

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

ХИМ. ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-(2'-АЛКОКСИ-5'-БРОМБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНЫ

А. А. АРОЯН и М. С. КРАМЕР

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

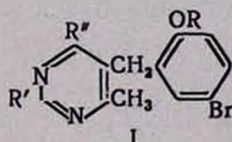
Поступило 27 XII 1968

С целью исследования противоопухолевых свойств взаимодействием 2-алкокси-5-бромбензилацетоуксусных эфиров с тиомочевинной и солянокислым гуанидином синтезированы 2-меркапто- и соответственно 2-амино-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины и их производные.

Табл. 4, библиограф. ссылки 5.

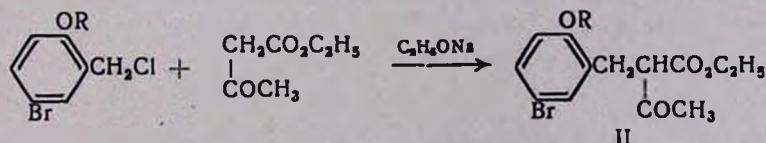
Ранее [1, 2] был описан синтез различных производных пиримидина, содержащих в 5 положении алкоксибензильные группы.

Продолжая изучение соединений близкой структуры и основываясь на некоторых литературных данных [3, 4], мы нашли целесообразным синтезировать другие производные пиримидина, отличающиеся от предыдущих наличием в 5 положении 2-алкокси-5-бромбензильных групп (I).



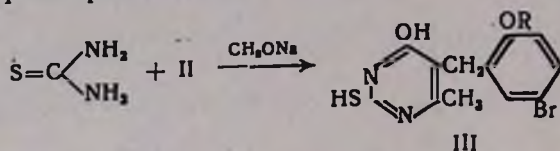
$R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, iso-C_3H_7; R' = SH, SCH_3, NH_2, R'' = OH, Cl.$

Исходными веществами для получения 2-меркапто- и 2-амино-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидинов служили 2-алкокси-5-бромбензилацетоуксусные эфиры, полученные взаимодействием ацетоуксусного эфира в присутствии этилата натрия с 2-алкокси-5-бромбензилхлоридами.

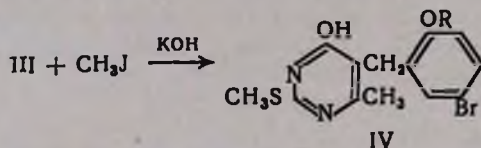


Синтез последних был осуществлен хлорметилированием 4-алкоксибромбензолов в среде хлороформа действием параформальдегида и: хлористого водорода в присутствии безводного хлористого цинка.

Взаимодействием II с тиомочевинной в присутствии тройного количества метилата натрия были синтезированы 2-мерkapто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (III) — белые или светло-желтые кристаллические вещества, не растворяющиеся в воде и в органических растворителях.

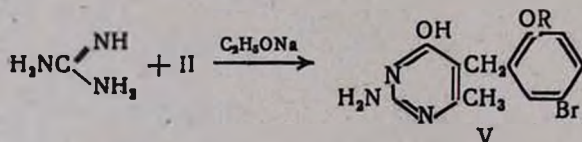


Действием йодистого метила в присутствии едкого кали в среде метанола на III были получены 2-метилмеркапто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (IV). Реакция осуществлена также в водной среде с одинаковыми результатами.

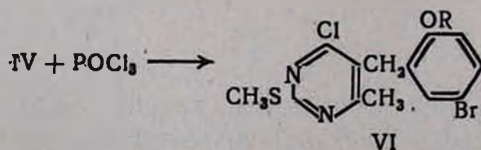


Введением 2-алкокси-5-бромбензилацетокукусных эфиров в реакцию с солянокислым гуанидином в среде этилата натрия синтезированы с небольшими выходами 2-амино-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (V).

При осаждении 2-аминопиримидинов из растворов их натриевых солей уксусной кислотой получают маслообразные вещества, кристаллизующиеся лишь после добавления небольшого количества этилового спирта.

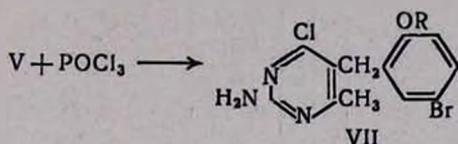


Дальнейшие исследования сводились к превращению 4-оксипиримидинов в 4-хлорпроизводные. Непосредственно из 2-меркапто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидинов соответствующие хлориды получить не удалось. А из 2-метилмеркаптопиримидинов нагреванием со свежеперегнанной хлорокисью фосфора были получены 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (VI).



Обработка реакционной массы проведена двояко: или после отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток выливался на измельченный лед и на следующий день отфильтровывались кристаллы хлорпиримидина, или маслянистый остаток экстрагировался эфиром и после удаления последнего выпадали кристаллы. В последнем случае получался более очищенный продукт.

