

УДК 542.91+647.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XIX. НЕКОТОРЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ТИОБАРБИТУРОВЫЕ И
 БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ

М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

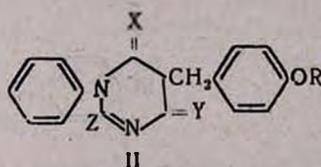
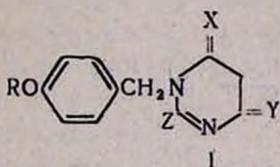
Поступило 26 III 1970

С целью изучения биологических свойств циклизацей *п*-алкоксибензилтиомочевины с малоновым эфиром синтезированы N-(*п*-алкоксибензил)тиобарбитуровые кислоты Ia, действием перекиси водорода переведенные в барбитуровые кислоты Ib. Аналогично из фенилтиомочевины и *п*-алкоксибензилмалонowego эфира получены соединения II

Табл. 3, библиограф. ссылок 4.

Ранее синтезированы замещенные пириимидины с алкоксибензильным радикалом в положениях 2, 4 и 5 пириимидинового кольца [1].

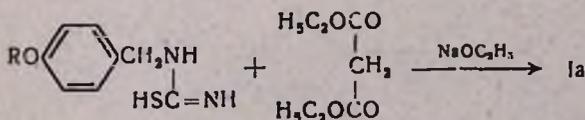
В настоящем сообщении описываются синтез и некоторые реакции пириимидинов I и II, содержащих *п*-алкоксибензильный или фенильный радикал у азота.



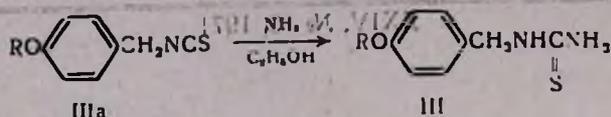
а. X=Y=O, Z=SH; б. X=Y=O, Z=OH.

Согласно некоторым литературным данным, аналоги этих соединений обладают рядом интересных биологических свойств [2].

Синтез пириимидинов Ia осуществлен по схеме:



Исходные *п*-алкоксибензилтиоцианаты (IIIa) получены взаимодействием *п*-алкоксибензилхлоридов с роданистым калием при 40—60° [3]. Пропусканием в спиртовой раствор IIIa аммиака синтезированы (*п*-алкоксибензил)тиомочевины III, представляющие собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ацетоне.



Циклизацией *N*-(*n*-алкоксибензил) тиомочевин с малоновым эфиром в присутствии этилата натрия получены *N*-замещенные тиобарбитуровые кислоты I а.

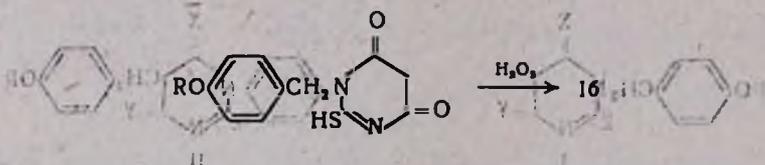
При этом важное значение имеет продолжительность нагревания, реакционной смеси и качество абсолютного спирта (99,9%). Хорошие выходы (88—99%) *N*-замещенных тиобарбитуровых кислот обеспечиваются при 30—35-часовом нагревании, в то время как для получения 5-замещенных тиобарбитуровых кислот достаточно 8—10-часовое нагревание. Аналогичные данные, касающиеся влияния продолжительности нагревания на получение *N*-замещенных пиримидинов, имеются и в литературе [4].

Подобным же образом из фенилтиомочевин и *n*-алкоксибензил-малоновых эфиров в среде этилата натрия получены соединения II.

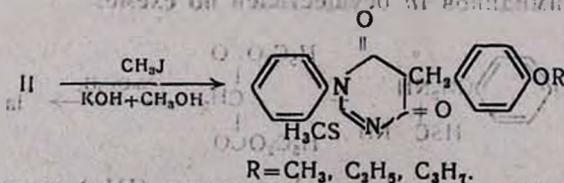
В литературе есть пример получения *N*-замещенных пиримидинов циклизацией тиомочевин с малоновой кислотой в присутствии хлористого ацетила [4]. Попытка использовать этот метод для получения соединений II не увенчалась успехом.

