

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XL. 5-АЛКОКСИБЕНЗИЛ-6-ЭТОКСИМЕТИЛПИРИМИДИНЫ

Л. А. ГРИГОРЯН, М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

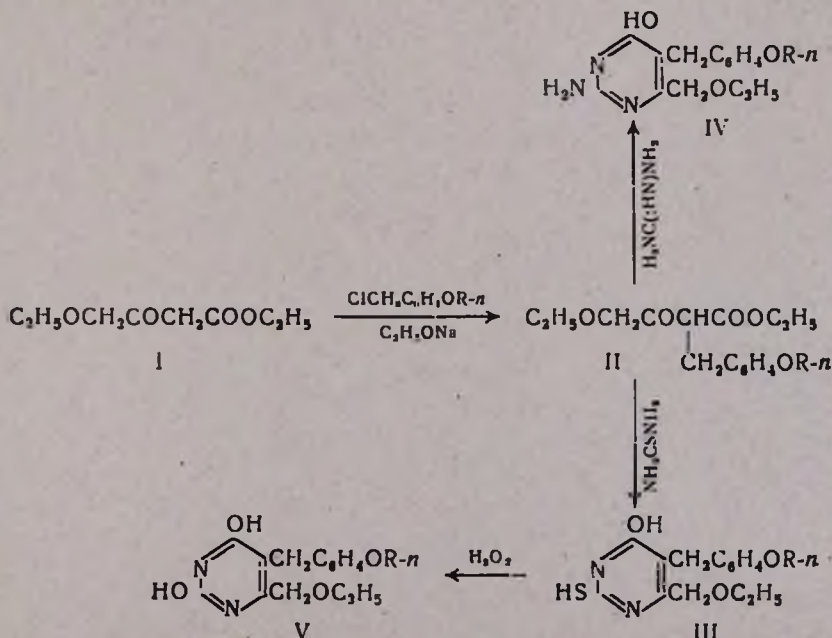
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН
 Армянской ССР, Ереван

Поступило 31 VII 1973

Взаимодействием γ -этоксинацетоуксусного эфира с *n*-алкоксибензилхлоридами получены α -(*n*-алкоксибензил)- γ -этоксинацетоуксусные эфиры, циклизацией которых с тиомочевниной, гидрохлоридом гуанидина синтезированы 2-меркапто- и 2-амино-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-этоксиметилпиримидины. Окислением перекисью водорода 2-меркаптопроизводные превращены в 2,4-диоксипиримидины.

Табл. 4, библи. ссылок 6.

Известно, что пиримидины с различными функциональными группами представляют интерес с точки зрения противоопухолевой активности [1—3]. Ранее нами сообщалось [4] о синтезе некоторых 5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов, содержащих алкоксильную группу в положениях 4 или 6. В развитие этих работ представлялось интересным выяснить влияние удаления алкоксильного радикала в положении 6 от пиримидинового кольца метиленовой группой. С этой целью нами синтезированы пиримидины III—V по схеме

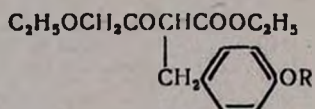


Экспериментальная часть

γ -Этоксиацетоуксусные эфиры (I) получены конденсацией этилового эфира этоксинуксусной кислоты [5] с этилацетатом [6].

α -(*n*-Алкоксибензил)- γ -этоксиацетоуксусные эфиры (II). Смесь 34 г (0,2 моля) γ -этоксиацетоуксусного эфира, 0,2 моля *n*-алкоксибензилхлорида и этилата натрия, приготовленного из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и 150 мл безводного спирта, нагревалась на водяной бане 6—7 час. Спирт отгонялся, остаток после прибавления 120 мл воды экстрагировался эфиром, эфирный слой высушивался над безводным сернистым натрием и перегонялся (табл. 1).

Таблица 1

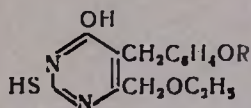


R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	n_D^{20}	d_4^{20}	А н а л и з, %			
					С		Н	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH_3	45,0	185—186	1,0877	1,4971	65,61	65,28	7,81	7,53
C_2H_5	51,3	190—191	1,4950	1,0656	66,02	66,21	7,78	7,84
C_3H_7	45,6	200—201	1,0422	1,4838	67,30	67,05	8,30	8,12
<i>изо</i> - C_3H_7	44,1	196—197	1,4913	1,0518	66,89	67,05	7,89	8,12
C_4H_9	47,6	208—209	1,0415	1,4892	68,17	67,83	8,70	8,39
<i>изо</i> - C_4H_9	50,5	205—206	1,0313	1,4848	68,10	67,83	8,37	8,39

2-Меркапто-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-этоксиметилпиримидины (III). К этилату натрия, приготовленному из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия и 150 мл безводного спирта, прибавлялось 0,1 моля II и 7,6 г (0,1 моля) тиомочевины. После нагревания смеси в течение 8 час. отгонялся спирт, остаток после прибавления 150 мл воды экстрагировался эфиром. Водный слой подкислялся 10% соляной кислотой. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывались, промывались безводным эфиром и перекристаллизовывались из 50% спирта (табл. 2).

