ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XX, № 1, 1967

УДК 547.853.7+547.854

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-ПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН, М. А. КАЛДРИКЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

С целью получения веществ, представляющих интерес для испытания канцеролитических свойств, синтезированы 4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины, которые действием хлорокиси фосфора переведены в дихлорпроизводные. Введением последних в реакцию со вторичными аминами получены 4,6-диамино-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины.

Взаимодействием *п*-алкоксибензилмалоновых эфиров с мочевиной и тиомочевиной в среде этилата натрия получены также 2,4,6-триокси-5-(*п*-алкоксибензил)- и 2-меркапто-4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины.

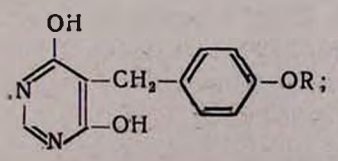
В исследованиях по химиотерапии злокачественных новообразований и лейкозов антиметаболитное направление за последние 10 лет получило значительное развитие.

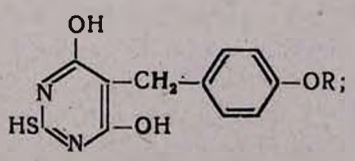
В настоящее время производные пиримидина, являющиеся антиметаболитами, занимают солидное место как в экспериментальных исследованиях, так и в клинике. Изучение действия производных пиримидинов на опухоли впервые было предпринято в 1946 г. [1]. Почти в то же время Лимарци с сотрудниками [2] испытали одно из тиопроизводных пиримидина (2-тиоурацил) при лечении лейкозов.

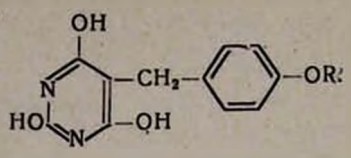
В 1954 г. появилось сообщение [3] о биологических свойствах 6-азатимина, затем были синтезированы и изучены 6-азаурацил [4], азауридин [5], с известным успехом были подробно изучены 5-фторурацил и его аналоги [6]. Позднее были синтезированы и изучены 2-метилтио-4-амино-5-оксиметилпиримидин (метиоприм) [7], 2-метил-4-амино-5-окси-метилпиримидин (токсипиримидин) [8], 2-(*о*-хлорбензил)меркапто-4-диметиламинопиримидин (Байер Dg—935) и его изомер 2-(*о*-хлорбензил)меркапто-4-диметиламино-5-метилпиримидин (Байер Dg—428) [9].

С целью усиления метаболитной активности вышеуказанных соединений некоторые исследователи заменили амино- и алкиламиногруппы в этих соединениях алкилирующими радикалами, в частности этиленимино и β,β-бисхлорэтиламиногруппами. Перспективным из таких соединений оказался 4-метил-5-бис(β-хлорэтил)аминоурацил—допан [10], получивший применение при некоторых формах хронического лейкоза и лимфогранулематоза.

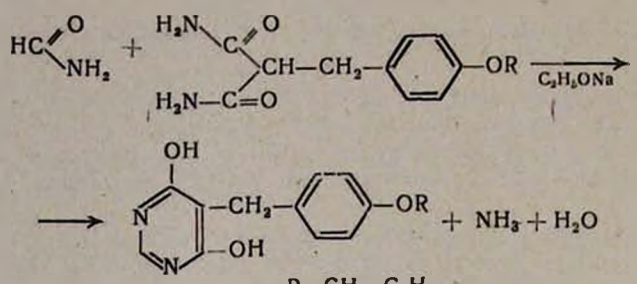
Вышеизложенные данные побудили нас начать поиски среди производных пиримидина веществ с меньшим побочным действием и более широким терапевтическим эффектом. Мы задались целью синтезировать ряд 5-замещенных пиримидинов со следующими общими формулами:







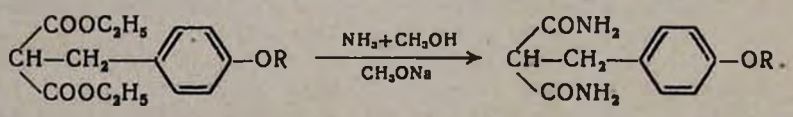
Синтез 4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов осуществлен взаимодействием диамидов алкоксибензилмалоновых кислот с формамидом в присутствии этилата натрия:



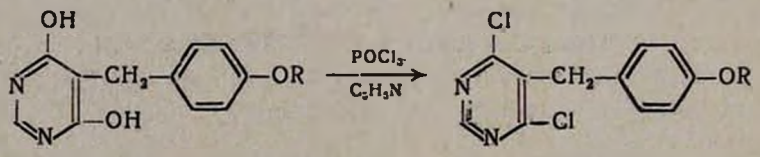
R=CH_3, C_2H_5.

При проведении реакции важное значение имеет качество абсолютного спирта (не менее чем 99,7%). Реакцию, успешно протекающую с диамидами *n*-метокси- и *n*-этоксибензилмалоновых кислот, не удалось осуществить с диамидами *n*-пропокси- и *n*-изопропоксибензилмалоновых кислот, по-видимому, из-за их очень плохой растворимости в абсолютном спирте. Попытка провести реакцию с применением аппарата Сокслетта тоже не дала удовлетворительных результатов.

Необходимые для этой реакции диамиды *n*-алкоксибензилмалоновых кислот были получены взаимодействием алкоксибензилмалоновых эфиров с насыщенным метанольным раствором аммиака в присутствии каталитических количеств метилата натрия [11]:



Полученные 4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины превращены в соответствующие 4,6-дихлорпроизводные действием свежеперегнанной хлорокиси фосфора в присутствии пиридина.

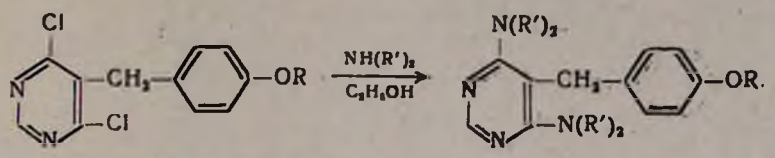


Реакция осуществлена также в среде диметиланилина с одинаковыми результатами. Обработка реакционной массы проведена двояко: или после отгонки избытка хлорокиси фосфора к остатку прибавлялась вода и продукт экстрагировался хлороформом, или после отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток выливался в ледяную

воду и через несколько часов фильтровались кристаллы дихлорпиримидина. При этом выход сырого продукта больше, чем в первом случае.

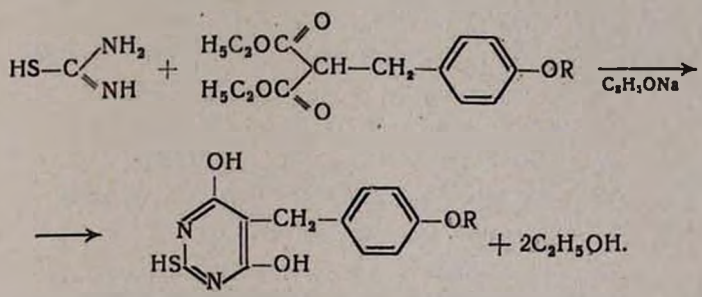
4,6-Дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины перекристаллизовывались из абсолютного спирта.

Нагреванием 4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов с пиперидином и морфолином в среде этилового спирта получены соответствующие диаминопроизводные:



R = CH_3, $N(R')_2$ = 2-пиперидил, 4-морфолил.

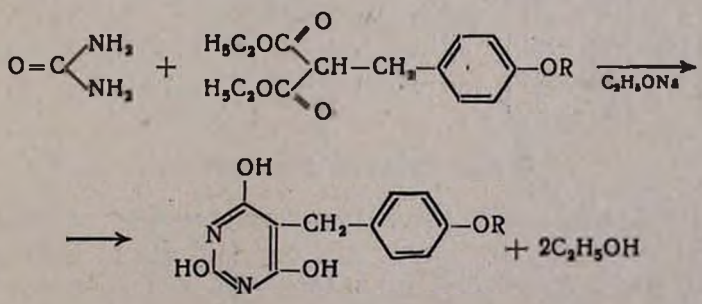
Синтез 2-меркапто-4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов осуществлен взаимодействием *п*-алкоксибензилмалоновых эфиров с тиомочевиной в присутствии этилата натрия:



R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, изо-C_3H_7, C_4H_9, изо-C_4H_9.

