

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXXVII. НЕКОТОРЫЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-(3',4'-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-
 И 5-(2-БРОМ-4',5'-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНЫ

А. А. АРОЯН, М. С. КРАМЕР и А. Г. СААКЯН

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

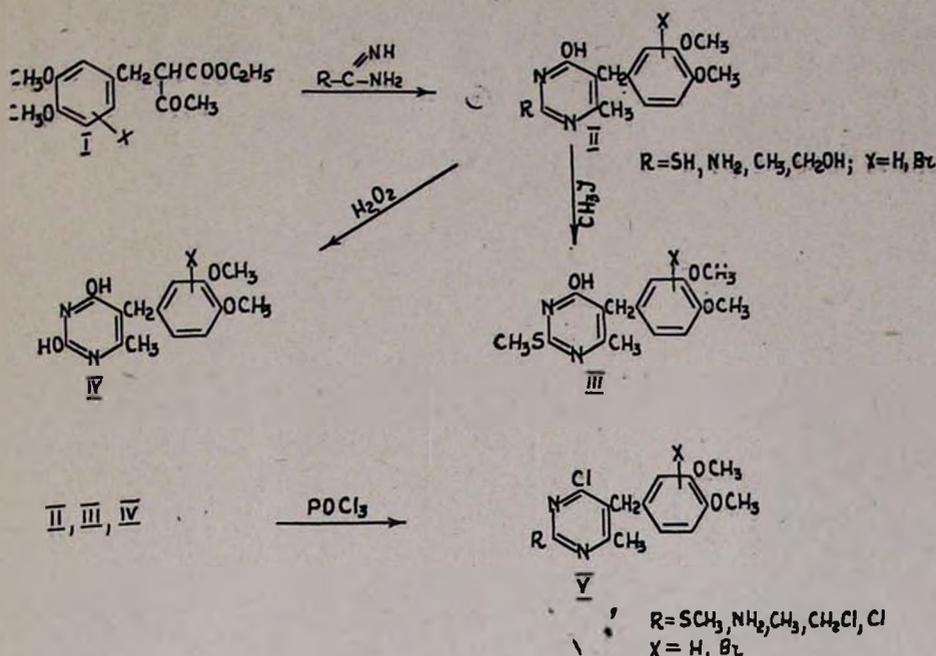
Поступило 31 VII 1973

Синтезированы 2-меркапто-,амино-,метил-,сксиметил-4-окси-6-метил-5-(3',4'-диметоксисбензил)- и 5-(2-бром-4',5'-диметоксисбензил)пиримидины и изучены некоторые их превращения.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

В предыдущих сообщениях описан синтез различных 2-замещенных пиримидинов, содержащих в положении 5,4-алкоксибензильные и 2-алкокси-5-бромбензильные группы [1,2]. В продолжение исследований в этой области с учетом данных о биологической активности некоторых ди- и триалкоксибензилпиримидинов [3] получен ряд 5(3',4'-диметоксисбензил)- и 5(2-бром-4',5'-диметоксисбензил)пиримидинов. В качестве исходных веществ использованы 3,4-диметокси- и 2-бром-4,5-диметоксисбензилацетоуксусные эфиры I, полученные алкилированием ацетоуксусного эфира 3,4-диметокси- и 2-бром-4,5-диметоксисбензилхлоридами, соответственно. Последние в свою очередь синтезированы хлорметилением вератрола и 4-бромвератрола [4,5]. При хлорметилировании первого в условиях, описанных в [4], нам удалось получить 3,4-диметоксисбензилхлорид лишь с 30—35% выходом, при применении же тройного избытка параформа были достигнуты 55—65% выходы.

Циклизацией I с тиомочевинной, гидрохлоридами гуанидина, ацетамидина и оксиацетамидина синтезированы пиримидины II. Действием йодистого метила в присутствии едкого кали на II (R=SH) получены 2-метилмеркаптопроизводные III, окислением 30% перекисью водорода—урацилы IV. Окси- и диоксипиримидины нагреванием с избытком хлорокиси фосфора переведены в соответствующие хлорпроизводные V.



Экспериментальная часть

3,4-Диметокси- и 2-бром-4,5-диметоксибензилхлориды получены по способу [4,5]. При хлорметилировании вератрола взят тройной избыток параформа по сравнению с [4]. Выход диметоксибензилхлорида 55—65%.

3,4-Диметоксибензилацетоуксусный эфир (Ia). К смеси 52 г (0,4 моля) ацетоуксусного эфира и 150 мл абс. этанола постепенно прибавлено 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и по растворении последнего прикапано 37,3 г (0,2 моля) 3,4-диметоксибензилхлорида. Реакционная смесь нагревалась при перемешивании на водяной бане 18—20 час. Растворитель отогнан, к остатку прибавлена вода. Выделившийся маслянистый слой отделен от водного, последний экстрагирован эфиром. Эфирные вытяжки присоединены к основному слою и высушены над сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 19,8 г (35,5%) Ia, т. кип. 200—210°/1 мм, d_4^{20} 1,1195; n_D^{20} 1,5125, M_{rD} 75,20, выч. 72,82. Найдено %: С 64,71; Н 7,70. $C_{15}H_{20}O_5$. Вычислено %: С 64,26; Н 7,54.