В отличие от ранее синтезированных пиримидинов, *N*-замещенные тиобарбитуровые и барбитуровые кислоты I, II представляют собой желтоватые кристаллические вещества с более низкими температурами плавления. В некоторых случаях (Ia, R=C₄H₉, II, R=C₂H₅, C₄H₉) соединения, получаются в виде масел, кристаллизующихся при стоянии в вакуум-эксикаторе в течение 2—3 дней.

Окислением *N*-(*n*-алкоксибензил) тиобарбитуровых кислот 30%-ной перекисью водорода в среде едкого натра получены соответствующие барбитуровые кислоты Ib.



Последние—белые кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях. Тиобарбитуровые кислоты II действием йодистого метила в среде едкого кали переведены в метилмеркаптопроизводные.

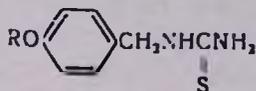


Экспериментальная часть

N-(*n*-Алкоксибензил) тиомочевин (III). В раствор 0,1 моля *n*-алкоксибензилтиоцианата и 50 мл абсолютного спирта при охлажде-

нии льдом пропускают аммиак до насыщения. Смесь оставляют на ночь в холодильнике. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают маленькими порциями абсолютного спирта, высушивают и перекристаллизовывают из абсолютного спирта (табл. 1). В случае *n*-метоксибензилтиомочевины опыт проводят в эфире.

Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	56,0	132—133	C ₉ H ₁₂ N ₂ OS	13,97	14,27	16,53	16,33
C ₂ H ₅	73,6	142—143	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS	13,61	13,32	14,96	15,24
C ₃ H ₇	60,0	125—126	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ OS	12,34	12,48	14,45	14,29
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	52,0	105—106	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ OS	12,32	12,48	14,52	14,29
C ₄ H ₉	74,4	112—113	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ OS	12,00	11,75	13,68	13,45
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	55,0	125—126	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ OS	11,60	11,75	13,12	13,45

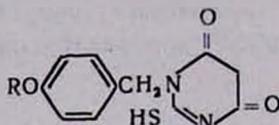
N-(*n*-Алкоксибензил)тиобарбитуровые кислоты (Ia). К этилату натрия, приготовленному из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия и 80 мл абсолютного спирта, при перемешивании прибавляют 9,6 г (0,06 моля) малонового эфира и 0,06 моля *N*-(*n*-алкоксибензил)тиомочевины. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 30—35 часов. По окончании смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до кислой реакции на конго. Оставляют на ночь в холодильнике. Отфильтровывают кристаллы, промывают водой, растворяют в 50—60 мл 5%-ного раствора едкого кали, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают (табл. 2).

N-Фенил-5-(*n*-алкоксибензил)тиобарбитуровые кислоты (II). Получены аналогично Ia из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия, 80 мл абсолютного спирта, 0,06 моля *n*-алкоксибензилмалонового эфира и 9,1 г (0,06 моля) фенилтиомочевины (табл. 3).

N-(*n*-Метоксибензил)барбитуровая кислота. К раствору 0,01 моля *N*-(*n*-метоксибензил)тиобарбитуровой кислоты в 10 мл 4 *n* едкого натра постепенно, при помешивании приливают 5 мл 30%-ной перекиси водорода в 4 мл воды. Затем реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 5—10 минут для удаления избытка перекиси водорода. Охлажденный раствор подкисляют соляной кислотой и оставляют на ночь в холодильнике. Отфильтровывают кристаллы, промывают водой. Вы-

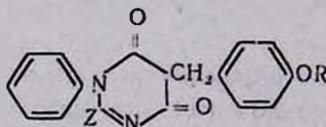
ход 75,0%, т. пл. 134—135°. Найдено %: С 57,63; Н 5,15; N 11,13.
C₁₂H₁₂N₂O₄. Вычислено %: С 58,06; Н 4,87; N 11,28.