2-Меркапто-4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины представляют собой белые и желтоватые кристаллические вещества, перекристаллизовывающиеся из абсолютного метанола.

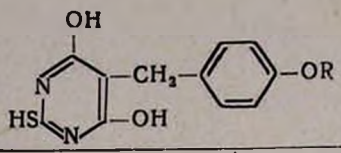
Введением *п*-алкоксибензилмалоновых эфиров в реакцию с мочевиной в среде этилата натрия синтезированы также 2,4,6-триокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины:



R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, изо-C_3H_7, C_4H_9, изо-C_4H_9.

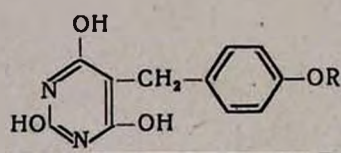
Выходы, физико-химические константы, а также некоторые данные элементарного анализа полученных 2-меркапто-4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)- и 2,4,6-триокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	71,2	152—153	$C_{12}H_{12}N_2O_3S$	10,36	10,59	11,75	12,13
C_2H_5	63,3	175—177	$C_{13}H_{14}N_2O_3S$	9,75	10,06	11,72	11,51
C_3H_7	62,0	136—137	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	9,39	9,57	10,86	10,96
C_3H_7-изо	65,6	118—120	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	9,77	9,57	10,69	10,96
C_4H_9	51,0	150—152	$C_{15}H_{18}N_2O_3S$	9,10	9,13	10,21	10,46
C_4H_9-изо	62,0	159—161	$C_{15}H_{18}N_2O_3S$	9,38	9,13	10,16	10,46

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	50,6	198—200	$C_{12}H_{12}N_2O_4$	58,19	58,06	4,93	4,87	10,98	11,28
C_2H_5	62,1	191—192	$C_{13}H_{14}N_2O_4$	59,83	59,53	5,37	5,38	10,80	10,67
C_3H_7	54,6	207—208	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	60,57	60,86	5,58	5,83	10,32	10,13
C_3H_7-изо	63,7	200—201	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	60,60	60,86	5,78	5,83	9,83	10,13
C_4H_9	52,5	207—208	$C_{15}H_{18}N_2O_4$	62,32	62,05	6,67	6,25	9,41	9,64
C_4H_9-изо	63,0	222—223	$C_{15}H_{18}N_2O_4$	62,08	62,05	6,71	6,25	9,43	9,64

Экспериментальная часть

Диэтиловые эфиры п-алкоксибензилмалоновых кислот. Получены по описанному в литературе способу [12] взаимодействием малонового эфира с *п*-алкоксибензилхлоридами в присутствии этилата натрия.

Диамиды п-алкоксибензилмалоновых кислот. 0,1 моля диэтилового эфира *п*-алкоксибензилмалоновой кислоты в 150 *мл* насыщенного аммиачного раствора метанола прибавляют к раствору метилата натрия, приготовленному из 0,2 *г* натрия и 70 *мл* абсолютного метанола. Смесь оставляют при комнатной температуре в течение 96 часов. Отфильтровывают белые кристаллы. Выход диамида *п*-метоксибензилмалоновой кислоты 71,6%, т. пл. 212—213°. По литературным данным [13] т. пл. 218—219°. Найдено %: C 59,18; H 6,27; N 12,48. $C_{11}H_{14}N_2O_3$. Вычислено %: C 59,45; H 6,35; N 12,59.

