не было достигнуто.

Очевидно, наряду с основной реакцией происходит конденсация двух молекул этилацетата с образованием ацетоуксусного эфира, что действительно имеет место, так как, кроме основного продукта II, при перегонке получается 35—40% ацетоуксусного эфира. Кроме этого, после отгона эфира II остается густой маслянистый остаток, который не перегоняется и, по-видимому, является продуктом конденсации эфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот, что нами пока не исследовано.

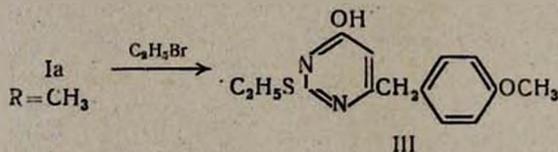
В описанных в литературе других способах получения аналогичных γ -фенилацетоуксусных эфиров (ацелирование натрияцетоуксусного эфира хлорангидридами кислот с последующим отщеплением первоначальной ацетильной группы) выходы последних не превышают 13—30% [4].

Реакцией циклизации γ -(4-алкоксифенил)ацетоуксусных эфиров с тиомочевинной, гидрохлоридами гуанидина, ацетамидина и оксиацетамидина в присутствии алкоголята натрия получены с 40—60% выходами 2-меркапто-, amino-, метил- и оксиметил-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиримидины.

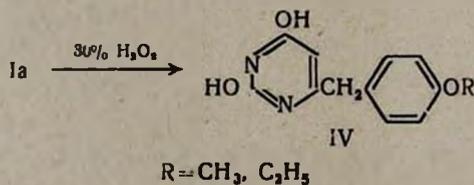


4-Оксипиримидины I—белые или светло-желтые кристаллические вещества, не растворяющиеся в воде и органических растворителях.

Действием бромистого этила в воднощелочной среде на 2-меркапто-4-окси-6-(4'-метоксибензил)пиримидин при комнатной температуре получен 2-этилмеркаптопиримидин III.

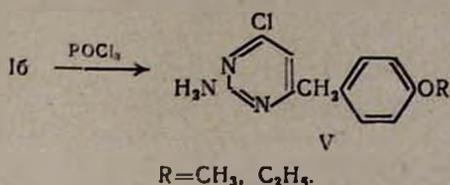


Окисление Ia 30%-ной перекисью водорода приводит к замене меркаптогруппы на оксигруппу.



6-(4'-Алкоксибензил)пурацилы—белые кристаллические продукты с высокими температурами плавления, перекристаллизовываются из этанола.

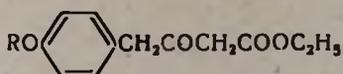
Взаимодействием 2-амино-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиримидинов с хлорокисью фосфора получены 4-хлорпиримидины.



Экспериментальная часть

γ -(4-Аллоксифенил)ацетоуксусные эфиры (II). К 0,1 моля свежеперегнанного метилового эфира 4-аллоксифенилуксусной кислоты при перемешивании и нагревании на водяной бане прибавляют 1,4 г (0,06 г-ат) распыленного натрия и медленно, по каплям приливают 6 г (0,07 моля) абсолютного этилацетата. Последовательное прибавление этих же количеств натрия и этилацетата продолжают до тех пор, пока не будет добавлено 7 г (0,3 г-ат) первого и 30 г (0,35 моля) второго, причем каждая новая порция прибавляется только после полного растворения прибавленного ранее натрия. Нагревание и перемешивание продолжают до полного растворения натрия, на что требуется 3—4 дня. Затем реакционную смесь выливают на лед и приливают HCl до кислой реакции на конго. Маслянистый слой отделяют от водного, последний экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные вытяжки промывают 2%-ным раствором соды, водой и высушивают над сульфатом натрия. После отгонки эфира вещество перегоняют в вакууме (табл. 1).

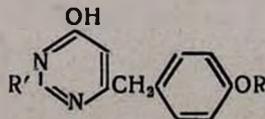
Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Анализ, %			
						найдено	вычислено	С		Н	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	30,5	170—172	C ₁₃ H ₁₆ O ₄	1,1157	1,5148	63,837	61,941	66,28	66,08	7,00	6,82
C ₂ H ₅	32,3	180—181	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	1,1125	1,5166	68,022	66,559	67,12	67,17	7,14	7,24
C ₃ H ₇	27,5	186—188	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	1,0513	1,5042	74,475	71,177	68,00	68,16	7,30	7,62
C ₄ H ₉	22,5	194—196	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	1,0305	1,5008	79,553	75,795	68,80	69,04	8,15	8,39

2-Меркапто-4-окси-6-(4'-аллоксибензил)пириимидины (Ia). Смесь 0,1 моля γ -(4-аллоксифенил)ацетоуксусного эфира, 7,6 г (0,1 моля) тиомочевины и метилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия и 150 мл метанола, нагревают при перемешивании 6—8 часов. После отгонки растворителя к остатку прибавляют 50 мл горячей воды, водный раствор подкисляют ледяной уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола (табл. 2).

