ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIV, № 6, 1971

УДК 542.91+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXIII. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 2,4-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(*п*-АЛКОКСИФЕНИЛ)ПИРИМИДИНОВ

М. А. КАЛДРИКЯН, С. А. ХУРШУДЯН и А. А. АРОЯН

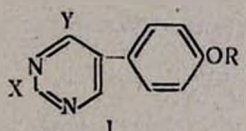
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 15 VII 1970

С целью изучения связи структуры с биологическим действием синтезированы 2,4-замещенные 5-(*п*-алкоксифенил)пиримидины—аналоги цитозина и тиоцитозина. Алкилирование α-формил-*п*-алкоксифенилацетонитрилов ортомуравьиным эфиром приводит к α-(*п*-алкоксифенил)-β-этоксиакрилонитрилам, циклизацией которых с тиомочевиной и гидрохлоридом гуанидина синтезированы 2-меркапто-4-амино- и 2,4-диамино-5-(*п*-алкоксифенил)пиримидины. 2-Меркаптопиримидины переведены в 2-окси-4-амино-5-(*п*-алкоксифенил)пиримидины.

Табл. 4, библ. ссылок 7.

В настоящем сообщении приведены результаты исследований по синтезу 2,4-замещенных 5-(*п*-алкоксифенил)пиримидинов (I)—аналогов природных пиримидиновых метаболитов нуклеинового обмена цитозина и тиоцитозина



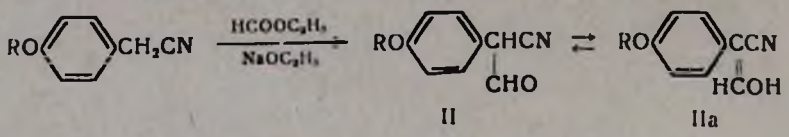
I

а) X=SH, Y=NH_2 б) X=Y=NH_2 в) X=OH, Y=NH_2

R=CH_3···*изо*-C_4H_9

Известно, что некоторые производные 2,4-диаминопиримидинов, являющиеся ингибиторами клеточного роста и размножения и применяющиеся как антималярийные препараты—сильные антагонисты фолиевой и фолиниевой кислот в различных биологических системах. Кларк и другие показали, что биологическая активность диаминопиримидинов связана с химической природой заместителей [1]. В связи с этим определенный интерес представляет синтез соединений I, где, в отличие от ранее синтезированных пиримидинов [2], в 5 положение вместо *п*-алкоксибензильного радикала введен *п*-алкоксифенильный.

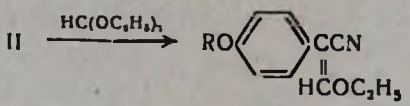
В качестве исходных веществ были применены *п*-алкоксибензилцианиды, нагревание которых с этилформиатом с применением эквимольного количества этилата натрия по описанному в литературе способу [3], приводит к α-формил-*п*-алкоксифенилацетонитрилам II.



II IIa

Существование II в енольной форме IIa создает возможность их применения в синтезе пиримидинов.

Попытка синтезировать пиримидины I непосредственным взаимодействием II с тиомочевиной или гидрохлоридом гуанидина оказалась безуспешной. Поэтому II алкилированы в соответствующие α-(*n*-алкоксифенил)-β-этоксиакрилонитрилы III по методу Рассела [4] с 54—76% выходами.

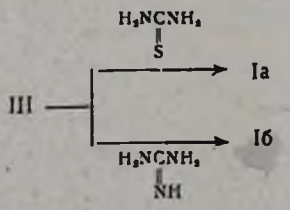


Как видно из литературных данных, при алкилировании аналогичных енолов диазометаном, алкилгалогенидами, диалкилсульфатом α-замещенные β-этоксиакрилонитрилы получаются с низкими выходами [4].

Соединения III представляют собой желтоватые жидкости, перегоняющиеся в вакууме. Следует отметить, что они, несмотря на хорошие данные элементарного анализа, дают экзальтацию молекулярной рефракции, что, по-видимому, является результатом наличия сопряжения двойной (C=C) и тройной (C≡N) связей [5].

