

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXV. СИНТЕЗ 2-(4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-ХЛОР-8-МЕТИЛ- И 6-ОКСИПУРИНОВ

А. А. АРОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ

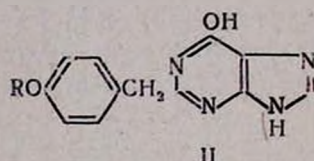
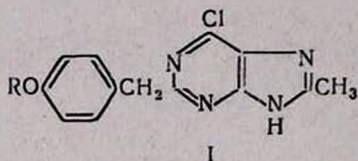
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 30 XII 1970

Синтезированы некоторые пириимидины и ряд 6-хлор-8-метил- и 6-оксипуринов, содержащих во втором положении 4-алкоксибензильные радикалы.

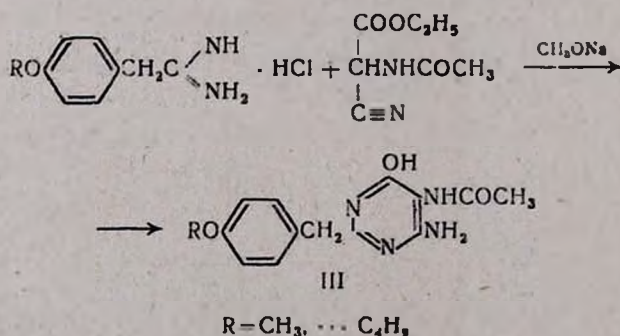
Табл. 3, библи. ссылок 4

Среди различных антиметаболитов, с успехом применяющихся в медицинской практике, определенное место занимают и антагонисты пурина. В качестве потенциальных антиметаболитов нуклеинового обмена нами синтезированы производные пурина I и II, содержащие в положении 2 п-алкоксибензильные радикалы.



Интерес к этим соединениям был вызван и тем, что некоторые из синтезированных нами производных пириимидина, содержащие 4-алкоксибензильные радикалы, обладают значительной противоопухолевой активностью [1].

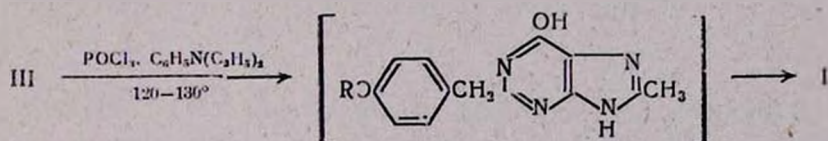
Исходными веществами для синтеза пуринов I и II являются пириимидины III, синтезированные по следующей схеме.



В первоначальных опытах конденсацию гидрохлоридов амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот [2] с этиловым эфиром ацетиламиноциануксусной кислоты [3] проводили в среде абсолютного этанола с использованием этилата натрия. Однако замыкания пиримидинового ядра не происходило. Увеличение количества этилата натрия и продолжительности реакции не привело к удовлетворительным результатам.

Аналогичная конденсация на примере ацетамидина и этилового эфира ацетиламиноциануксусной кислоты была впервые проведена в среде абсолютного этанола в присутствии метилата натрия [4]. В наших опытах хорошие результаты были получены также при использовании метилата натрия. Полученные 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-5-ацетиламино-6-оксипиримидины (III) представляют собой белые кристаллические вещества, не растворимые в эфире, бензоле, ацетоне. Чистота и индивидуальность соединений III установлена тонкослойной хроматографией на микропластинке (SiO_2, G , ацетон—вода, 49:1, проявление парами йода).

В литературе [4] описана циклизация 2-метил-4-амино-5-ацетиламино-6-оксипиримидина в 2,8-диметил-6-оксипурин; реакцию проводят 16-часовым нагреванием при 55° в присутствии хлорокиси фосфора. В аналогичных условиях нам не удалось осуществить синтез 2-(4'-алкоксибензил)-6-окси-8-метилпуринов. Однако при нагревании пиримидинов III с хлорокисью фосфора в присутствии диэтиламина и при температуре $120\text{--}130^\circ$ происходит замыкание пуринового цикла с одновременным замещением гидроксильной группы на хлор.



Все хлорпурины I—светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в эфире, бензоле, ацетоне. Хроматографированием на микропластинке SiO_2, G в системе ацетон—гептан выявлено только одно пятно (табл. 2).

Нагреванием 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-5-ацетиламино-6-оксипиримидинов (III) с формамидом при $170\text{--}180^\circ$ в течение часа синтезировали 2-(4'-алкоксибензил)-6-оксипурины (II).

Так как 6-оксипурины (II) практически не растворимы в полярных и неполярных растворителях, нам не удалось их перекристаллизовать. Поэтому для очистки они были переведены в калиевые соли, а затем осаждены уксусной кислотой (табл. 3).

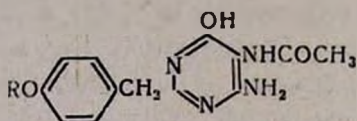
Экспериментальная часть*

2-(4'-Алкоксибензил)-4-амино-5-ацетиламино-6-оксипиримидины (III). Смесь 0,1 моля гидрохлорида 4-алкоксифенилацетамидина, 17 г (0,1 мо-

* В выполнении экспериментальной части участвовал студент Г. Г. Налбандян.

