

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

СИНТЕЗ 1-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛИДЕН)АМИНО-5,6-ДИГИДРО-2-ТИОУРАЦИЛОВ

М. А. КАЛДРИКЯН, А. В. ХЕКОЯН и А. А. АРОЯН

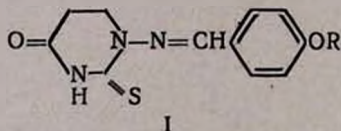
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Армянской ССР

Поступило 25 VIII 1971

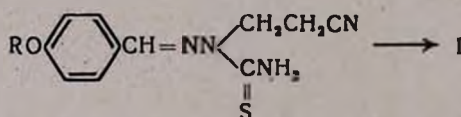
С целью испытания биологических свойств циклизации 2-β-цианэтил-1-(*п*-алкоксибензилиден)тиосемикарбазидов синтезированы 1-(*п*-алкоксибензилиден)амино-5,6-дигидро-2-тиоурацилы. Изучена реакция цианэтирования 1-*п*-алкоксибензилидентиосемикарбазидов.

Табл. 2, библи. ссылок 8.

В настоящем сообщении описывается синтез пириимидинов структуры I, отличающихся от ранее полученных [1] наличием *п*-алкоксибензильной группы, присоединенной в положение 1 пириимидинового кольца посредством атома азота

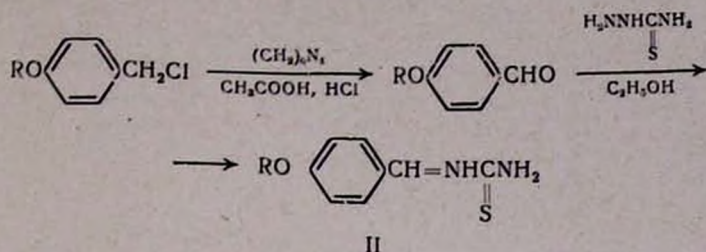


Одним из возможных путей синтеза пириимидинов I может служить прямая циклизация 2-β-цианэтил-1-(*п*-алкоксибензилиден)тиосемикарбазидов



Описано получение 1-бензилиденамино-5,6-дегидроурацила взаимодействием 1-бензилиденсемикарбазида с этиловым эфиром β-бромпропионовой кислоты [2]. Аналогичный путь был применен для синтеза 1-(*п*-нитро-2-фурфурилиденамино)-5,6-дигидроурацила [3].

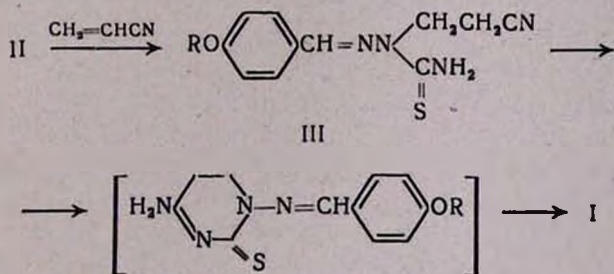
В качестве исходных веществ при получении пириимидинов I нами использованы *п*-алкоксибензальдегиды, синтезированные с 50—60%-ными выходами по реакции Сомле, взаимодействием *п*-алкоксибензилхлоридов с уротропином в среде 50%-ной уксусной кислоты и с последующим гидролизом уротропиновых солей концентрированной соляной кислотой [4]. Нагревание эквимольных количеств *п*-алкоксибензальдегидов с тиосемикарбазидом в абсолютном этаноле приводят к получению 1-*п*-алкоксибензилидентиосемикарбазидов [5].



Последние были введены в реакцию цианэтилирования. Известно, что степень легкости течения реакции цианэтилирования различных аминоксоединений весьма различна. Некоторые из них реагируют с акрилонитрилом легко, с саморазогреванием, другие требуют щелочных катализаторов, а третьи вступают в реакцию только в присутствии кислотных добавок. О цианэтилировании мочевины и тиомочевины в литературе имеются противоречивые сведения [6]. О цианэтилировании тиосемикарбазида никаких данных нет. В единственной работе, в которой приводятся результаты исследования цитостатических свойств 1-(β-цианэтил)-3-тиосемикарбазида, не указан способ его получения [7].

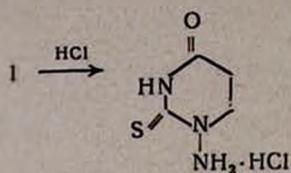
Более подробно описано цианэтилирование семикарбазонов и тиосемикарбазонов [8]. Показано, что цианэтилирование в этом случае происходит исключительно во 2 положении. Реакция не протекает в случае 2-замещенных семикарбазонов и тиосемикарбазонов. Течение реакции цианэтилирования в основном зависит от нуклеофильности исходного вещества и основности среды.

Цианэтилирование *n*-алкоксибензилидентииосемикарбазидов нами проведено в 50%-ном этаноле в присутствии триэтиламина. Семичасовое нагревание реакционной смеси приводит к соответствующим цианэтилпродуктам с выходом 48—50%. Увеличение продолжительности нагревания не влияет на выходы.



Попытки выделить промежуточный аминоксипиримидин, изменяя условия реакции, оказались безуспешными. Реальность структуры I подтверждена данными ИК спектроскопии. В спектре имеются поглощения в области 1700 см^{-1} , характерные для карбонила моноциклического амида, и в области валентных колебаний 3335 см^{-1} , характерные для NH вторичного амида.

