

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XLIII. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ

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

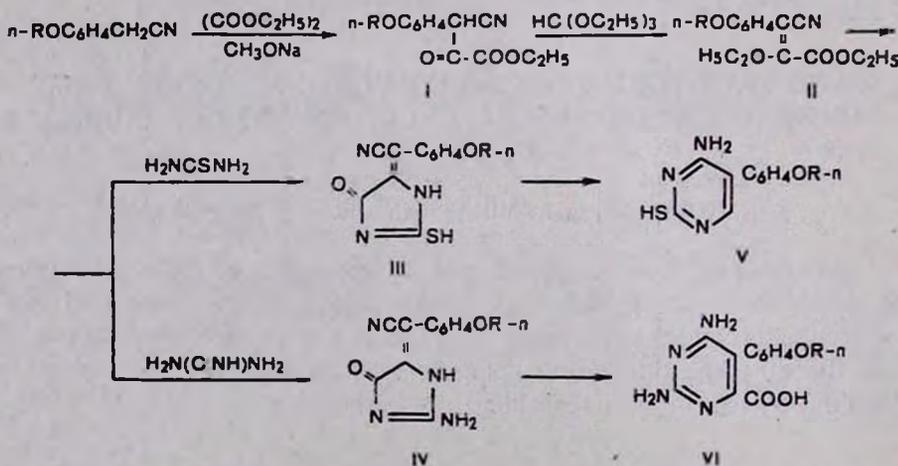
Поступило 3 XII 1974

Алкилированием этоксиалил-*n*-алкоксифенилацетонитрилов ортомуравным эфиром получены α -(*n*-алкоксифенил)- β -карбэтокси- β -этоксиякрилонитрилы. При циклизации последних с тиомочевинной и гидрохлоридом гуанидина образуются соответствующие 2-меркапто- и 2-аминогидантоины. Нагреванием с раствором едкого кали они превращены в производные оротовой кислоты.

Рис. 2, табл. 5, библиограф. ссылок 10.

С целью изучения противоопухолевой активности нами синтезирован ряд пириимидинов VI, отличающихся от ранее описанных [1] наличием *n*-алкоксифенильной и карбоксильной групп [2—4].

Синтез осуществлен согласно схеме [5]



Конденсацией *n*-алкоксибензилцианидов с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты в присутствии метилата натрия синтезированы карб-

этоксалилацетонитрилы I. Исследование условий этой реакции показало, что для ее осуществления требуется избыток щавелевого эфира и 10-час. нагревание. Попытка циклизации I с тиомочевинной в безводном этаноле в присутствии этилата натрия не увенчалась успехом. Поэтому предварительно они были превращены в II алкилированием ортомуравьиным эфиром по Расселю [6]. Бутирование I нормальным бутиловым спиртом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты проходит также с хорошим выходом (85,5%), но требует 30-час. нагревания. Введением II в реакцию с тиомочевинной или гидрохлоридом гуанидина получены гидантоины III и IV. Наличие C=N групп в ИК спектрах III и IV показано полосой поглощения в области 2210—2230 см⁻¹. Строение гидантоинов III и IV доказано масс-спектрометрическим методом.