Выход диамида *п*-этоксибензилмалоновой кислоты 70,8%, т. пл. 228—229°. Найдено %: C 61,26; H 6,78; N 11,76. $C_{12}H_{16}N_2O_3$. Вычислено %: C 61,00; H 6,82; N 11,85.

Выход диамида *п*-пропоксибензилмалоновой кислоты 77,7%, т. пл. 222—223°. Найдено %: C 62,41; H 6,36; N 11,30. $C_{13}H_{18}N_2O_3$. Вычислено %: C 62,38; H 6,44; N 11,18.

4,6-Диокси-5-(п-алкоксибензил)пиримидины. К раствору этилата натрия, приготовленному из 2 *г*-ат натрия и 150 *мл* абсолютного спирта, прибавляют 0,1 моля диамида *п*-алкоксибензилмалоновой кислоты и 10 *мл* свежеперегнанного формамида. Смесь при перемешивании кипятят в течение 8—10 часов, отсасывают и осадок растворяют в 50 *мл* горячей воды. Отфильтровывают непрореагировавший диамид, фильтрат подкисляют 25—30 *мл* разбавленной (1 : 1) соляной кислоты до pH = 2—3. Колбу с осадком оставляют в рефрижераторе в течение 1—2 часов. Кристаллы фильтруют и промывают ледяной водой. Выход 4,6-диокси-5-(*п*-метоксифенил)пиримидина 87,0%, т. пл. 278—279°. Найдено %: C 61,95; H 5,35; N 12,27. $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Вычислено %: C 62,06; H 5,20; N 12,05.

Выход 4,6-диокси-5-(*п*-этоксибензил)пиримидина 81,0%, т. пл. 275—276°. Найдено %: C 63,31; H 5,72; N 11,15. $C_{13}H_{14}N_2H_3$. Вычислено %: C 63,40; H 5,68; N 11,37.

4,6-Дихлор-5-(п-алкоксибензил)пиримидины. К 1 молю свежеперегнанной хлорокиси фосфора приливают 16 *г* пиридина и 0,1 моля 4,6-диокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидина. Смесь нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают в стакан со льдом. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход сырого 4,6-дихлор-5-(*п*-метоксибензил)пиримидина 68,5%, т. пл. 120—121° (из спирта). Найдено %: C 53,50; H 3,70; N 10,12; Cl 26,44. $C_{12}H_{10}N_2OCl_2$. Вычислено %: C 53,55; H 3,74; N 10,40; Cl 26,34.

Выход сырого 4,6-дихлор-5-(*п*-этоксибензил)пиримидина 74,0%, т. пл. 78—80° (из спирта). Найдено %: C 55,04; H 4,56; N 9,98; Cl 25,21. $C_{13}H_{12}N_2OCl_2$. Вычислено %: C 55,14; 4,27; N 9,88; Cl 25,04.

4,6-Ди-(R_2-амино)-5-(п-алкоксибензил)пиримидины. Смесь 0,02 моля 4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидина и 0,1 моля вторичного амина в 30 *мл* спирта нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов. Отгоняют спирт, прибавляют 30 *мл* воды, экстрагируют

эфиром и высушивают безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток при стоянии в течение 3—4 дней закристаллизовывается. Выход сырого 4,6-ди(1-пиперидино-5-(*n*-метоксибензил)-пиридина 77,8%, т. пл. 85—86° (из спирта). Найдено %: C 72,39; H 8,16; N 14,98. $C_{22}H_{30}N_4O$. Вычислено %: C 72,10; H 8,25; N 15,28.

Выход сырого 4,6-ди-(4-морфолино)-5-(*n*-метоксибензил)пиримидина 65,6%, т. пл. 89—90° (из спирта). Найдено %: C 64,56; H 7,26; N 13,90. $C_{20}H_{26}N_4O_3$. Вычислено %: C 64,84; H 7,07; N 15,11.

2-Меркапто-4,6-диокси-5-(n-алкоксибензил)пиримидины. Смесь 0,05 моля *n*-алкоксибензилмалонового эфира, 0,08 моля тиомочевины и этилата натрия (приготовленного из 0,13 *г*-ат натрия и 70 *мл* абсолютного спирта) при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов. Затем прибавляют 125 *мл* воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из 50%-ного этилового спирта (табл. 1).

