ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XX, № 3, 1967

УДК 547.853.7+547.854.1

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 4-ОКСИ-5-(n-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛ-2-МЕРКАПТО- И АМИНОПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН и М. С. КРАМЕР

Взаимодействием *n*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с тиомочевиной в присутствии этилата натрия получены 2-меркапто-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Последние действием алкилйодидов переведены в 2-алкилмеркаптопроизводные.

Взаимодействием 4-алкоксибензил ацетоуксусных эфиров с гуанидином в присутствии этилата натрия синтезированы 2-амино-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Последние, а также их 2-алкилмеркаптоаналоги, действием хлорокиси фосфора переведены в соответствующие 4 хлорпроизводные.

Синтезированы также 4-(1-пиперидил) и 4-(4′-морфилил)-2-амино-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины.

В результате интенсивных исследований, проведенных за последние 10—15 лет, синтезирован ряд соединений, представляющих определенный интерес для химиотерапии злокачественных новообразований и лейкозов. В числе препаратов, применяемых в онкологии, значительное место занимают производные пиримидина [1,2,3].

Наиболее важными препаратами этого ряда с антиметаболитным действием являются 5-фторурацил и 5-фторуридин [4].

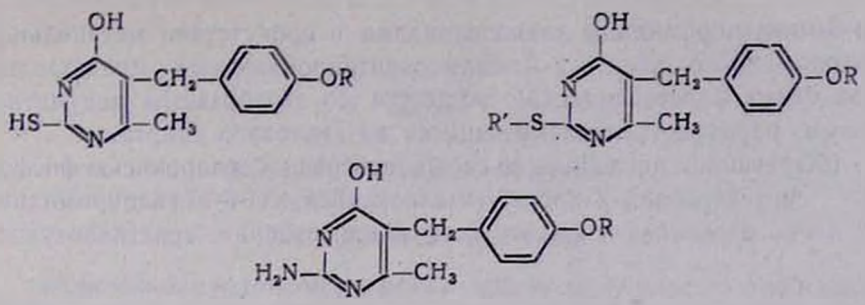
Установлено, что эти соединения оказывают существенное влияние на биосинтез нуклеиновых кислот опухолевых и некоторых нормальных клеток.

В онкологической практике определенное место заняли и некоторые другие производные пиримидина, как пентоксил (5-оксиметил-4-метилурацил) и метацил (4-метилурацил) [5].

Дальнейшие исследования в этом направлении привели к таким производным пиримидина, которые содержат цитотоксические (алкилирующие) группы (*бис*-β-хлорэтиламины и этиленимины). Из числа этих препаратов следует указать 2,4-диэтиленимино-6-метилпиримидин, 2,4-диэтиленимино-6-хлорпиримидин (этимидин), 4-метил-5-ди-(2-хлорэтил)аминоурацил (допан), 5-[*бис*(2-хлорэтил)амино]урацил [6].

Имея в виду значительное место, занимаемое производными пиримидина в онкологии и их антивирусное действие, в нашей лаборатории был синтезирован ряд 5-(*n*-алкоксибензил)замещенных 4,6-диокси-, -дигалоидо- и -диаминопиримидинов и других аналогичных соединений, представляющих интерес для испытания их противоопухолевой активности [7].

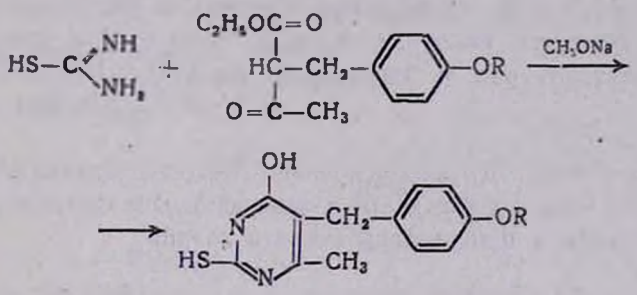
В данной работе приводится синтез ряда других 5-(*n*-алкоксибензил)замещенных пиримидинов со следующими общими формулами:



R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, *изо*-C_3H_7, C_4H_9, *изо*-C_4H_9, C_5H_{11}, *изо*-C_5H_{11}.