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %							
					C		H		N		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	SH	70,5	173—174	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	—	—	—	—	11,37	11,28	12,62	12,91
C ₂ H ₅	SH	62,5	181—182	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	—	—	—	—	10,35	10,67	12,00	12,22
CH ₃	NH ₂	50,5	231—232	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	62,10	62,32	6,00	5,66	18,02	18,17	—	—
C ₂ H ₅	NH ₂	62,4	254—255	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	63,30	63,65	6,40	6,16	17,30	17,13	—	—
CH ₃	CH ₃	46,3	168—169	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	67,62	67,80	6,41	6,12	12,32	12,12	—	—
C ₂ H ₅	CH ₃	45,3	176—177	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	68,50	68,83	6,80	6,60	11,26	11,46	—	—
CH ₃	CH ₂ OH	48,0	177—178	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	63,08	63,42	5,59	5,73	11,27	11,38	—	—
C ₂ H ₅	CH ₂ OH	50,2	190—191	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	65,00	64,60	6,42	6,19	11,00	11,14	—	—

2-Амино-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиридин (Iб). К раствору этилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и 150 мл абсолютного этанола, последовательно прибавляют 9,5 г (0,1 моля) гидрохлорида гуанидина и 0,1 моля γ -(4-алкоксифенил) ацетоуксусного эфира. Смесь нагревают при перемешивании 2—3 часа. Растворитель отгоняют, к остатку прибавляют 50 мл горячей воды и подкисляют ледяной уксусной кислотой. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

2-Метил-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиридин (Iв). К охлажденному раствору метилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и 100 мл метанола, прибавляют 9,45 г (0,1 моля) гидрохлорида ацетамидина и 0,1 моля γ -(4-алкоксифенил) ацетоуксусного эфира. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 1—2 часа и оставляют на ночь. После отгонки растворителя остаток растворяют в воде и осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой при охлаждении до pH=6—7. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, хорошо промывают холодной водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

2-Оксиметил-4-окси-6-(4'-алкоксибензил)пиридин (Iг). Получены аналогичным образом из метилата натрия [3,6 г (0,16 г-ат) натрия и 150 мл метанола], 8,8 г (0,08 моля) гидрохлорида оксиацетамидина и 0,08 моля γ -(4-алкоксибензил) ацетоуксусного эфира (табл. 2).

2-Этилмеркапто-4-окси-6-(4'-метоксибензил)пиридин (III). К раствору 1,12 г (0,02 моля) едкого кали в 10 мл воды прибавляют 2,4 г (0,01 моля) Ia ($R=CH_3$) и после растворения последнего 3,2 г (0,03 моля) бромистого этила. Смесь оставляют на ночь. На следующий день раствор подкисляют уксусной кислотой до полного осаждения III. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2 г (66,6%); т. пл. 175—176°. Найдено %: N 9,80; S 12,00. $C_{14}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено %: N 10,13; S 11,60.

2,4-Диокси-6-(4'-метоксибензил)пиридин (IV). К раствору 0,33 г едкого натра в 0,2 мл воды прибавляют 0,5 г (0,002 моля) Ia ($R=CH_3$) и медленно, по каплям приливают 0,1 мл 30%-ной H_2O_2 в 0,1 мл воды. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 5—10 минут для удаления избытка перекиси водорода. Охлажденный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго и оставляют в холодильнике 2—3 часа. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,35 г (74,4%); т. пл. 204—205°. Найдено %: C 62,25; H 5,25; N 12,32. $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Вычислено %: C 62,06; H 5,27; N 12,06.

2,4-Диокси-6-(4'-этоксibenзил)пиридин. Получен аналогичным образом из 0,52 г (0,002 моля) 2-меркапто-4-окси-6-(4'-этоксibenзил)пиридина. Выход 0,3 г (62,5%); т. пл. 210—211°. Найдено %: C 63,50; H 6,00; N 11,21. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Вычислено %: C 63,40; H 5,73; N 11,37.

2-Амино-4-хлор-6-(4'-метоксибензил)пиридин (V). Смесь 1,5 г (6,5 ммоль) Ib ($R=CH_3$) и 10 г (6,5 ммоль) хлорокиси фосфора нагре-

вают при 110—120° 3 часа. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают на лед, к осадку приливают водный аммиак. Кристаллы фильтруют, промывают теплой водой и высушивают. Выход 1,2 г (75%); т. пл. 155—156°. Найдено %: Cl 14,31. C₁₂H₁₂ClN₃O. Вычислено %: Cl 14,19.

2-Амино-4-хлор-6-(4'-этоксibenзил)пиримидин. Получен аналогично из 1,5 г (5,7 ммоль) 1б (R=C₂H₅) и 8,7 г (5,7 ммоль) хлорокиси фосфора. Выход 1,3 г (81,2%); т. пл. 160—161°. Найдено %: Cl 14,70. C₁₃H₁₄ClN₃O. Вычислено %: Cl 14,31.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXI. ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 6-(4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐԻ

2. Ա. ՉԱՐՈՑԱՆ Ե Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ

Ա մ փ ո փ ու մ

4-Ալկոքսիֆենիլքացախաթթունների մեթիլէսթերները փոշիացրած նստարիումի ներկայությամբ էթիլացետատի հետ կոնդենսելով սինթեզված են γ -(4-ալկոքսիֆենիլ)ացետոքացախաթթվի էսթերները: Վերջիններս թիոմիդանյութի, գուանիդինի, ացետամիդինի և օքսիացետամիդինի հետ ցիկլիզացիայի ենթարկելով ստացված են համապատասխան 2-մերկապտո-, ամինա-, մեթիլ- և օքսիմեթիլ-4-օքսի-6-(4'-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); А. А. Ароян, М. С. Крамер, там же, 20, 219 (1967).
2. А. А. Ароян, В. В. Дарбинян, Арм. хим. ж., 23, 158 (1970).
3. С. J. Hong, С. Plantadoshi, L. J. Irvin, J. Med. Chem., 11, 1182 (1968).
4. А. Я. Берлин, Ю. В. Маркова, ЖОХ, 18, 1791 (1948); И. Б. Симон, И. И. Ковтунская, ЖОХ, 21, 760 (1951).