ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

XXVII, № 12, 1974

УДК 547.854.1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXXVII N^1-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-5,6-ДИГИДРОУРАЦИЛЫ И ТИОУРАЦИЛЫ

М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

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

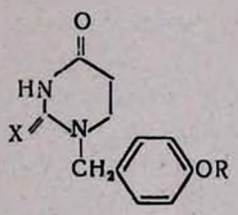
Поступило 31 VII 1973

Изучена циклизация N^1N^1-цианэтил-*п*-алкоксибензил-N^3-бензоилтиомочевин, а также метиловых эфиров β-(*п*-алкоксибензиламино)пропионовых кислот в соответствующие 5,6-дигидротиоурацилы и урацилы.

Табл. 4, библ. ссылок 17.

Производные дигидропиримидинов (дигидрооротат) представляют собой важные промежуточные продукты в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов [1—3]. После выделения из печени дигидроцитидиновой кислоты было установлено, что некоторые дигидроцитозины являются предшественниками цитидиновых производных [4—6].

В настоящей работе описан синтез 5,6-дигидроурацилов и тиоурацилов I, содержащих *п*-алкоксибензильный радикал в положении 1.



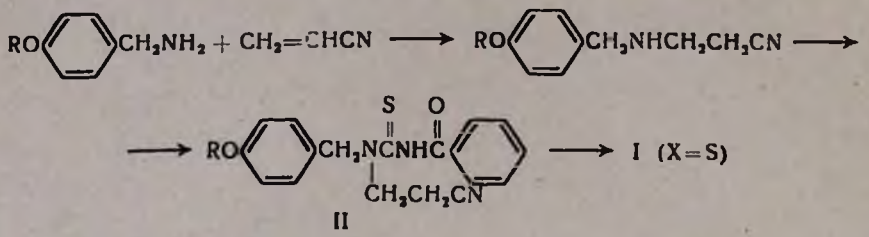
I

X=O, S; R=CH_3···*изо*-C_4H_9

Существует несколько путей синтеза аналогичных соединений. Одним из них является каталитическое гидрирование пиримидинового кольца [7,8]. Однако этот метод ограничен и имеет недостатки. Так, при гидрировании цитозина, кроме 5,6-дигидропроизводного, образуются также тетра- и гексагидроцитозины. Другой метод, разработанный Фишером [9] и видоизмененный Джонсоном [10], Брауном [11] и Банклейом [12], включает получение замещенных β-аланинов и циклизацию в 1-замещенные дигидроурацилы. Ченгом и Левисом описана циклизация простых цианэтилмочевин в щелочной и кислой среде [13]. Ими было установлено, что 1-алкил-1-цианэтилмочевины при кипячении с разбавленной соляной кислотой с хорошими выходами превращаются в 1-алкил-5,6-дигидроурацилы. Позднее Даубом с сотр. [14] эта методи-

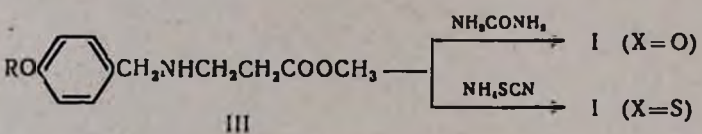
ка модифицирована—вместо цианэтилмочевин были применены бензоилцианэтилмочевины, т к. последние оказались более устойчивыми.

Вышеуказанные данные побудили нас использовать для синтеза I следующую схему:



Исходные *n*-алкоксибензиламины синтезированы гидразинолизом соответствующих N-(*n*-алкоксибензил)фталимидов [15]. Взаимодействием последних с акрилонитрилом при комнатной температуре получены β-(*n*-алкоксибензиламино)пропионитрилы, которые действием бензоилизотиоцианата [16] переведены в N^1,N^1-цианэтил-*n*-алкоксибензил-N^3-бензоилтиомочевины (II).

Попытки циклизовать бензоилтиомочевины II в I как в кислой, так и в щелочной среде не увенчались успехом. Поэтому в дальнейшем для синтеза дигидропиримидинов I нами выбран другой путь, заключающийся в циклизации метиловых эфиров β-(*n*-алкоксибензиламино)пропионовых кислот с мочевиной или тиоцианатом аммония по методу, описанному Балтрушисом с сотр. [17].



Метиловые эфиры β-(*n*-алкоксибензиламино)пропионовых кислот III получены взаимодействием *n*-алкоксибензиламинов с метакрилатом в среде абсолютного метанола при комнатной температуре. Нагревание метиловых эфиров III в ледяной уксусной кислоте с мочевиной или тиоцианатом аммония в присутствии соляной кислоты приводит к дигидроурацилам I. В масс-спектрах последних присутствуют достаточно интенсивные пики молекулярных ионов и ряд осколочных ионов, происхождение которых подтверждает структуру I.

