

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXXIX. СИНТЕЗ и МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
 ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(3-КАРБЭТОКСИ-4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ

Л. А. ГРИГОРЯН, Р. Г. МИРЗОЯН, М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

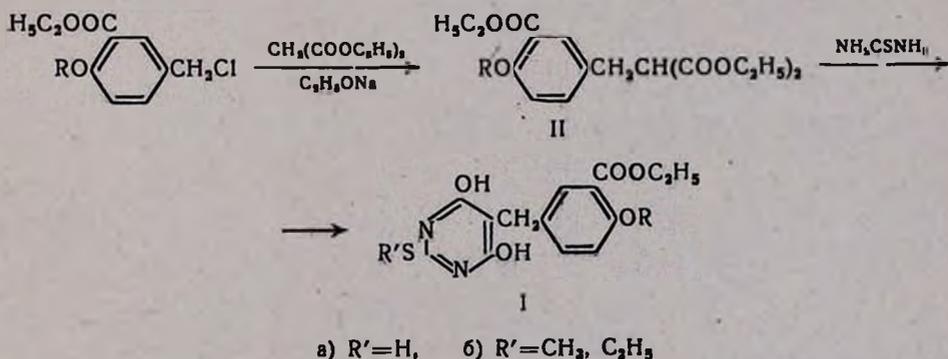
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 31 VII 1973

Взаимодействием 3-карбэтоксиг-4-алкоксигбензилхлоридов с малоновым эфиром получены 3-карбэтоксиг-4-алкоксигбензилмалоновые эфиры. Циклизацией последних с тиомочевинной синтезированы 2-меркапто-4,6-диоксиг-5-(3-карбэтоксиг-4-алкоксигбензил)пиримидины, которые действием йодистых алкилов превращены в соответствующие 2-алкилтиопиримидины. Исследованы масс-спектры полученных соединений.

Рис. 1, табл. 2, библи. ссылок 7.

В исследованиях по химиотерапии злокачественных новообразований антиметаболитное направление получило значительное развитие, что послужило основой для синтеза ряда производных пиримидина [1—3]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и посвящена синтезу пиримидинов I по схеме



Структуры соединений Ia подтверждены данными масс-спектрометрии (рисунок).

В масс-спектрах Ia в области высоких массовых чисел присутствуют достаточно интенсивные пики ионов, массы которых соответствуют молекулярным весам Ia. Кроме того, при диссоциативной ионизации молекулярных ионов возникает ряд характеристических фрагментов, позволяющих однозначно идентифицировать соединения данного ряда.