ля) этилового эфира ацетиламиноуксусной кислоты и метилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия и 100 мл абсолютного метанола, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов, отгоняют 2/3 спирта, добавляют 100 мл воды и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. После охлаждения фильтруют, кристаллы промывают водой, перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты и сушат при 100° (табл. 1).

Таблица 1

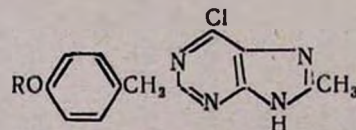


R	Т. пл., °C	Выход, %	R _f	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	320—321	60,8	0,36	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	58,40	58,36	5,74	5,58	18,97	19,43
C ₂ H ₅	327—328	62,5	0,37	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃	59,77	59,59	6,07	5,99	18,60	18,53
C ₃ H ₇	316—317	59,2	0,35	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃	60,44	60,74	6,52	6,34	17,58	17,71
н.зо-C ₃ H ₇	304—305	63,2	0,28	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃	60,14	60,74	6,96	6,34	18,13	17,71
C ₄ H ₉	310—311	68,1	0,40	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	61,30	61,50	6,70	6,70	17,27	16,95
н.зо-C ₄ H ₉	311—312	64,5	0,39	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	61,37	61,50	6,38	6,70	16,91	16,95

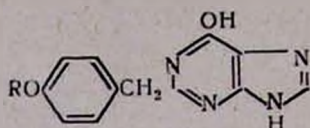
2-(4'-Алкоксибензил)-6-хлор-8-метилпурины (I). Смесь 0,01 моля 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-5-ацетамин-6-оксипиримидина, 25 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 10 мл диэтиламина кипятят при 120—130° в течение 3 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора и к оставшейся массе добавляют ледяную воду. Выпавшие кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50%-ного метанола (табл. 2).

2-(4'-Алкоксибензил)-6-оксипурины (II). Смесь 0,01 моля 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-5-ацетамин-6-оксипиримидина и 30 мл свежеперегнанного формамида кипятят при 170—180° в течение часа. После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок, промывают 50 мл метанола и сушат (табл. 3).

Таблица 2



R	Т. пл., °C	Выход, %	R _f	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
					C		H		N		Cl	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	209—210	46,8	0,31	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O	58,12	58,23	5,06	4,53	19,07	19,40	12,39	12,27
C ₂ H ₅	178—179	49,5	0,27	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O	60,05	59,83	5,09	4,99	18,65	18,50	11,76	11,70
C ₃ H ₇	184—185	75,9	0,34	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O	60,38	60,66	5,25	5,40	18,04	17,68	11,03	11,19
изо-C ₃ H ₇	200—201	78,7	0,37	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O	61,03	60,66	5,24	5,40	17,48	17,68	11,27	11,19
C ₄ H ₉	175—176	66,6	0,40	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O	61,59	61,72	6,01	5,78	16,70	16,93	10,57	10,74
изо-C ₄ H ₉	198—199	63,2	0,37	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O	62,07	61,72	5,55	5,78	16,78	16,93	10,82	10,74



R	Т. пл., °C	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				C		H		N	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	252—253	82,0	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	61,07	60,92	4,57	4,73	21,76	21,86
C ₂ H ₅	275—276	74,0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	62,51	62,21	5,12	5,22	20,53	20,72
C ₃ H ₇	281—282	76,4	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	63,28	63,36	5,85	5,67	20,11	19,70
н-30-C ₃ H ₇	304—305	77,4	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	63,04	63,36	5,50	5,67	19,64	19,70
C ₄ H ₉	298—299	77,2	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	64,60	64,41	6,24	6,08	19,11	18,78
н-30-C ₄ H ₉	269—270	73,8	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	64,70	64,41	6,17	6,08	18,58	18,78

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XXV. 2-(4'-ԱԿՈՔՍԻՐԵՆՆՂԻԼ)-6-ՔԼՈՐ-8-ՄԵԹԻԼ- ԵՎ 6-ՕՔՍԻՊԻՐԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ ԵՎ Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕԶԱՆՋԱՆԻ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ 4-ալկոքսիֆենիլացետամիդների հիդրոլորիդների և ացետիլամինացիանքացախաթթվի էսթերի փոխազդմամբ 60—63% ելքերով սինթեզված են 2-(4'-ալկոքսիբենզիլ)-4-ամինա-5-ացետիլ-ամինա-6-օքսի պիրիմիդիններ (III): Վերջիններից ֆոսֆորի օքսիբլորիդի ներկայությամբ 50—55° տաքացնելիս օքսիպուրիններ չեն առաջանում. սակայն ռեակցիան դիմիթիլանիլինի ներկայությամբ 120—130° կատարելիս փակվում է պուրինային օղակը միամամանակ հիդրօքսիլ խումբը փոխարինվում է բլորով և ստացվում են 2-(4'-ալկոքսիբենզիլ)-6-բլոր-8-մեթիլպուրիններ (I):

2-(4'-Ալկոքսիբենզիլ) պիրիմիդինները (III) ֆորմամիդի հետ 170—180° տաքացնելիս 73—82% ելքերով ստացվում են 2-(4'-ալկոքսիբենզիլ)-6-օքսիպուրիններ (II):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 21, 867 (1968).
2. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Авт. свид. 202122 (1967); Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).
3. Брит. пат. 583, 307 (1946) [С. А., 41, 2747 (1947)].
4. D. S. Acker. J. E. Castle, J. Org. Chem., 23, 2010 (1958).