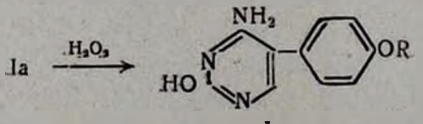
Осуществить синтез III непосредственным взаимодействием *n*-алкоксибензилцианидов с ортомуравьиным эфиром в присутствии уксусного ангидрида по способу Болемонта [6] нам не удалось.

Введением III в реакцию циклизации с тиомочевиной и гидрохлоридом гуанидина с применением этилата натрия синтезированы Ia, б. Ia,



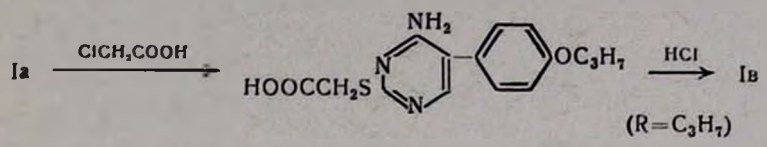
представляют собой не растворимые в воде и обычных органических растворителях светлые кристаллические вещества с высокой температурой плавления, Iб—желтые кристаллы, не растворимые в воде, частично растворимые в органических растворителях.

Окислением Ia 30%-ной перекисью водорода в щелочной среде получены производные цитозина Iв.



Iв

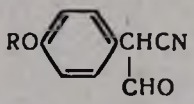
5-(*п*-Пропоксифенил)цитозин синтезирован и другим способом — нагреванием 2-меркаптопиримидина с хлоруксусной кислотой и последующим омылением образовавшегося 2-карбоксиметилмеркаптопроизводного соляной кислотой.



Экспериментальная часть

α-Формил-п-алкоксифенилацетонитрилы (II). Смесь 0,1 моля *п*-алкоксибензилцианида, 7,4 *г* (0,1 моля) этилформиата и этилата натрия, приготовленного из 2,3 *г* (0,1 *г-ат*) натрия и 80 *мл* абсолютного спирта, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 5 часов. После охлаждения к смеси приливают 1,5—2 *л* воды, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 1*н* серной кислотой и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают водой и высушивают над сернокислым натрием. После удаления эфира остаток кристаллизуется. Кристаллы перекристаллизовывают из смеси эфир-петролейный эфир (табл. 1).

Таблица 1

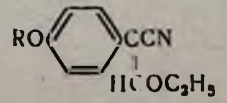


R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3*	53,0	120—121	$C_{10}H_9NO_2$	68,82	68,55	5,19	5,17	7,76	7,99
C_2H_5	63,4	115—116	$C_{11}H_{11}NO_2$	70,05	69,82	6,12	5,85	7,13	7,40
C_3H_7	61,5	116—117	$C_{12}H_{13}NO_2$	70,62	70,91	6,33	6,44	7,00	6,89
изо-C_3H_7	68,0	92—93	$C_{12}H_{13}NO_2$	70,80	70,91	7,00	6,44	6,62	6,89
C_4H_9	71,0	123—124	$C_{13}H_{15}NO_2$	71,75	71,86	7,20	6,95	6,28	6,44
изо-C_4H_9	50,3	102—103	$C_{13}H_{15}NO_2$	72,09	71,86	7,23	6,95	6,48	6,44

* По литературным данным [3] т. пл. 100—102°.

α-(п-Алкоксифенил)-β-этоксиакрилонитрилы (III). Смесь 0,5 моля α-формил-*п*-алкоксифенилацетонитрила и 20 *мл* ортомуравьиного эфира нагревают на сплаве Вуда при 170—180° в течение 2 часов, собирая при этом фракцию, кипящую при 50—80° (смесь образовавшихся этилформиата и спирта). Реакцию считают законченной, когда температура паров достигает 80°.