R′=CH_3, C_2H_5.

Синтез 2-меркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов осуществлен взаимодействием *п*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с тиомочевиной в присутствии метилата натрия:



Важное значение при этом имеет количество последнего. Так, если исходные продукты использовать в эквимолекулярном соотношении, то выход продукта реакции составляет всего 50—55%, в то время как увеличение количества метилата натрия до трех молей повышает выход до 70—75%. Необходимые для этой реакции *п*-алкоксибензилацетоуксусные эфиры были синтезированы взаимодействием ацетоуксусного эфира с *п*-алкоксибензилхлоридами в присутствии этилата натрия [8]. Мы попытались провести эту реакцию также в среде абсолютного эфира с распыленным металлическим натрием, как это описано Степановой для получения эфиров алкоксиметилмалоновых кислот [9]. Однако это не привело к заметному увеличению выхода алкоксибензилзамещенных ацетоуксусных эфиров.

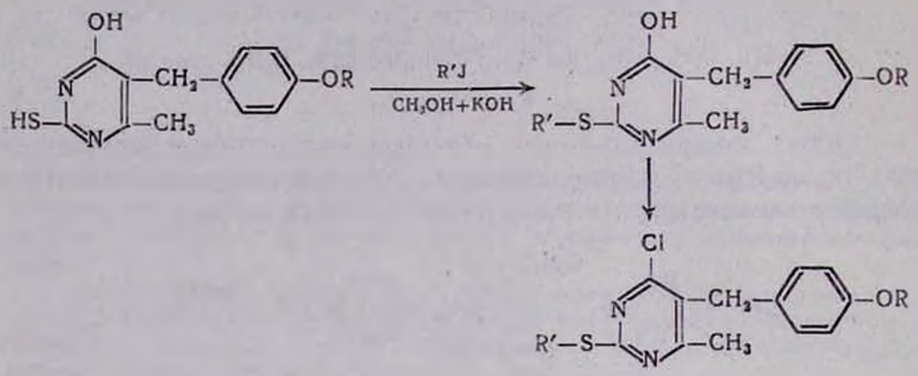
2-Меркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины — белые кристаллические вещества, которые легко перекристаллизовываются из метанола.

С целью получения соответствующих 4-хлорзамещенных производных мы вводили вышеприведенные соединения в реакцию с хлорокисью фосфора. Однако, шестичасовое нагревание при 120° с трехкратным избытком хлорокиси фосфора не привело к ожидаемым соединениям.

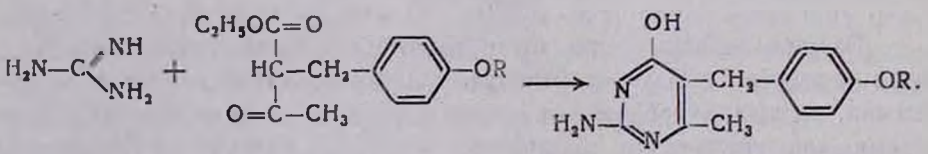
2-Алкилмеркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины были получены действием на 2-меркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибен-

зил)-6-метилпиримидины алкилгалоидами в присутствии метанольного раствора едкого кали. 2-Алкилмеркаптопроизводные представляют собой белые кристаллические вещества со своеобразным неприятным запахом, перекристаллизовывающиеся из этилового спирта.