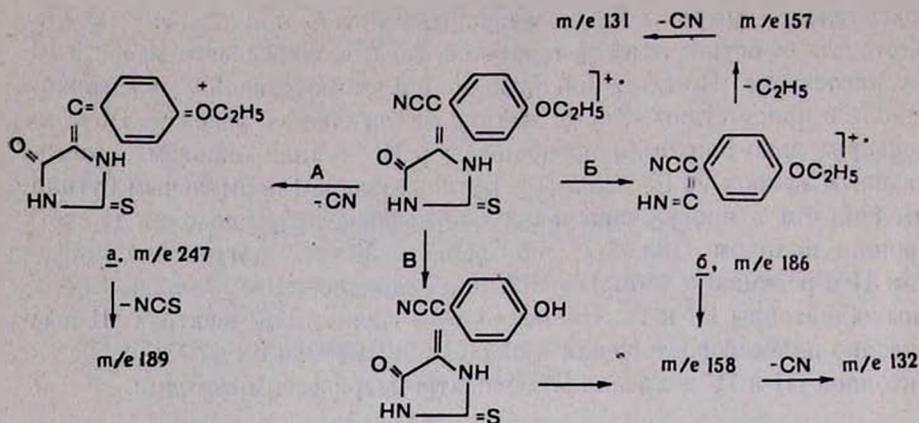
Таблица 1*

Масс-спектры тιο- и аминокидантоинов III и IV

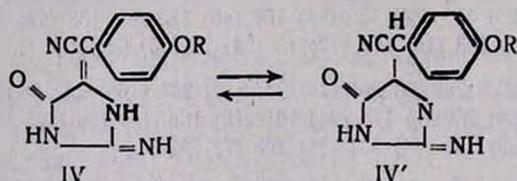
Соединение	М а с с - с п е к т р ы
III, R=CH ₃	259 (100) 258 (12) 244 (4) 233 (32) 175 (13) 173 (20) 172 (78) 157 (33) 147 (28) 146 (74) 145 (33) 132 (14) 129 (11) 102 (20)
R=C ₂ H ₅	273 (100) 247 (60) 245 (44) 244 (12) 189 (44) 186 (40) 162 (7) 161 (8) 160 (25) 159 (34) 158 (85) 157 (40) 133 (8) 132 (18) 131 (40) 130 (12) 129 (7) 103 (10) 102 (12) 78 (24) 76 (15) 60 (20)
R=C ₃ H ₇	287 (100) 262 (8) 261 (74) 244 (12) 245 (100) 244 (24) 219 (12) 218 (8) 203 (50) 200 (7) 174 (24) 161 (18) 160 (12) 159 (24) 158 (100) 157 (16) 133 (28) 132 (54) 131 (38) 103 (7) 102 (4)
IV, R=CH ₃	242 (80) 241 (7) 227 (3) 216 (3) 172 (40) 171 (7) 157 (15) 147 (100) 146 (40) 145 (18) 133 (8) 132 (26) 121 (10) 116 (22) 104 (8) 103 (4) 102 (6)
R=C ₂ H ₅	270 (44) 269 (4) 244 (8) 228 (50) 227 (7) 202 (12) 201 (10) 175 (34) 159 (16) 158 (44) 157 (10) 132 (20) 133 (100) 132 (26) 131 (7) 107 (22) 106 (18) 105 (16)
R=C ₄ H ₉	284 (44) 228 (50) 202 (5) 201 (4) 190 (5) 189 (35) 185 (8) 158 (35) 132 (15) 133 (100) 132 (28) 131 (4) 107 (10) 106 (8) 105 (5)

* Цифры в скобках обозначают интенсивности ионов, а перед скобками — массы ионов.

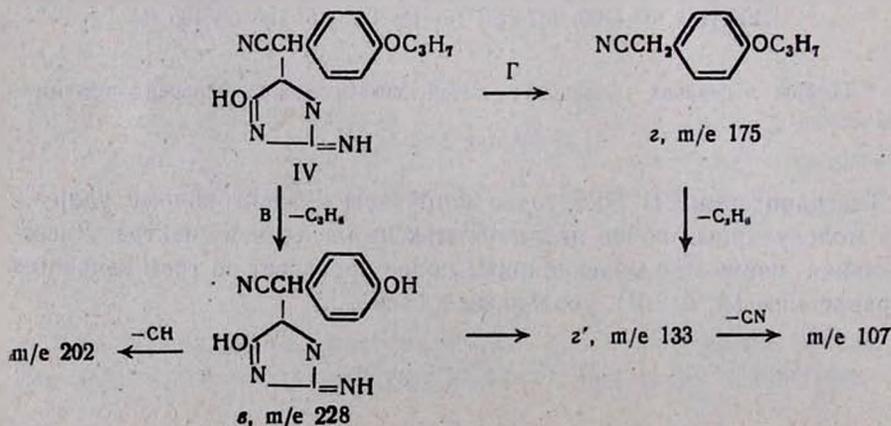
Тиогидантоины III достаточно устойчивы к электронному удару — пики молекулярных ионов являются максимальными в спектре. Диссоциативная ионизация молекулярных ионов протекает по трем основным направлениям (А, Б и В), указанным в схеме.