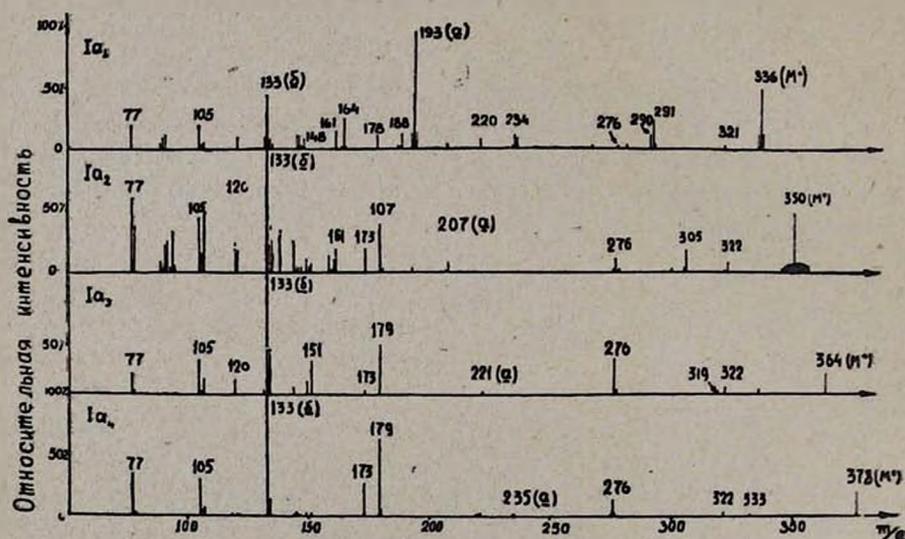
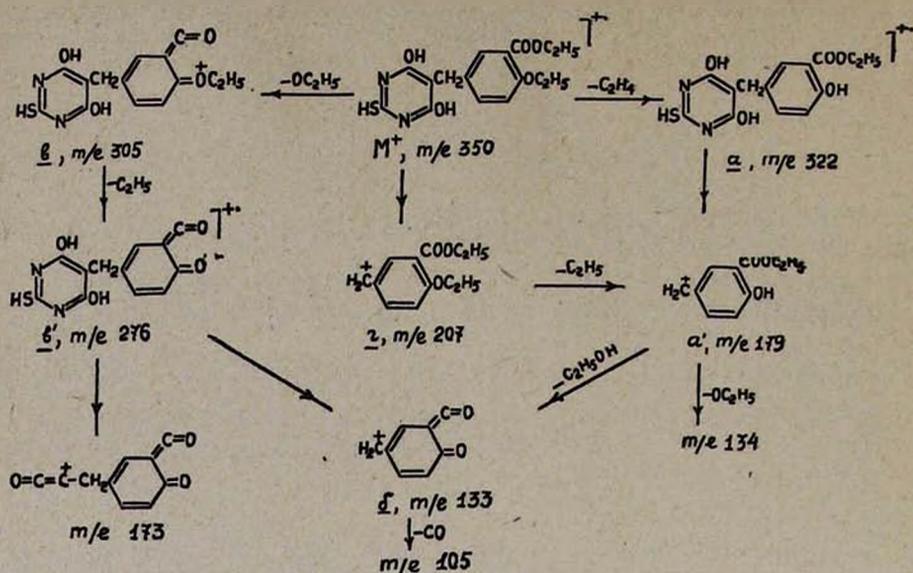


Рис. Масс-спектры 2-меркаптопиримидинов Ia.

Основные пути распада молекулярных ионов Ia подтверждены метастабильными переходами и сдвигами соответствующих пиков в спектрах изученных соединений. Отсутствие процесса выброса молекулы этилена из иона Ia_1 показывает, что ион с $m/e 322$ образуется элиминированием этилена из этоксиальной группы. Благодаря проявленному орто-эффекту [4—6] в случае Ia_1 из молекулярного иона элиминируется молекула этанола. Аналогичный процесс практически не протекает в случае Ia_2 — Ia_4 .

Алкилирование Ia йодистым алкилом в метаноле в присутствии едкого кали приводит к пиридинам Ib.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе «МХ-1303» с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 50 эв и температуре 130—160°.

Диэтиловые эфиры 3-карбэтокси-4-алкоксибензилмалоновых кислот (II). К алкоголяту натрия, приготовленному из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия и 80 мл безводного спирта, прибавляют 32 г (0,2 моля) малонового эфира и спустя 10 мин. 0,1 моля 3-карбэтокси-4-алкоксибензилхлорида [7]. Смесь при перемешивании кипятят в течение 9—10 час. Затем отгоняют спирт, остаток растворяют в воде и экстрагируют эфиром. Эфирный слой высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1

3-Карбэтокси-4-алкоксибензилмалоновые эфиры (II)

R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	n_D^{20}	d_4^{20}	Анализ, %			
					С		Н	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	63,8	224—225	1,4965	1,1249	61,07	61,35	6,59	6,86
C ₂ H ₅	71,0	215—217	1,4928	1,1140	61,91	62,28	7,28	7,15
C ₃ H ₇	60,0	226—227	1,4950	1,1051	63,40	63,14	7,16	7,41
C ₄ H ₉	68,4	222—223	1,4952	1,0964	63,60	63,94	7,35	7,66
изо-C ₄ H ₉	66,6	230—231	1,4938	1,0966	63,76	63,94	7,77	7,66

2-Меркапто-4,6-диокси-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиридины (Ia). Смесь 0,1 моля 3-карбэтокси-4-алкоксибензилмалонового эфира (II), 7,6 г (0,1 моля) тиомочевины и этилата натрия, приготовленного из 4,6 г (0,1 г-ат) натрия и 100 мл безводного спирта, нагревают при перемешивании в течение 6 час. Отгоняют спирт, прибавляют 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из 50% этилового спирта (табл. 2).