Нагреванием последних со свежеперегнанной хлорокисью фосфора были синтезированы-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Они легко перегоняются в вакууме и при стоянии кристаллизуются:

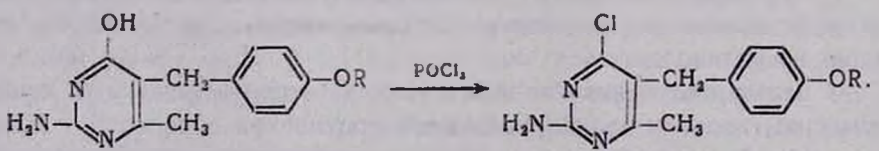


2-Амино-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины были синтезированы взаимодействием *n*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с гуанидином в присутствии этилата натрия:

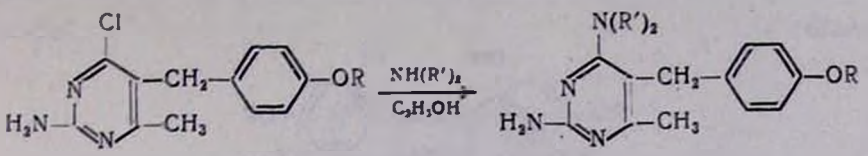


В первоначальных опытах этот синтез был проведен с гуанидином, полученным взаимодействием хлоргидрата гуанидина с этилатом натрия. В дальнейшем выяснилось, что синтез 2-аминопиримидинов можно успешно проводить непосредственно с хлоргидратом гуанидина.

2-Амино-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины взаимодействием с хлорокисью фосфора были превращены в соответствующие 2-амино-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины:



Нагреванием последних с пиперидином и морфолином в среде этилового спирта были получены аминопроизводные пиримидина:



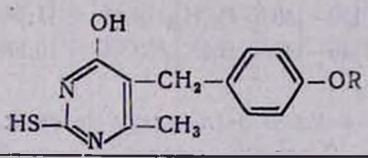
$N(R')_2$ = 1-пиперидил, 4-морфолил.

Экспериментальная часть

n-Алкоксибензилацетоуксусные эфиры получены по описанному в литературе способу [8]—взаимодействием ацетоуксусного эфира с *n*-алкоксибензилхлоридами [10] в присутствии этилата натрия.

2-Меркапто-4-окси-5-(n-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Смесь 0,1 моля *n*-алкоксибензилацетоуксусного эфира, 0,1 моля тиомочевины и метилата натрия, приготовленного из 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 до кислой реакции на конго. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

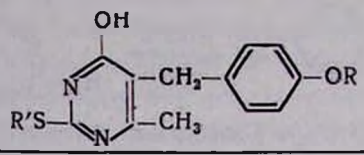
Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %: N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	70,2	225—226	$C_{13}H_{14}N_2O_2S$	10,50	10,67	12,18	12,22
C_2H_5	77,1	205—206	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$	10,02	10,13	11,52	11,57
C_3H_7	65,0	229—230	$C_{15}H_{18}N_2O_2S$	9,40	9,54	10,95	11,00
изо-C_3H_7	77,7	215—217	$C_{15}H_{18}N_2O_2S$	9,80	9,54	10,65	11,00
C_4H_9	66,6	210—211	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	8,95	9,20	10,25	10,50
изо-C_4H_9	83,3	252—254	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	9,60	9,20	10,31	10,50
C_5H_{11}	71,4	227—228	$C_{17}H_{22}N_2O_2S$	8,91	8,79	10,21	10,06
изо-C_5H_{11}	76,9	228—240	$C_{17}H_{22}N_2O_2S$	8,80	8,79	9,90	10,06

2-Алкилмеркапто-4-окси-5-(n-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. 0,05 моля 2-меркапто-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидина нагревают с 0,075 моля едкого кали в 75 *мл* метанола и с 0,05 моля йодистого алкила на водяной бане в течение 10—15 минут. При прибавлении воды к охлажденной смеси выпадает обильный белый осадок. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