2,4,6-Триокси-5-(n-алкоксибензил)пиримидины. Смесь 0,05 моля *n*-алкоксибензилмалонового эфира, 0,05 моля мочевины и этилата натрия (приготовленного из 0,05 *г*-ат натрия и 30 *мл* абсолютного спирта) при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6 часов. Отгоняют спирт, к остатку приливают 50 *мл* воды и подкисляют соляной кислотой до кислой реакции (на конго). Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из метанола и воды (1 : 1) (табл. 2).

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 5 II 1966

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՄԻ ՔԱՆԻ 5-(Պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕՀԱՆՋԱՆՅԱՆ

Ամփոփում

Զարորակ նորագոյացումների և լեյկոզների քիմիաթերապիայում կատարվող հետազոտություններում հակամետաբոլիտային ուղղությունը վերջին 10 տարիների ընթացքում ստացել է նշանակալից զարգացում։ Այս առնչությամբ կարևոր տեղ են գրավում պիրիմիդինի ածանցյալները։

Ներկա աշխատանքը նվիրված է մի քանի 4,5,6-տեղակալված պիրիմիդինների սինթեզին։

Պ-Ալկօքսիբենզիլմալոնաթթվի դիամիդները նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ ֆորմամիդի հետ կոնդենսացնելով սինթեզել ենք 4,6-դիօքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)պիրիմիդիններ։ Դիամիդներն ստացել ենք պ-ալկօքսիբենզիլմալոնաթթվի էսթերների և մեթանոլային ամոնիակի հագեցած լուծույթի փոխազդեցությամբ կատալիտիկ քանակներով նատրիումի մեթիլատի ներկա-

լուծամբ։ 4,6-Դիօքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)պիրիմիդինները պիրիդինի միջավայրում ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ տաքացնելով ստացել ենք համապատասխան դիքլորպիրիմիդիններ։ Վերջիններս ռեակցիայի մեջ ենք մտցրել երկրորդալին ամինների հետ և սինթեզել 4,6-դի-N-տեղակալված պիրիմիդիններ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Н. И. Вольфсон*, Вопросы онкологии. Труды АМН СССР, в. 4, 235 (1952).
2. *L. R. Limazzi, R. J. Kulasavage, C. L. Pirani*, Blood, 1, 426 (1946).
3. *W. H. Prussoff, W. L. Holmes, A. D. Welch*, Cancer Res., 14, 570 (1954). *W. Selbert*, Ber., 80, 494 (1947).
4. *F. Sôrm, A. Jakubovic, L. Slechta*, Experientia, 2, 7, 271 (1656). *R. E. Handschumacher, A. B. Welch*, Cancer Res., 16, 965 (1956).
5. *J. Skoda, J. V. Hess, F. Sôrm*, Experientia, 13, 150 (1937). *C. A. Pasternak, R. E. Handschumacher*, Proc. Am. Ass. Cancer Res., 2, 4, 333 (1958).
6. *R. Duschinsky, E. Pleven, K. Heidelberger*, J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957).
7. *T. Okuda, C. C. Price*, J. Org. Chem., 23, 1738 (1958). *T. L. V. Ulbricht, C. C. Price*, J. Org. Chem., 21, 567 (1956).
8. *H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins, C. C. Cheng*, J. Org. Chem., 27, 3614 (1962).
9. *H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins, C. C. Cheng*, J. Org. Chem., 27, 181 (1962).
10. *Л. Ф. Ларионов. Г. И. Платонова*, Вопросы онкологии, 1, 5, 36 (1955).
11. *P. R. Russell*. J. Am. Chem. Soc., 72, 1853 (1950).
12. *А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян*, Изв. АН АрмССР, серия естест. и тех. наук, 8, 37 (1955).
13. *P. B. Russell, G. H. Hitchings*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3443 (1952).