Таблица 2

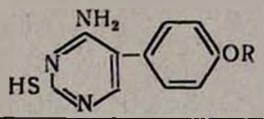


R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ, %					
								C		H		N	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	54,4	189–190/3	$C_{12}H_{13}NO_2$	1,0427	1,5422	60,36	56,50	70,67	70,91	6,14	6,44	7,00	6,89
C_2H_5	76,1	175–177/1	$C_{13}H_{15}NO_2$	1,0527	1,5405	64,80	61,20	71,95	71,86	7,00	6,95	6,83	6,44
C_3H_7	72,0	181–181,1	$C_{14}H_{17}NO_2$	1,0387	1,5330	69,11	65,82	72,88	72,70	7,71	7,40	6,42	6,05
изо-C_3H_7	62,0	182–184,1	$C_{14}H_{17}NO_2$	1,0369	1,5344	69,38	65,82	73,08	72,70	7,56	7,40	6,43	6,05
C_4H_9	68,6	192–193,1	$C_{15}H_{19}NO_2$	1,0264	1,5322	74,10	70,44	73,05	73,43	8,03	7,80	5,61	5,70
изо-C_4H_9	60,3	200–202/1	$C_{15}H_{19}NO_2$	1,0315	1,5309	73,57	70,44	73,25	73,43	7,63	7,80	5,52	5,70

После отгонки избытка ортомуравьиного эфира в вакууме при 20—30 *мм* продукт реакции перегоняют при 1—2 *мм* (табл. 2).

2-Меркапто-4-амино-5-(п-алкоксифенил)пиримидины (Iа). Смесь 0,02 моля III, 1,52 *г* (0,02 моля) тиомочевины и этилата натрия [из 0,46 *г* (0,02 *г-ат*) натрия и 30 *мл* абсолютного спирта] при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 5—6 часов. Прибавляют 100 *мл* воды, отфильтровывают. Фильтрат кипятят с углем в течение 10—15 минут, фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы оставляют на ночь в холодильнике, отфильтровывают, промывают водой и высушивают (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3*	69,0	284—285	$C_{11}H_{11}N_3OS$	17,69	18,01	13,98	13,74
C_2H_5	66,9	274—275	$C_{12}H_{13}N_3OS$	16,69	16,99	12,70	12,96
C_3H_7	73,0	268—269	$C_{13}H_{15}N_3OS$	16,32	16,07	12,25	12,26
изо-C_3H_7	73,0	263—264	$C_{13}H_{15}N_3OS$	16,16	16,07	12,31	12,26
C_4H_9	70,0	253—254	$C_{14}H_{17}N_3OS$	15,52	15,26	11,79	11,64
изо-C_4H_9	87,0	258—259	$C_{14}H_{17}N_3OS$	15,42	15,26	11,49	11,64

* По литературным данным [7], т. пл. 285—288°.

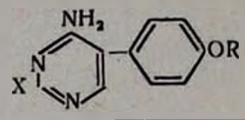
2,4-Диамино-5-(п-алкоксифенил)пиримидины (Iб). К алкоголяту натрия, приготовленному из 0,9 *г* (0,04 *г-ат*) натрия и 50 *мл* абсолютного спирта, прибавляют 1,9 *г* (0,02 моля) гидрохлорида гуанидина и 0,02 моля III. Реакционную смесь кипятят в течение 5 часов. Прибавляют 100 *мл* воды и оставляют в холодильнике на ночь. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 4).

2-Окси-4-амино-5-(п-алкоксифенил)пиримидины (Iв). К раствору 0,005 моля Iа в 5 *мл* 4*н* едкого натра постепенно при перемешивании приливают 2,5 *мл* 30%-ной перекиси водорода в 2,5 *мл* воды. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5—10 минут для разложения избытка перекиси водорода. Охлажденный раствор подкисляют уксусной кислотой. Фильтруют кристаллы, промывают водой (табл. 4).

2-Карбоксиметилмеркапто-4-амино-5-(п-пропоксифенил)пиримидин. Смесь 2,3 *г* (0,008 моля) Iа ($R=C_3H_7$), 0,8 *г* (0,008 моля) монохлоруксусной кислоты, 5 *мл* уксусной кислоты и 15 *мл* воды кипятят до полного

растворения (около 1 часа). После отгонки растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток кристаллизуется. Кристаллы промывают водой. Выход 2,3 *г* (92 %); т. пл. 147—148°. Найдено %: N 13,02; S 10,36. $C_{15}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено %: N 13,15; S 10,03.