2-Алкилтио-4,6-диокси-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиридины (Ib). 1,68 г (0,03 моля) едкого кали при нагревании растворяют в 80 мл безводного метанола. Затем прибавляют 0,03 моля 2-меркаптопиридина Ia, нагревают 5 мин. и отфильтровывают нерастворимую часть. После охлаждения к фильтрату прибавляют 5 г (0,036 моля) йодистого алкила и нагревают на водяной бане 10 мин. Прибавляют 100 мл воды и через 15 час. кристаллы отсасывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 2).

Таблица 2

4,6-Диоксипиримидины Ia и Ib

R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Анализ, %			
				N		S	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	H	76,2	203—204	8,33	8,32	9,65	9,53
C ₂ H ₅	H	74,0	179—180	8,27	7,99	9,47	9,15
C ₃ H ₇	H	70,0	137—138	8,08	7,68	9,00	8,79
C ₄ H ₉	H	61,1	160—161	7,70	7,39	8,53	8,47
<i>iso</i> -C ₄ H ₉	H	60,3	170—171	7,75	7,39	8,50	8,47
CH ₃	CH ₃	76,5	239—240	7,81	7,99	9,45	9,15
C ₂ H ₅	CH ₃	81,1	245—246	8,33	7,68	8,48	8,79
C ₃ H ₇	CH ₃	82,8	236—237	7,17	7,39	8,36	8,47
C ₄ H ₉	CH ₃	70,5	241—242	7,35	7,14	8,47	8,17
<i>iso</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	83,4	253—254	7,44	7,14	8,45	8,17
CH ₃	C ₂ H ₅	50,3	220—221	7,41	7,68	8,99	8,79
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	54,2	224—225	7,69	7,39	8,10	8,47

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXIX. 3-ԿԱՐԲԷԹՕՔՍԻ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԱՍՍ-ՍՊԵԿՏՐՈՄԵՏՐԻԿ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ր. Գ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ Ե Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

3-Կարբէթօքսի-4-ալկօքսիբենզիլմալոնաթթվի էսթերների (II) և թիոմիզանյութի փոխազդեցությամբ սինթեզված են համապատասխան 2-մերկապտոպիրիմիդիններ (I a): Վերջիններս ենթարկելով ալկիլյոդիդով ալկիլման ըստացվել են 2-ալկիլթիոպիրիմիդիններ (I b): Ուսումնասիրված է սինթեզված միացությունների մասս-սպեկտրները:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XXXIX. SYNTHESIS AND MASS-SPECTROMETRIC STUDIES OF 3-CARBETHOXY-4-ALKOXYBENZYLPIRIMIDINES

L. A. GRIGORIAN, R. G. MIRZOYAN, M. H. KALDRIKIAN and H. A. HAROYAN

By condensating diethyl 3-carbethoxy-4-alkoxybenzylmalonate with thiourea in the presence of alcoholic sodium ethoxide 2-mercapto-4,6-dihydroxypyrimidine has been prepared which is converted to the corresponding alkylthiopyrimidines by the action of alkyl iodide.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *L. R. Ltmazzi, R. J. Kulasavage, C. L. Pirani*, Blood, 1, 426 (1946); *W. H. Prussoff, W. L. Holmes, A. D. Welch*, Cancer Res., 14, 570 (1954); *R. Duschinsky, E. Plevan, K. Heidelberger*, J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957); *T. Okuda, C. C. Pridl*, J. Org. Chem., 23, 1738 (1958); *Л. Ф. Ларионов, Г. И. Платонова*, Вопросы онкологии, 1, 5, 36 (1955).
2. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967).
3. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян*, Арм. хим. ж., 22, 341, 401 (1969); 23, 462 (1970).
4. *T. Acrel, H. E. Lumpkin*, Anal. Chem., 33, 386 (1961).
5. *G. Spitteller*, Monatsh., 92, 1147 (1961).
6. *А. А. Полянов, Р. А. Хмельницкий*, «Масс-спектрометрия в органической химии», Л., 1972, стр. 173.
7. *А. А. Ароян*, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 16, 373 (1963).