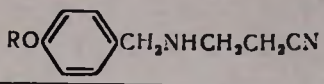
Экспериментальная часть

β-(n-Алкоксибензиламино)пропионитрилы. Смесь 0,06 моля *n*-алкоксибензиламина и 3,2 *г* (0,06 моля) акрилонитрила оставлена при комнатной температуре на 24 часа и перегнана в вакууме (табл. 1).

N^1,N^1-Цианэтил-n-алкоксибензил-N^3-бензоилтиомочевины. К смеси 0,033 моля β-(*n*-алкоксибензиламино)пропионитрила в 30 *мл* абс. эфира при охлаждении постепенно добавлено 5,3 *г* (0,033 моля) бензоилизотио-

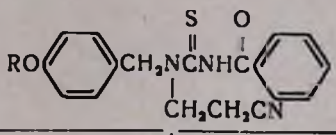
цианата в 20 *мл* абс. эфира. Через день образовавшиеся кристаллы отфильтрованы, промыты абс. эфиром и перекристаллизованы из этанола (табл. 2).

Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	d_4^{20}	n_D^{20}	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	83,5	153—154/1	1,0707	1,5348	69,30	69,44	7,15	7,40	14,65	14,72
C_2H_5	91,0	185—187/3	1,0451	1,5211	70,67	70,50	7,96	7,89	13,93	13,71
C_3H_7	80,5	175—177/1	1,0331	1,5198	71,77	71,50	8,07	8,31	12,56	12,83
изо-C_3H_7	84,2	182—183/2	1,0158	1,5160	71,68	71,50	8,57	8,31	12,75	12,83
C_4H_9	81,6	185—187/1	1,0226	1,5178	72,56	72,30	8,78	8,67	12,35	12,05

Таблица 2



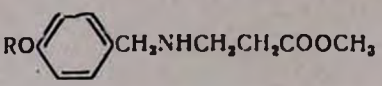
R	Выход, %	Т. пл., °С	Анализ, % N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	75,2	122—123	11,43	11,88	9,29	9,07
C_2H_5	81,0	120—121	11,65	11,43	8,67	8,72
C_3H_7	76,5	110—111	11,27	11,01	8,75	8,40
изо-C_3H_7	72,0	84—85	11,37	11,01	8,15	8,40
C_4H_9	66,1	126—127	10,46	10,62	8,34	8,10

Метиловые эфиры β-(п-алкоксибензиламино)пропионовых кислот. Смесь 0,05 моля *п*-алкоксибензиламина, 4,6 *г* (0,05 моля) метакрилата и 30 *мл* абс. метанола оставлена при комнатной температуре на 25—30 час. Метанол отогнан, остаток перегнан в вакууме (табл. 3).

N¹-(п-Алкоксибензил)-5,6-дигидроурацилы. Смесь 0,02 моля метилового эфира β-(*п*-алкоксибензиламино)пропионовой кислоты, 6 *г* (0,1 моля) мочевины и 8 *мл* ледяной уксусной кислоты кипятилась 3 часа, затем к ней постепенно прибавлялось 5 *мл* конц. HCl и кипячение продолжалось еще 2 часа. Смесь разбавлялась водой (1:5), образовав-

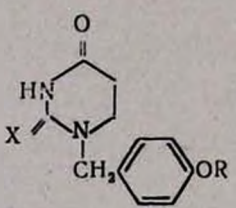
шийся после стояния осадок отфильтровывался, промывался водой и перекристаллизовывался из этанола (табл. 4).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	65,0	175—177/3	1,0940	1,5176	64,67	64,55	7,45	7,67	6,01	6,27
C_2H_5	70,0	169—171/1	1,0453	1,5068	65,52	65,70	8,26	8,07	6,21	5,90
C_3H_7	70,0	178—180/2	1,0408	1,5008	66,78	66,90	8,57	8,42	5,26	5,57
изо-C_3H_7	83,5	185—187/3	1,0360	1,4900	67,12	66,90	8,21	8,42	5,68	5,57
C_4H_9	63,7	180—182/1	1,0355	1,4997	67,63	67,89	8,58	8,73	5,45	5,27
изо-C_4H_9	63,0	185—187/1	1,0292	1,5010	67,95	67,89	8,94	8,73	5,37	5,27

Таблица 4



R	X	Выход, %	Т. пл., °С	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	O	65,0	139—140	61,21	61,52	6,10	6,02	12,07	11,95		
C_2H_5	O	66,0	147—148	62,57	62,80	6,70	6,49	11,50	11,28		
C_3H_7	O	67,5	142—143	64,00	64,12	6,82	6,92	10,50	10,68		
изо-C_3H_7	O	85,5	97—98	64,34	64,12	7,20	6,82	10,21	10,68		
C_4H_9	O	71,0	129—130	64,80	65,19	7,03	7,29	10,49	10,13		
изо-C_4H_9	O	60,0	126—127	64,87	65,19	7,40	7,29	10,43	10,13		
CH_3	S	30,0	176—177					11,34	11,19	13,08	12,81
C_2H_5	S	40,0	174—175					10,01	10,58	12,59	12,12
C_3H_7	S	34,0	171—172					10,35	10,06	11,27	11,51
изо-C_3H_7	S	30,0	149—150					10,02	10,08	11,41	11,51
C_4H_9	S	30,0	172—173					10,00	9,58	11,25	10,96
изо-C_4H_9	S	40,6	193—194					9,69	9,58	10,52	10,96