Таблица 4



X	R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %					
					C		H		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
NH_2	CH_3*	57,0	202—204	$C_{11}H_{12}N_4O$	60,85	61,09	5,26	5,59	25,77	25,91
NH_2	C_2H_5	78,2	184—185	$C_{12}H_{14}N_4O$	62,25	62,59	6,13	6,12	24,70	24,33
NH_2	C_3H_7	54,2	159—160	$C_{13}H_{16}N_4O$	63,72	63,91	6,35	6,60	23,22	22,93
NH_2	*изо*-C_3H_7	50,0	183—184	$C_{13}H_{16}N_4O$	64,07	63,91	7,00	6,60	22,65	22,93
NH_2	C_4H_9	50,0	174—175	$C_{14}H_{18}N_4O$	64,96	65,09	7,30	7,02	22,00	21,69
NH_2	*изо*-C_4H_9	50,0	176—177	$C_{14}H_{18}N_4O$	65,36	65,09	7,26	7,02	21,35	21,69
OH	CH_3**	90,0	331—332	$C_{11}H_{11}N_3O_2$	60,53	60,82	5,36	5,10	18,99	19,34
OH	C_2H_5	87,0	304—305	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	62,48	62,32	5,57	5,66	18,47	18,17
OH	C_3H_7	80,0	310—311	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	63,42	63,66	6,45	6,16	17,25	17,13
OH	*изо*-C_3H_7	83,3	293—294	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	63,33	63,66	5,87	6,16	16,97	17,13
OH	C_4H_9	80,5	283—284	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	64,75	64,84	6,46	6,61	16,38	16,20
OH	*изо*-C_4H_9	83,3	280—282	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	64,53	64,84	6,37	6,61	16,15	16,20

* По литературным данным [3], т. пл. 202—205°.
** По литературным данным [7], т. пл. 332—338°.

2-Окси-4-амино-5-(п-пропоксифенил)пиримидин (Iв, $R=C_3H_7$). Смесь 1,4 *г* (0,005 моля) 2-карбоксиметилмеркапто-4-амино-5-(*п*-пропоксифенил)пиримидина и 5 *мл* соляной кислоты кипятят в течение 1—2 часов. После охлаждения выпадают кристаллы, которые обрабатывают аммиаком, отфильтровывают и промывают водой. Выход 0,8 *г* (78%). Проба, смешанная с образцом Iв ($R=C_3H_7$), полученным по первому способу, не дает депрессии температуры плавления.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXIII. 2,4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-5-(պ-ԱԼԿՈՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Ս. Հ. ԽՈՒՐՇՈՒԴՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Կառուցվածքի և կենսաբանական ազդեցության միջև եղած կապի ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են 2,4-տեղակալված 5-(պ-ալկօքսիֆե-

նիլ)պիրիմիդիններ՝ ցիտոզինի և թիոցիտոզինի համանմաններ։ α-Ֆորմիլ-պ-ալկօքսիֆենիլացետոնիտրիլների ալկիլմամբ ստացված α-(-պ-ալկօքսիֆենիլ)-β-էթօքսիակրիլանիտրիլները թիոմիզանյութի և գուանիդինի հիդրոքլորիդի հետ ննջարկված են ցիկլացման և այդ կերպ սինթեզված են 2-մերկապտո-, 2,4-դիամինա-5-(պ-ալկօքսիֆենիլ)պիրիմիդիններ։ 2-Մերկապտոպիրիմիդիններն օքսիդացված են համապատասխան 2-օքսի-4-ամինա-5-(պ-ալկօքսիֆենիլ)պիրիմիդիններին։

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. A. Clark*, Cancer Res., 1952, 12, 255; *G. H. Hitchings*, J. Biol. Chem., 1952, 199 11, 43.
2. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); *А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); *А. А. Ароян, М. С. Кramер*, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967).
3. *P. B. Russel, G. H. Hitchings*, J. Am. Chem. Soc., 73, 3763 (1951).
4. *P. B. Russel, N. Whittaker*, J. Am. Chem. Soc., 74, 1310 (1952).
5. *С. С. Бацанов*, Структурная рефрактометрия, Москва, 1959, стр. 32, 169.
6. Сб. «Синт. гетер. соед.», Вып., 7, ИТОХ АН АрмССР, Ереван, 1966, стр. 79.
7. *B. R. Baker, H. L. Kelley*, J. Med. Chem., 12, 1039 (1969).