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	88,6	139—140	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,00	10,31	12,44	12,09
C ₂ H ₅	96,0	149—150	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9,75	10,04	11,00	11,32
C ₃ H ₇	98,9	144—145	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9,68	9,58	10,85	10,96
изо-C ₃ H ₇	97,0	97—98	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9,73	9,58	10,75	10,96
C ₄ H ₉	94,6	126—127	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	9,35	9,14	10,22	10,46

Таблица 3



Z	R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
					N		S	
					найдено	вычислено	найден	вычислено
SH	CH ₃	79,0	177—178	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	7,88	8,23	9,12	9,41
SH	C ₂ H ₅	87,0	152—153	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,16	7,90	9,24	9,04
SH	C ₃ H ₇	84,5	73—75	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	7,57	7,60	8,71	8,70
SH	изо-C ₃ H ₇	72,7	84—85	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	7,84	7,60	8,50	8,70
SH	C ₄ H ₉	80,0	94—95	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,25	7,32	8,59	8,38
SH	изо-C ₄ H ₉	96,0	105—107	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	6,95	7,32	8,52	8,33
SCH ₃	CH ₃	78,5	242—243	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	7,63	7,90	8,82	9,04
SCH ₃	C ₂ H ₅	80,6	190—191	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	7,32	7,60	8,45	8,70
SCH ₃	C ₃ H ₇	81,0	165—166	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,50	7,32	8,67	8,38

N-(*p*-Этоксibenзил)барбитуровая кислота. Получена аналогично предыдущей. Выход 84,3%, т. пл. 137—138°. Найдено %: С 59,25; Н 5,60; N 10,80. C₁₃H₁₄N₂O₄. Вычислено %: С 59,53; Н 5,38; N 10,68.

N-(*n*-Пропоксибензил)барбитуровая кислота. Получена аналогично предыдущей. Выход 76,0%, т. пл. 140—141°. Найдено %: С 61,18; Н 5,60; N 10,00. С₁₄Н₁₆N₂O₄. Вычислено %: С 60,85; Н 5,83; N 10,13.

N-Фенил-2-метилмеркапто-5-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидины. 0,56 г (0,01 моля) едкого кали растворяют в 25 мл метанола. К полученному раствору прибавляют 0,01 моля *N*-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)тиобарбитуровой кислоты. После растворения последней смесь охлаждают. Затем прибавляют 2 г (0,014 моля) йодистого метила и нагревают на водяной бане в течение 15—20 минут. Приливают 10—15 мл воды, оставляют на ночь. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 3).

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՅՑԱԼՆԵՐ

XIX. ՄԻ ՔԱՆԻ *N*-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԹԻՈՒՐՔՐԻՏՈՒՐԱԹՔՈՒՆԵՐ ԵՎ ԲԱՐՔԻՏՈՒՐԱԹՔՈՒՆԵՐ

Մ. Հ. ԿԱԴՐԻԿՅԱՆ Ե Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Աշխատանքը նվիրված է ազոտի մտտ պլ-ալկոքսիբենզիլ կամ ֆենիլ ռադիկալ պարունակող թիոբարբիտուրաթթուների աինթեզին և նրանց մի քանի ռեակցիաներին: Որպես ելանյութեր օգտագործված են *N*-(պլ-ալկոքսիբենզիլ) թիոմիզանյութերը, որոնք ստացված են պլ-ալկոքսիբենզիլիզոթիոցիանատների և ամոնիակի փոխազդմամբ: Մարտնաթթվի էսթերի հետ վերջիններին ցիկլիզացիան կատարված է նստորիոմի ալկոհոլատի ներկայությամբ 30—35 ժամ տաքացնելով: Նույն ճանապարհով ֆենիլթիոմիզանյութից և պլ-ալկոքսիբենզիլ մալոնաթթվի էսթերից սինթեզված են *N*-ֆենիլ-5-(պլ-ալկոքսիբենզիլ)թիոբարբիտուրաթթուներ, որոնք մեթիլոդիդի հետ փոխազդմամբ փոխարկված են մեթիլմերկապտոածանցյալների:

N-(պլ-ալկոքսիբենզիլ)թիոբարբիտուրաթթուները ջրածնի պերօքսիդով օքսիդացված են համապատասխան բարբիտուրաթթուների:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, там же, 314 (1967).
2. A. J. Vuzakas, W. W. Bennets, Jr., J. Med. Chem., 7, 342 (1964); S. Senta, H. Isumi, T. Tanimoto, H. Fujimura, Yakugaku Zasshi., 89, 254 (1969); [Ind. Chem., 33, 114184 (1969)].
3. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж., 22, 493 (1969).
4. J. Buchl, H. Braunschweiger, M. Kira, H. Lauener, Helv. Chim. Acta, 49, 2337 (1966).