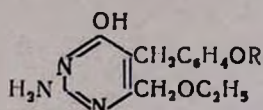
2-Амино-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-этоксиметилпиримидины (IV). Смесь 0,01 моля II, 0,9 г (0,01 моля) гидрохлорида гуанидина и этилата натрия, приготовленного из 0,46 г (0,02 г-ат) натрия и 60 мл безводного спирта, нагревалась при перемешивании 6 час. Спирт отгонялся, остаток после прибавления 100 мл воды подкислялся уксусной кислотой. Кристаллы отфильтровывались и перекристаллизовывались из смеси диметилформамида с водой (2:1) (табл. 3).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %			
			N		S	
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	54,0	148—149	9,34	9,11	10,69	10,46
C ₂ H ₅	52,4	150—151	8,47	8,74	10,27	10,00
C ₃ H ₇	58,8	152—153	8,07	8,37	9,25	9,58
изо-C ₃ H ₇	60,0	153—154	8,00	8,37	9,39	9,58
C ₄ H ₉	60,8	145—146	8,24	8,04	9,02	9,20
изо-C ₄ H ₉	61,7	154—155	8,33	8,04	8,96	9,20

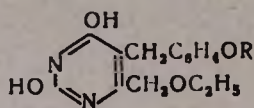
Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			N		C		H	
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	64,1	278—279	14,55	14,52	62,29	62,26	6,65	6,62
C ₂ H ₅	53,4	291—292	13,51	13,85	63,61	63,34	7,29	6,97
C ₃ H ₇	56,3	276—277	12,91	13,24	64,69	64,33	6,93	7,30
изо-C ₃ H ₇	61,8	277—278	13,15	13,24	64,60	64,33	7,20	7,30
C ₄ H ₉	52,5	280—281	13,00	12,68	64,94	65,23	7,50	7,60
изо-C ₄ H ₉	56,0	284—285	12,60	12,68	65,06	65,23	7,48	7,60

2,4-Диокси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-этоксиметилпиримидины (V). К раствору 0,005 моля III в 3,3 мл 4 н едкого натра при перемешивании прикапывалось 2 мл 30% перекиси водорода в 2 мл воды. Смесь нагревалась на водяной бане 10 мин. Нерастворимая часть отфильтровывалась и фильтрат подкислялся уксусной кислотой. Кристаллы промывались водой и перекристаллизовывались из смеси вода-диметилформамид (1:2) (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			N		C		H	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	93,0	196—197	9,49	9,65	61,89	62,05	5,91	6,25
C ₂ H ₅	97,8	218—219	8,92	9,20	62,82	63,14	6,35	6,62
C ₃ H ₇	94,4	210—211	8,47	8,80	63,84	64,13	6,80	6,96
изо-C ₃ H ₇	96,7	207—208	8,50	8,80	64,35	64,13	6,91	6,96
C ₄ H ₉	92,8	194—195	8,38	8,42	64,87	65,04	7,07	7,27
изо-C ₄ H ₉	97,2	212—213	8,59	8,42	64,76	65,04	7,00	7,27

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XL. 5-ԱԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ-6-ԷԹՕՔՍԻՄԵԹԻԼՊԻՄԻԴԻՆՆԵՐ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Էթօքսիացետոքացախաթթվական էսթերի և ալ-ալկօքսիբենզիլքլորիդի փոխազդեցությունից ստացված α-(ալ-ալկօքսիբենզիլ)-γ-էթօքսիացետոքացախաթթվի էսթերները (II) թիոմիզանյութի կամ գուանիդինի հիդրոքլորիդի հետ ենթարկվում են ցիկլացման, առաջացնելով համապատասխան պիրիմիդիններ III, IV: III պիրիմիդինները օքսիդացված են 2,4-դիօքսիածանցյալներին:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XL. THE 5-ALKOXYBENZYL-6-ETHOXYMETHYLPYRIMIDINES

L. A. GRIGORIAN, M. A. KALDRKIAN and H. A. HAROYAN

The synthesis of new pyrimidines derivatives which are pharmacologically important is described. α-(p-Alkoxybenzyl)-γ-ethoxy esters are prepared by the reaction of γ-ethoxyacetoacetate with a p-alkoxybenzyl-halide in the presence of sodium ethoxide. Condensation of the esters with thiourea and guanidine hydrochloride produces the corresponding pyrimidines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Z. Buděšlinsky, F. Roubínek, E. Svátek, Coll., 30, 3730 (1965).
2. R. J. Rutman, A. Cantarow, K. E. Paschke, Cancer Res., 14, 119 (1954).
3. C. Heidelberger, K. C. Leberman, E. Harbers, P. M. Bhargava, Cancer Res., 17, 399 (1957).
4. А. А. Ароян, М. А. Калдрикан, Л. А. Григорян, Арм. хим. ж., 22, 341, 401 (1969); 23, 462 (1969).
5. А. Е. Арбузов, Г. Камил, ЖОХ, 17, 2149 (1947).
6. C. Plantadosi, V. G. Skulason, J. L. Irvin, J. M. Powell, J. Med. chem., 7, 337 (1964).