Таблица 2



R	R′	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %: S найдено	S вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	CH_3	77,0	152—153	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	11,97	11,57	10,17	10,13
C_2H_5	CH_3	73,3	195—196	$C_{15}H_{18}N_2O_2S$	11,63	11,00	10,21	9,64
C_3H_7	CH_3	69,6	170—171	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	10,20	10,50	8,97	9,20
изо-C_3H_7	CH_3	71,1	163—165	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	10,84	10,50	9,00	9,20
C_4H_9	CH_3	72,6	157—158	$C_{17}H_{22}N_2O_2S$	10,30	10,06	8,67	8,80
изо-C_4H_9	CH_3	75,3	162—163	$C_{17}H_{22}N_2O_2S$	10,50	10,06	8,21	8,80
C_5H_{11}	CH_3	80,0	160—161	$C_{18}H_{24}N_2O_2S$	9,22	9,64	8,69	8,42
изо-C_5H_{11}	CH_3	87,5	164—166	$C_{18}H_{24}N_2O_2S$	9,89	9,64	8,64	8,42
CH_3	C_2H_5	81,4	139—140	$C_{15}H_{18}N_2O_2S$	11,30	11,03	9,59	9,64
C_2H_5	C_2H_5	78,3	140—142	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	10,86	10,50	8,92	9,20

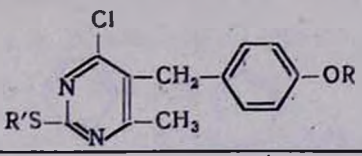
2-Алкилмеркапто-4-хлор-5-(п-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Смесь 0,02 моля 2-алкилмеркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидина и 20 *мл* свежеперегнанной хлорокиси фосфора нагревают при температуре кипения последней 5—6 часов. После удаления избытка хлорокиси фосфора под уменьшенным давлением полученное тяжелое масло выливают на мелко измельченный лед, экстрагируют эфиром, эфирный слой промывают 5%-ным раствором гидроокиси натрия, водой и высушивают безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя полученный продукт перегоняют в вакууме (табл. 3).

2-Амино-4-окси-5-(п-алкоксибензил)-6-метилпиримидины.

А. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,1 *г*-ат. натрия и 60 *мл* абсолютного этанола, прибавляют 0,1 моля *п*-алкоксибензилацетоуксусного эфира. К раствору этилата натрия того же объема и концентрации прибавляют 0,1 моля хлоргидрата гуанидина. Выделившийся хлористый натрий отфильтровывают, а фильтрат, содержащий гуанидин, прибавляют к раствору натриевого производного *п*-алкоксибензилацетоуксусного эфира. Смесь нагревают при перемешивании 3 часа. После отгонки растворителя к остатку прибавляют 50 *мл* кипящей воды и подкисляют ледяной уксусной кислотой. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 4).

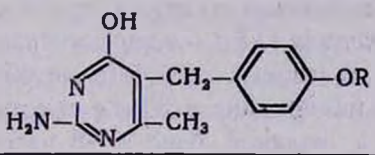
Б. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,2 *г*-ат. натрия и 150 *мл* абсолютного этанола последовательно прибавляют 0,1 моля хлоргидрата гуанидина и 0,1 моля *п*-алкоксибензилацетоук-

Таблица 3



R	R′	Выход в %	Т. кип. в °C/*мм*	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	Анализ в % Cl найдено	Анализ в % Cl вычислено
CH_3	CH_3	71,4	193—195/1	—	$C_{14}H_{15}ClN_2OS$	12,36	12,00
C_2H_5	CH_3	72,7	210—211/1	64—65	$C_{15}H_{17}ClN_2OS$	11,12	11,48
C_3H_7	CH_3	75,8	213—215/1	58—59	$C_{16}H_{19}ClN_2OS$	11,35	10,97
изо C_3H_7	CH_3	62,5	215—216/1	52—53	$C_{16}H_{19}ClN_2OS$	10,83	10,97
C_4H_9	CH_3	64,8	224—226/1	50—51	$C_{17}H_{21}ClN_2OS$	10,54	10,52
изо-C_4H_9	CH_3	71,6	228—229/1	55—56	$C_{17}H_{21}ClN_2OS$	10,20	10,52
C_5H_{11}	CH_3	66,6	239—240/1	39—40	$C_{18}H_{23}ClN_2OS$	10,38	10,14
CH_3	C_2H_5	62,8	210—213/1	—	$C_{15}H_{17}ClN_2OS$	11,55	11,48
изо-C_6H_{11}	CH_3	50,0	240—242/1	37—38	$C_{18}H_{23}ClN_2OS$	9,88	10,14
C_2H_5	C_2H_5	66,5	215—217/1	65—67	$C_{16}H_{19}ClN_2OS$	11,30	10,97