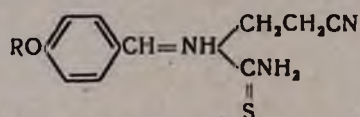
Для дальнейшего доказательства структуры I осуществлено превращение последнего действием разбавленной (1:2) соляной кислоты в известный гидрохлорид 1-амино-5,6-дигидро-2-тиоурацила.



Экспериментальная часть

2-β-Цианэтил-1-(п-алкоксибензилиден)тиосемикарбазиды. Смесь (0,025 моля) *p*-алкоксибензилидентиосемикарбазид, 10,6 г (0,2 моля) акрилонитрила, 20 мл триэтиламина и 40 мл 50%-ного этанола кипятят 7 часов, затем оставляют на 1 час при комнатной температуре и после этого охлаждают до 10°. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из 50%-ного этанола (табл. 1).

Таблица 1



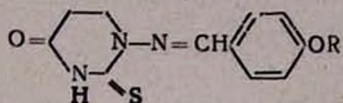
R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		S	
				най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено
CH ₃	48,6	182—183	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ OS	21,74	21,36	12,46	12,22
C ₂ H ₅	47,5	158—159	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS	20,16	20,27	11,65	11,60
C ₃ H ₇	45,8	141—142	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS	19,38	19,30	11,26	11,04
изо-C ₃ H ₇	46,7	140—141	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS	19,56	19,30	11,45	11,04
C ₄ H ₉	51,0	150—151	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OS	17,93	18,40	10,73	10,53
изо-C ₄ H ₉	50,2	149—151	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OS	18,49	18,40	10,61	10,53

1-(п-Алкоксибензилиден)амино-5,6-дигидро-2-тиоурацилы (I). Смесь 0,02 моля 2-β-цианэтил-1-(п-алкоксибензилиден) тиосемикарбазид, 25 мл концентрированной соляной кислоты, 25 мл воды и 10 мл этанола при перемешивании кипятят в течение 1 часа. Затем охлаждают до 5° и прибавляют 10—15%-ный раствор едкого натра до pH=3. При этом выпадает продукт реакции в виде желтоватой вязкой массы, которую оставляют на 1 час в холодильнике. Затем сливают растворитель и добавляют 50%-ный этанол. При тщательном растирании вязкая масса кристаллизуется. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50%-ного этанола.

Гидрохлорид 1-амино-5,6-дигидро-2-тиоурацила. Смесь 7,5 ммоль 1, 7,5 мл концентрированной соляной кислоты, 15 мл воды и 15 мл этанола, помещенную в колбу с дефлегматором, перегоняют при нагревании в ва-

кууме водоструйного насоса в течение 45 минут досуха. Остаток перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход 35—40%, т. разл. 216—217°. По литературным данным [8], этот гидрохлорид разлагается при температуре выше 205°.

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		S	
				найденно	вычислено	найденно	вычислено
CH ₃	42,5	94—95	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	15,80	15,95	11,87	12,17
C ₂ H ₅	51,0	106—107	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	15,13	15,15	11,40	11,56
C ₃ H ₇	49,5	90—91	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	14,25	14,42	11,31	11,00
нзо-C ₃ H ₇	43,1	85—86	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	14,20	14,42	10,83	11,00
C ₄ H ₉	41,0	76—77	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,47	13,76	10,74	10,50
нзо-C ₄ H ₉	50,0	110—111	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,43	13,76	10,43	10,50

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

1-(պ-ԱԼԿՕԶՍԻԲԵՆԶԻԼԻԴԵՆ) ԱՄԻՆԱ-5,6-ԴԻԴՐՈ-2-ԹԻՈՒՐԱԿԻԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Ա. Վ. ԽԵԿՈՅԱՆ Ե Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կենսաբանական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով 2-α-ցիանէթիլ-1-(պ-ալկօքսիբենզիլիդեն) թիոսեմիկարբազիդների ցիկլացմամբ սինթեզված են 1-(պ-ալկօքսիբենզիլիդեն) ամինա-5,6-դիհիդրո-2-թիոուրացիլները, Ուսումնասիրված է 1-պ-ալկօքսիբենզիլիդենթիոսեմիկարբազիդների ցիանէթիլման ռեակցիան:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

SYNTHESIS OF 1-(p-ALKOXYBENZYLIDENE)AMINO 5,6-DIHYDRO-2-THIOURACILS

M. A. KALDRIKIAN, A. V. KHEKOYAN, A. A. AROYAN

1-(p-Alkoxybenzylidene)amino-5,6-dihydro-2-thiouracils have been synthesised from 2-β-cyanethyl-1-(p-alkoxybenzylidene)thiosemicarbazides. Reaction of cyanethylation of 1-p-alkoxybenzylidenethiosemicarbazides have been studied.

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, М. А. Калдрикян, Арм. хим. ж. (в печати).
2. D. Jack, J. Med. Pharm. Chem., 3, 253 (1961).
3. Англ. пат. 939941 (1963) [С. А. 61, 13326, 1964].
4. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 20, 915 (1967).
5. J. Bernstein, H. L. Yall, K. Losee, M. Holsing, J. Martins, W. A. Lott, J. Am. Chem. Soc., 73, 906 (1951); R. Fusco, Rend. Ist. Lombardo sci., 71, 425 (1938); [С. А., 34, 3267^a, 1940].
6. O. Bayer, Angew. Chem., 61, 229 (1949); C. Hurd, L. Gershbein, J. Am. Chem. Soc., 69, 2328 (1947).
7. K. Simon, Z. Naturforsch. 7b, 531 (1952); [С. А., 47, 4499d].
8. A. Novacek, J. Gut, Coll. Czech., 32, 190 (1967); N. Novacek, Coll. Czech., 32, 3565 (1967).