С ростом длины алкильного радикала R распад по пути Б подавляется, а при $R=C_3H_7$ не протекает вовсе. Распад по пути В, включающий перегруппировку Мак-Лафферти, протекает, начиная с $R=C_2H_5$. Поведение аминокидантоинов IV существенно отличается от тиогидантоинов III. По-видимому, это вызвано тем, что спектры аминокидантоинов сняты при более высокой температуре, при которой могут протекать перегруппировочные процессы [7], в частности таутомерные превращения [8]



Из вышеуказанных данных становится ясным возникновение нового пути распада (Г) молекул аминокидантоинов IV и существенное снижение стабильности молекулярных ионов, что, вероятно, объясняется нарушением сопряжения между алкоксибензильным радикалом и кольцом гидантоина. Распад аминокидантоинов IV ($R=C_3H_7$) может быть представлен следующей схемой:



Из масс-спектров IV видно, что распад по пути А практически не протекает, а при $R=CH_3$ имеет место распад по пути Б (ион б с m/e 172). Наличие последнего в спектре IV ($R=CH_3$) говорит о том, что в газообразном состоянии аминоксидантоины, вероятно, существуют в виде таутомерных форм (IV и IV').

Таким образом, как видно из масс-спектров гидантоинов III и IV, фрагментация молекулярных ионов протекает по нескольким направлениям—как с сохранением гидантоинового цикла, так и с расщеплением его связей.

Дополнительные данные, подтверждающие структуры гидантоинов III и IV, получены ЯМР спектроскопией. Спектры были сняты в двух растворителях—диметилсульфоксиде и пиридине. Ароматические протоны (IV, $R=CH_3$) (область 7,21 м. д.) образуют два дублета, характерных для пары замещенных бензолов. Группа NH_2 в виде умеренного горба проявляется в области 8,35 м. д. Группа NH резонирует в области 11,4 м. д. (рис. 1). Метильные протоны (рис. 2) образуют синглет в области 2,9 м. д.

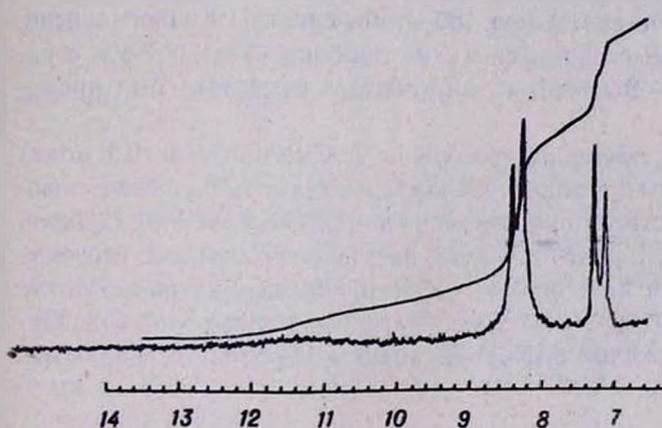


Рис. 1. ПМР спектр гидантоина IV ($R=CH_3$). Растворитель—диметилсульфоксид.

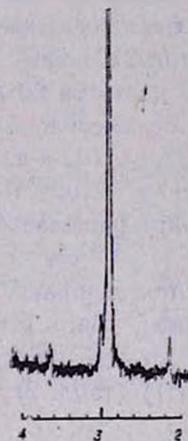


Рис. 2. ПМР спектр гидантоина IV ($R=CH_3$). Растворитель—пиридин.

2-Аминоксидантоины IV превращены в соответствующие аналоги оротовой кислоты VI нагреванием в 1 *n* едком кали при 60—70° в течение 2—3 час. В аналогичных условиях из меркаптогидантоинов III получены 2-меркапто-4-аминопиримидины V [9]. В отличие от пиримидинов VI нам не удалось при этом сохранить карбоксильную группу. Несмотря на то, что т. пл. синтезированного нами V ($R=CH_3$) совпадает с т. пл. 2-меркапто-5-(*n*-метоксифенил)-6-пиримидинкарбоновой кислоты, описанной в литературе [10], в ИК спектре V не обнаружено характерное поглощение для карбоксильной группы. Кроме того, пики молекулярных ионов V в масс-спектре соответствуют 2-меркапто-4-амино-5-(*n*-алкокси-