2-Амино-4-хлор-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (VII) были также получены действием на соответствующие оксипиримидины хлорокисью фосфора.



Экспериментальная часть*

2-Алкокси-5-бромбензилхлориды. Получены по описанному в литературе способу [5]—взаимодействием *п*-алкоксибромбензолов с параформальдегидом и хлористым водородом в присутствии хлористого цинка.

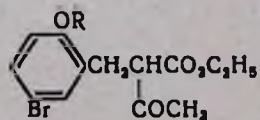
2-Алкокси-5-бромбензилацетоуксусные эфиры (II). К смеси 52 г (0,4 моля) ацетоуксусного эфира и 100 мл абсолютного этанола постепенно прибавляют 4,6 г (0,2 г-ат.) натрия. По растворении последнего к смеси по каплям приливают 0,2 моля 2-алкокси-5-бромбензилхлорида. Реакционную смесь нагревают при перемешивании на водяной бане 20 часов, после чего отгоняют растворитель, а к остатку прибавляют немного воды. Выделившийся маслянистый слой отделяют от водного, а последний экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки присоединяют к основному слою и высушивают над прокаленным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

2-Меркапто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (III). К метилату натрия, приготовленному из 150 мл метанола и 6,9 г (0,3 г-ат.) натрия, прибавляют последовательно 7,6 г (0,1 моля) тиомочевины и 0,1 моля 2-алкокси-5-бромбензилацетоуксусного эфира. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 6—8 часов. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл кипящей воды и осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают несколько раз холодной водой и высушивают. Очистку полученных веществ производят промыванием горячим метанолом (табл. 2).

2-Метилмеркапто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиримидины (IV). 0,03 моля 2-меркапто-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бром-

* В проведении отдельных этапов эксперимента принимала участие Бабаян М. С.

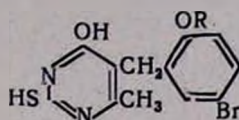
Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	$M R_D$		А н а л и з, %					
							найдено	вычислено	С		Н		Br	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	75,5	177—178/1	—	C ₁₄ H ₁₇ BrO ₄	1,3800	1,5411	74,78	74,32	51,40	51,07	5,50	5,20	24,03	24,27
C ₂ H ₅	69,7	185—187/1	54—56	C ₁₅ H ₁₉ BrO ₄	—	—	—	—	52,73	52,48	5,85	5,58	23,50	23,28
C ₃ H ₇	66,8	194—196/1	—	C ₁₆ H ₂₁ BrO ₄	1,3016	1,5282	84,37	83,56	54,02	53,79	6,03	5,93	22,35	22,37
изо-C ₃ H ₇	88,2	198—199/1	—	C ₁₆ H ₂₁ BrO ₄	1,3154	1,5278	83,31	83,56	53,00	53,79	6,23	5,93	22,51	22,37

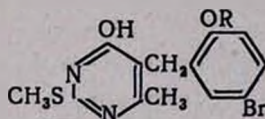
бензил)-6-метилпиридина нагревают с 2,5 г (0,045 моля) едкого кали в 45 мл метанола и 4,2 г (0,03 моля) йодистого метила на водяной бане в течение 10—15 минут. К охлажденной смеси прибавляют воду, выпавший обильный осадок отсасывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 3).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				N		S		Br	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	66,7	272—273	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	8,29	8,21	8,94	9,39	23,82	23,42
C ₂ H ₅	66,2	238—240	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	7,62	7,89	9,43	9,02	22,29	22,49
C ₃ H ₇	62,5	205—206	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S	7,49	7,59	8,40	8,68	21,38	21,64
изо-C ₃ H ₇	67,7	223—225	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S	7,28	7,59	8,32	8,68	21,32	21,64

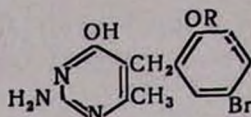
Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				N		S		Br	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	87,8	240—242	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	7,40	7,89	9,35	9,02	22,30	22,49
C ₂ H ₅	84,5	187—188	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S	7,80	7,59	9,02	8,68	22,00	21,64
C ₃ H ₇	70,0	230—231	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S	7,77	7,31	8,82	8,37	20,54	20,85
изо-C ₃ H ₇	88,1	191—192	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S	7,62	7,31	8,40	8,37	20,96	20,85