Таблица 4

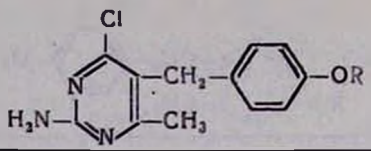


R	Выход в %	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	Анализ в % C найдено	Анализ в % C вычислено	Анализ в % H найдено	Анализ в % H вычислено	Анализ в % N найдено	Анализ в % N вычислено
CH_3	64,5	278—280	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	63,67	63,65	5,92	6,01	17,17	17,13
C_2H_5	61,2	260—261	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	65,00	64,84	6,79	6,60	16,26	16,16
C_3H_7	54,3	234—235	$C_{15}H_{19}N_3O_2$	66,06	65,91	7,31	7,06	15,10	15,37
изо-C_3H_7	63,4	273—274	$C_{15}H_{19}N_3O_2$	65,72	65,91	7,31	7,06	14,99	15,37
C_4H_9	53,9	147—149	$C_{16}H_{21}N_3O_2$	65,90	66,17	7,49	7,24	14,30	14,72
изо-C_4H_9	56,5	154—155	$C_{16}H_{21}N_3O_2$	66,54	66,17	7,52	7,24	14,82	14,72
C_5H_{11}	57,4	242—246	$C_{17}H_{23}N_3O_2$	67,89	67,74	7,60	7,68	13,60	13,92
изо-C_5H_{11}	61,1	235—236	$C_{17}H_{23}N_3O_2$	67,61	67,74	7,31	7,68	14,20	13,92

сусного эфира. Реакцию и обработку проводят аналогично описанному выше (А).

2-Амино-4-хлор-5-(п-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Смесь 0,013 моля 2-амино-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидина и

Таблица 5



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %: Cl найдено	Cl вычислено
CH_3	62,3	151—152	$C_{13}H_{14}ClN_3O$	13,06	13,46
C_2H_5	65,9	167—168	$C_{14}H_{16}ClN_3O$	12,42	12,80
C_3H_7	53,4	149—150	$C_{15}H_{18}ClN_3O$	12,25	12,15
изо-C_3C_7	50,2	127—128	$C_{15}H_{18}ClN_3O$	11,88	12,15
C_4H_9	60,5	139—140	$C_{16}H_{20}ClN_3O$	11,55	11,59
изо-C_4H_9	68,4	142—143	$C_{16}H_{20}ClN_3O$	11,57	11,59

5 *мл* хлорокиси фосфора нагревают при 120° 3 часа. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, остаток сливают на лед, и к осадку прибавляют водный аммиак. Кристаллы фильтруют, промывают теплой водой и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 5).

2-Амино-4-(1-пиперидил)-5-(п-метоксибензил)-6-метилпиримидин. Смесь 0,02 моля 2-амино-4-хлор-5-(*п*-метоксибензил)-6-метилпиримидина и 0,06 моля пиперидина в 30 *мл* спирта нагревают с обратным холодильником на водяной бане 6—8 часов. Отгоняют спирт, прибавляют 30 *мл* воды, экстрагируют эфиром и высушивают безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток закристаллизовывается. Выход 65%, т. пл. 144—145°. Найдено %: C 69,42; H 7,92; N 17,64. $C_{18}H_{24}N_4O$. Вычислено %: C 69,23; H 7,69; N 17,94.