2-Бром-4,5-диметоксибензилацетоуксусный эфир (Iб). Аналогично из 52 г (0,4 моля) ацетоуксусного эфира, 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и 53 г (0,2 моля) 2-бром-4,5-диметоксибензилхлорида в 200 мл абс. этанола получено 43,2 г (60,4%) Iб, т. кип. 215—220°/1 мм, d_4^{20} 1,3587, n_D^{20} 1,5398, M_{rD} 83,16, выч. 81,68. Найдено %: С 50,10; Н 5,36; Br 22,62. $C_{15}H_{19}BrO_5$. Вычислено %: С 49,76; Н 5,19; Br 22,30.

2-Меркапто-4-окси-6-метил-5(3',4'-диметоксибензил)- и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пиридинны (IIa). Смесь 0,1 моля I, 7,6 г (0,1 мо-

ля) тиомочевины и метилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия в 150 мл метанола, нагревалась при перемешивании 6—8 час. После отгонки растворителя к остатку прибавлено 50 мл горячей воды. Водный раствор подкислен ледяной уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтрованы, промыты водой и перекристаллизованы из метанола (табл. 1).

Таблица 1

Оксипиримидины II, III, IV

R	X	Выход, %	Т. пл., °С	А н а л и з, %									
				С		Н		N		S		Br	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
SH	H	62,5	232—233	57,99	57,51	6,02	5,51	9,36	9,58	11,21	10,91	—	—
SH	Br	45,4	250—251	—	—	—	—	7,46	7,54	8,56	8,63	21,25	21,19
NH ₂	H	42,3	218—219	61,38	61,08	6,51	6,26	14,95	15,26	—	—	—	—
NH ₂	Br	97,2	283—284	47,98	47,47	4,84	4,55	11,54	11,86	—	—	22,51	22,62
CH ₃	H	70,8	183—184	66,41	65,97	7,00	6,61	10,49	10,21	—	—	—	—
CH ₃	Br	90,3	229—230	50,60	51,00	4,80	4,85	7,47	7,93	—	—	22,24	22,62
SCH ₃	H	80,6	149—150	59,11	58,80	6,31	5,92	9,52	9,14	10,12	10,46	—	—
SCH ₃	Br	64,5	210—211	—	—	—	—	7,78	7,27	8,81	8,92	20,99	20,74
OH	H	70,5	253—254	60,92	60,85	5,58	5,83	9,91	10,13	—	—	—	—
OH	Br	88,8	259—260	47,61	47,33	4,73	4,25	7,44	7,88	—	—	22,79	22,49

2-Амино-4-окси-6-метил-5-(3',4'-диметоксибензил)-и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пиримидины (IIб). К раствору этилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия в 150 мл абс. этанола, последовательно прибавлено 9,5 г (0,1 моля) гидрохлорида гуанидина и 0,1 моля замещенного ацетоуксусного эфира I (X=H,Br). Смесь нагревалась при перемешивании 5—6 час. Растворитель отогнан, остаток растворен в небольшом количестве воды и подкислен ледяной уксусной кислотой. Кристаллы отфильтрованы и перекристаллизованы из этанола (табл. 1).

2,6-Диметил-4-окси-5-(3',4'-диметоксибензил)-и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пиримидины (IIв). К охлажденному раствору метилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия в 100 мл метанола, прибавлено 9,45 г (0,1 моля) гидрохлорида ацетамида и 0,1 моля ацетоуксусного эфира I (X=H,Br). Реакционная смесь нагревалась при перемешивании 3—4 часа. На следующий день растворитель был отогнан, остаток растворен в воде и осторожно подкислен ледяной уксусной кислотой до pH 6—7. Выпавшие кристаллы отфильтрованы, хорошо промыты водой, высушены и перекристаллизованы из этанола (табл. 1).

2-Оксиметил-4-окси-5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)-6-метилпиримидины (IIг). Получены аналогично из метилата натрия [0,6 г (0,026 г-ат) натрия в 50 мл метанола], 1,5 г (0,013 моля) гидрохлорида оксиацета-

мидина и 4,6 г (0,013 моля) Iб. Выход 2 г (46,5%), т. пл. 185—186°. Найдено %: С 49,20; Н 4,21; N 7,37, Br 21,87. $C_{15}H_{17}BrN_2O_4$. Вычислено %: С 48,79, Н 4,64; N 7,58; Br 21,78.