2-Амино-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпиридин (V). К этилату натрия, приготовленному из 350 мл этилового спирта и 9,2 г (0,4 г-ат.) натрия, прибавляют 19,1 г (0,2 моля) солянокислого гуанидина и 0,2 моля 2-алкокси-5-бромбензилацетоксусного эфира. Смесь нагревают при перемешивании 2—3 часа. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл кипящей воды и осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой. Вещество осаждается в виде маслянистого слоя и лишь после добавления этанола закристаллизовывается. Перекристаллизацию проводят из смеси уксусной кислоты и воды (2:1) (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		Br	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	58,3	>280	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₂ O ₂	48,58	48,41	4,28	4,35	12,63	12,96	24,35	24,65
C ₂ H ₅	60,6	235—236	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₂ O ₂	50,19	49,72	5,16	4,77	12,03	12,42	24,06	23,63
C ₃ H ₇	58,8	220—222	C ₁₅ H ₁₈ BrN ₂ O ₂	51,20	51,15	5,40	5,15	11,60	11,93	22,80	22,66
изо-C ₃ H ₇	41,8	225—226	C ₁₅ H ₁₈ BrN ₂ O ₂	51,14	51,15	5,60	5,15	11,56	11,93	22,30	22,66

**2-Метилмеркапто-4-хлор-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-
мидины (VI).** Смесь 0,02 моля 2-метилмеркапто-4-окси-5-(2'-ал-
кокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-мидина и 12,2 г (0,08 моля) све-
же-перегнанной хлорокиси фосфора нагревают при температуре кипения
последней в течение 5—6 часов с обратным холодильником. Отгоняют
избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают на лед и экстраги-
руют эфиром. Эфирные экстракты промывают 5%-ным раствором ед-
кого натра, водой и высушивают над безводным сульфатом натрия.
После упаривания эфира осаждается кристаллическое вещество, пере-
кристаллизовывающееся из абсолютного этанола. Выход 2-метилмер-
капто-4-хлор-5-(2'-метокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-мидина 89,1%;
т. пл. 108—109°. Найдено %: N 7,55; S 8,35. C₁₄H₁₄BrClN₂OS. Вычис-
лено %: N 7,49; S 8,58.

Выход 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(2'-этокси-5'-бромбензил)-6-ме-
тилпири-мидина 85,7%; т. пл. 98—100°. Найдено %: N 7,56; S 8,05.
C₁₅H₁₆BrClN₂OS. Вычислено %: N 7,22; S 8,27.

**2-Амино-4-хлор-5-(2'-алкокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-
мидины (VII).** Смесь 0,02 моля 2-амино-4-окси-5-(2'-алкокси-5'-бромбен-
зил)-6-метилпири-мидина и 12,2 г (0,08 моля) хлорокиси фосфора на-
гревают при 120° 3—4 часа. После отгонки избытка хлорокиси фос-
фора маслянистый остаток сливают на измельченный лед и подщела-
чивают водным раствором аммиака, поддерживая низкую температуру.
Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают несколько раз
теплой водой.

Выход 2-амино-4-хлор-5-(2'-метокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-
мидина 70,8%; т. пл. 90—92°. Найдено %: C 45,43; H 6,34; N 11,89.
C₁₃H₁₃BrClN₃O. Вычислено %: C 45,57; H 3,83; N 12,38.

Выход 2-амино-4-хлор-5-(2'-этокси-5'-бромбензил)-6-метилпири-
мидина 82,4%; т. пл. 172—173°. Найдено %: C 47,56; H 4,60; N 12,12.
C₁₄H₁₅BrClN₃O. Вычислено %: C 47,15; H 4,24; N 11,78.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XIII. ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-(2'-ԱԼԿՈԲՍԻ-5'-ԲՐՈՄԲԵՆՋԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ

Ա մ փ ո փ ու մ

2-Ալկոքսի-5-բրոմբենզիլքլորիդները և ացետաքացախաթթվի էսթերի փոխադրամաբ ստացված 2-ալկոքսի-5-բրոմբենզիլացետաքացախաթթուների էսթերները նատրիումի մեթիլատի ներկալուծվամբ, ռեակցիայի մեջ մտցնելով թիոմիզանլուծի և գուանիդինի քլորհիդրատի հետ, սինթեզել ենք 2-մերկապտո- և 2-ամինա-4-օքսի-5-(2'-ալկոքսի-5'-բրոմբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդիններ՝ նրանց հակառուտը քալին հատկութուններն ուսումնասիրելու նպատակով; 2-մերկապտո-4-օքսի-5,6-տեղակալված պիրիմիդինները կալիումի հիդրօքսիդի ներկալուծվամբ, մեթիլի լողիդի հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով, ստացել ենք 2-մեթիլ-մերկապտոածանցյալներ, Վերջիններս, ինչպես նաև 2-ամինա-4-օքսի-5,6-տեղակալված պիրիմիդինները, ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ փոխադրամաբ վեր են ածված 4-քլորածանցյալների:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967).
2. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 22, 617 (1969).
3. Z. Budesinsky, M. Letovsky, Cesk. Pharm., 15, 432 (1966).
4. В. Н. Соколова, О. Ю. Магидсон, ХГС, 1968, 519.
5. А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 19, 226 (1967).