N¹(п-Алкоксибензил)-5,6-дигидротиоурацилы. Смесь 0,02 моля метилового эфира β(-*п*-алкоксибензиламино)пропионовой кислоты, 3,8 *г* (0,05 моля) тиоцианата аммония и 8 *мл* ледяной уксусной кислоты нагревалась 2 часа при 100—105°, затем к ней прикапывалось 5 *мл* конц. HCl и нагревание продолжалось еще 3 часа. Обработка аналогична предыдущей (табл. 4).

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXVII. N¹-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-5,6-ԴԻՀԻԴՐՕՈՒՐԱՑԻԼՆԵՐ ԵՎ ԹԻՕՈՒՐԱՑԻԼՆԵՐ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ուսումնասիրված է N¹,N¹-ցիանէթիլ-պ-ալկօքսիբենզիլ-N³-բենզոիլթիոմիզանյութերի, ինչպես նաև β-(պ-ալկօքսիբենզիլամինա)պրոպիոնաթթունեբր մեթիլէսթերների ցիկլիզացիան համապատասխան 5,6-դիհիդրոթիուրացիլների և ուրացիլների։

Հաստատված է, որ N¹,N¹-ցիանէթիլ-պ-ալկօքսիբենզիլ-N³-բենզոիլթիոմիզանյութերի դեպքում ցիկլիզացիան չի հաջողվում իրականացնել ոչ թթվային և ոչ էլ հիմնային միջավայրում։ β-(պ-Ալկօքսիբենզիլամինա)-պրոպիոնաթթուների մեթիլէսթերները տաքացնելով միզանյութի կամ ամոնիումի թիոցիանատի հետ սառցային քացախաթթվի միջավայրում սինթեզված են N¹-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-5,6-դիհիդրուրացիլներ և թիուրացիլներ։

PYRIMIDINE DERIVATIVES

N¹-(*p*-ALKOXYBENZYL)-5,6-DIHYDROURACILES AND THIOURACILES

M. H. KALDRIKIAN and H. A. HAROYAN

Cyclization of N¹,N¹-cyanethyl-*p*-alkoxybenzyl-N³-benzoylthioureas and methyl β-(*p*-alkoxybenzylamino)-propionates to the corresponding 5,6-dihydrothiouracils and uracils has been studied. In the case of N¹,N¹-cyanethyl-*p*-alkoxybenzyl-N¹-benzoylthioureas no cyclisation occurs. N¹-(*p*-Alkoxybenzyl)-5,6-dihydrouracils and thiouracils were synthesized by heating methyl β-(*p*-alkoxybenzylamino)propionates with urea or ammonium thiocyanate in acetic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. *J. Lieberman, A. Kornberg*, J. Biol. Chem., 207, 911 (1954).
2. *C. Cooper, K. Wu, D. W. Wilson*, J. Biol. Chem., 216, 37 (1955).
3. *R. A. Yater, A. B. Pardee*, J. Biol. Chem., 221, 743 (1956).
4. *L. Crossman, D. W. Visser*, J. Biol. Chem., 216, 775 (1955).

5. *M. Green, S. S. Cohen*, J. Biol. Chem., 228, 601 (1957).
6. *M. Green, H. D. Barnerr, S. S. Cohen*, J. Biol. Chem., 228, 621 (1957).
7. *C. Janion, D. Shugar*, Acta Biochim. Polon., 7, 309 (1960).
8. *M. Green. S. S. Cohen*, J. Biol. Chem., 225, 397 (1957).
9. *E. Fisher, G. Roeder*, Ber., 34, 3751 (1901).
10. *T. B. Johnson, J. Livak*, J. Am. Chem. Soc., 58, 299 (1936).
11. *D. J. Brown, E. Hoerger, S. F. Mason*, J. Chem. Soc., 211 (1955).
12. *J. E. Gearien, S. B. Binkley*, J. Org. Chem., 23, 491 (1958); *R. C. Smith, S. B. Binkley*, J. Org. Chem., 249 (1959).
13. *C. C. Cheng, L. R. Lewis*, J. Heterocycl. Chem., 1, 260 (1964).
14. *L. Doub, U. Krolls*, J. Heterocycl. Chem., 7, 527 (1970).
15. *А. А. Ароян, А. Е. Есаян*, Арм. хим. ж., 21, 409 (1968).
16. *J. C. Ambalang, T. B. Johnson*, J. Am. Chem. Soc., 61, 632 (1939).
17 *Р. С. Балтрушис, И. И. Мариошюс*, ХГС, 1969, 904.