2-Метилмеркапто-4-окси-6-метил-5-(3',4'-диметоксибензил)- и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пириимидины (III, X=H,Br). 0,01 Моля 2-меркаптопириимидина IIа (X=H,Br) нагревалось с 0,84 г (0,015 моля) едкого кали в 15 мл метанола и 1,4 г (0,01 моля) йодистого метила на водяной бане 10—15 мин. К охлажденной смеси прибавлена вода, выпавший осадок отфильтрован и перекристаллизован из этанола (табл. 1).

2,4-Диокси-6-метил-5-(3',4'-диметоксибензил)- и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пириимидины (IV, X=H,Br). К смеси 0,02 моля 2-меркаптопириимидина IIа (X=H,Br) и раствора 3,2 г (0,08 моля) едкого натра в 20 мл воды осторожно прибавлено 10 мл 30% перекиси водорода з 8 мл воды. Смесь нагревалась на водяной бане 5—10 мин. Охлажденный раствор подкислен конц. соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтрованы, промыты водой, высушены и перекристаллизованы из этанола (табл. 1).

2-Замещенные 4-хлор-6-метил-5-(3',4'-диметоксибензил)- и 5-(2-бром-4',5'-диметоксибензил)пириимидины (V, X=H,Br). Смесь 0,002 моля 2-замещенного 4-оксипириимидина IIб, в, г, III, IV (X=H,Br) и 3 г (0,02 моля) хлорокиси фосфора нагревалась при 110—115° 3—4 часа. После отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток вылит на лед и экстрагирован эфиром. Эфирные экстракты промыты 5% раствором едкого натра, водой и высушены над сульфатом натрия. После отгонки эфира выпадали кристаллы, перекристаллизовывающиеся из этанола (табл. 2). Чистота V доказана хроматографированием на тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе эфир—петролейный эфир, 7:3 (табл. 2).

Таблица 2

Хлорпириимидины V

R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %				R _f
				Cl		Br		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	
SCH ₃	H	43,6	94—95	10,65	10,91	—	—	0,56
SCH ₃	Br	60,5	98—99	8,78	8,76	19,99	19,79	0,60
CH ₃	Br	93,3	117—118	19,13	19,53	21,18	21,50	0,52
NH ₂	H	75,4	194—195	12,41	12,06	—	—	0,50
NH ₂	Br	80,2	119—120	9,72	9,51	21,11	21,44	0,57
Cl	H	60,4	95—96	23,00	22,64	—	—	0,54
Cl	Br	54,3	124—125	18,15	18,08	20,00	20,38	0,64
CH ₂ Cl	Br	54,7	118—119	17,54	17,46	20,03	19,62	0,55

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXVII. 2-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-5-(3',4'-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)- ԵՎ 5-(2-ԲՐՈՄ-4',5'-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ) ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ Ե Ա. Գ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ

3,4-Դիմեթօքսի- և 2-բրոմ-4,5-դիմեթօքսիբենզիլացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերները փոխազդելով թիոմիդանյուքի, գուանիդինի, ացետամիդինի և օքսիացետամիդինի հետ սինթեզվել են 2-մեթիլպտո-, ամինո-, մեթիլ-, օքսիմեթիլ-4-օքսի-5-(3,4-դիմեթօքսիբենզիլ)- և 5-(2-բրոմ-4,5-դիմեթօքսիբենզիլ)պիրիմիդիններ: Պիրիմիդինների 2-մեթիլպտոածանցյալները ռեակցիայի մեջ դնելով մեթիլոդիդի և շրժանի պերօքսիդի հետ ստացվել են համապատասխան 2-մեթիլթիո-2 և 2-օքսիպիրիմիդիններ: Որոշ մոնո- և դիօքսիպիրիմիդիններ տաքացնելով ֆոսֆորի օքսիդորիդի հետ վեր են ածվել համապատասխան գլոբիդինների:

PYRIMIDINES DERIVATIVES

XXXVII. 2-SUBSTITUTED 5-(3',4'-DIMETHOXYBENZYL)- AND 5-(2'-BROM-4',5'-DIMETHOXYBENZYL)PYRIMIDINES

H. A. HAROYAN, M. S. KRAMER and A. G. SAHAKIAN

2-Mercapto-, amino-, methyl-, oxymethyl-4-oxy-6-methyl-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)- and 5-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)pyrimidines are obtained by the cyclization of ethyl 3,4-dimethoxy- and 2-brom-4,5-dimethoxybenzyl acetoacetates. Corresponding 2-methylthio- and 2-oxy-pyrimidines are also synthesized by the action of methyl iodide and hydrogen peroxide on 2-mercaptopyrimidines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. A. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967).
2. A. A. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 22, 835 (1969).
3. A. Brossi, E. Grunberg, M. Hoffer, S. Tettei, J. Med. Chem., 14, 58 (1971).
4. К. В. Левина, С. И. Сергиевская, ЖОХ, 24, 905 (1963). А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, М. А. Юровская, ЖОХ, 33, 2011 (1963).
5. R. Quelet. Bull. Soc. Chim. France, 10, 46 (1953); C. A., 49, 1649h (1955).