2-Амино-4-(4-морфолил)-5-(п-метоксибензил)-6-метилпиримидин. Получен аналогично из 0,01 моля 2-амино-4-хлор-5-(*п*-метоксибензил)-6-метилпиримидина и 0,03 моля морфолина. Выход 63,2%, т. пл. 155—156°. Найдено %: C 64,76; H 6,96; N 17,60. $C_{17}H_{22}N_4O_2$. Вычислено %: C 64,96; H 7,00; N 17,83.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 21 III 1966

4-ՕՔՍԻ-5-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-6-ՄԵԹԻԼ-2-ՄԵՐԿԱՊՏԱ- ԵՎ -ԱՄԻՆԱՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Վերջին 10—15 տարիների ընթացքում սինթեզվել և ուսումնասիրվել են մի շարք միացություններ, որոնք որոշակի հետաքրքրություն են ներկայացնում չարորակ նորագոյացումների և լեյկոզների քիմիաթերապիայում։ Դրանց մեջ նշանակալից տեղ են գրավում նաև պիրիմիդինի ածանցյալները։ Ելնելով վերոհիշյալ տվյալներից, մեր լաբորատորիայում ևս սինթեզվել են 5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-4,6-դիօքսի-, դիհալոգենա- և դիամինապիրիմիդիններ։

Ներկա աշխատանքը նվիրված է մի շարք այլ 5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-տեղակալված պիրիմիդինների սինթեզին։ Ալկօքսիբենզիլացետոքացախաթթվի էսթերները կոնդենսելով թիոմիզանյութի հետ նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ, սինթեզել ենք 2-մերկապտա-4-օքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդիններ։

2-Մերկապտա-4-օքսի-5-(պ-ալկօքսբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինների և ալկիլոդիդների փոխազդեցությամբ կալիումի հիդրօքսիդի մեթանոլային լուծույթում ստացել ենք համապատասխան 2-ալկիլմերկապտապիրիմիդիններ։ Վերջիններս ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ազդեցությամբ վեր են ածվում 4-քլորածանցյալների։

պ-Ալկօքսիբենզիլացետոքացախաթթվի էսթերների և գուանիդինի քլորհիդրատի փոխազդեցությամբ նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ ստացել ենք 2-ամինա-4-օքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդիններ, որոնք ռեակցիայի մեջ մտցնելով ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ, սինթեզել ենք համապատասխան 4-քլորպիրիմիդիններ։ Վերջիններս տաքացրել ենք պիպերիդինի և մորֆոլինի հետ ապրոտային միջավայրում և ստացել ենք 4-ամինապիրիմիդիններ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *J. C. Nairn, Teckelman*, J. Org. Chem., 25, 1127 (1960); *E. Peters, N. J. Minemever, A. W. Spears, H. Teckelman*, J. Org. Chem., 25, 2137 (1960); *Naotaka Vamoaka*, J. Org. Chem., 27, 1462 (1962).
2. *H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Pobins*, J. Org. Chem., 26. 792 (1961); 27, 181 (1962).
3. *Ю. П. Швачкин, М. К. Берестенко, В. Х. Лапук*, ЖОХ, 32, 3893 (1962); *Ю. П. Швачкин, М. К. Берестенко*, ЖОХ, 33, 2842 (1963); *Ю. П. Швачкин, Л. А. Сырцева*, ЖОХ, 34, 2159 (1964).
4. *C. Heidelberger, N. K. Chaundhuri*, Nature. 179, 663 (1957).
5. *И. Ф. Грех*, Тезисы конференции по применению пиримидиновых производных в онкологии, Ленинград, 1963, стр. 29.
6. *Л. Ф. Ларионов, Т. И. Платонова*, Вопросы онкологии, 5, 36 (1955); *D. A. Lyttle, H. G. Petering*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6459 (1958); *J. Hendry*, Brit. J. Pharm. Chemother., 6, 3, 357 (1951).
7. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967).
8. *Л. В. Гюлбудагян, Р. В. Карапетян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 145 (1959).
9. *О. С. Степанова*, ЖОХ, 32, 1026 (1962).
10. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Научные труды ЕГУ, (хим. серия), 36, 21 (1952).