фенил)пиримидинам. Строение соединений VI было подтверждено данными ИК спектров. Валентные колебания $C=O$ дают полосу поглощения в области 1685 см^{-1} ($R=CH_3$). Между $3500\text{—}2800\text{ см}^{-1}$ наблюдается широкая область поглощения, характерная для OH группы. На общем фоне этого поглощения выделяются полосы в областях 3180 , 3370 и 3420 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям NH_2 и ассоциированным NH группам. Частоты колебаний бензольного ядра в VI ($R=CH_3$) находятся в областях 1590 , 1610 см^{-1} .

Экспериментальная часть

Газо-жидкостная хроматография осуществлена на хроматографе «Хром-31», детектор-катарометр. Колонка длиной $1,2\text{ м}$ и внутренним диаметром 6 мм с хроматоном, силанизированным ГМДС и пропитанным силиконовым эластометром. Температура 225° , скорость $He\ 9,5\text{ мл/мин}$. ИК спектры сняты на приборе UR-10 в виде суспензии в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эв . Спектры тиогидантоинов сняты при $150\text{—}160^\circ$, спектры аминогидантоинов при $210\text{—}220^\circ$. ЯМР спектры сняты на приборе «Varian T-60» с рабочей частотой 60 Мгц . В качестве внутреннего стандарта был применен тетраметилсилан.

Этоксалил-п-алкоксифенилацетонитрилы I. Смесь $16,2\text{ г}$ ($0,3$ моля) метилата натрия, $0,3$ моля *p*-алкоксифенилцианида и 120 мл диэтилового эфира щавелевой кислоты при перемешивании нагревают на водяной бане $10\text{—}11$ час. По охлаждении смесь подкисляют ледяной уксусной кислотой, эфирный слой высушивают над сернокислым натрием. После удаления эфира и избытка щавелевого эфира под уменьшенным давлением остаток перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир—бензол ($1:1$) (табл. 2).

Таблица 2

Этоксалил-п-алкоксифенилацетонитрилы I

R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			C		H		N	
			най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH_3	54,0	92—93	63,36	63,15	5,65	5,29	5,90	5,66
C_2H_5	50,5	128—129	64,48	64,35	5,90	5,78	5,07	5,36
C_3H_7	51,2	105—106	65,79	65,44	5,91	6,22	5,38	5,08
<i>изо</i> - C_3H_7	56,4	102—103	65,77	65,44	5,98	6,22	4,70	5,08
C_4H_9	57,6	97—98	66,06	66,42	6,39	6,62	4,56	4,84
<i>изо</i> - C_4H_9	51,8	95—96	66,75	66,42	6,32	6,62	4,82	4,84

α-(*n*-Алкоксифенил)-β-карбэтокси-β-этоксиакрилонитрилы II. Смесь 0,2 моля I и 74 мл ортомуравьиного эфира нагревают 2 часа при 180—190°, собирая фракцию, кипящую при 60—80°. Когда температура паров достигает 80°, реакцию считают законченной. После отгонки избытка ортомуравьиного эфира в вакууме (40 мм) продукт реакции перегоняют при 1—2 мм (табл. 3).

Таблица 3
α-(*n*-Алкоксифенил)-β-карбэтокси-β-этоксиакрилонитрилы II

R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	А н а л и з, %					
			С		Н		N	
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	89,4	190—191	65,11	65,44	6,45	6,22	5,31	5,08
C ₂ H ₅	81,3	200—201	66,40	66,42	6,70	6,61	4,72	4,84
C ₃ H ₇	87,1	203—204	67,65	67,30	6,99	6,97	4,75	4,61
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	89,8	197—198	67,07	67,30	7,20	6,97	4,93	4,61
C ₄ H ₉	92,2	207—208	68,40	68,11	7,59	7,27	4,60	4,41
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	90,5	205—206	68,07	68,11	7,00	7,27	4,78	4,41

2-Меркапто-4-(*n*-алкоксифенилцианметилиден)гидантоины (III). К этилату натрия, приготовленному из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия и 130 мл безводного спирта, прибавляют 7,6 г (0,1 моля) тиомочевины и 0,1 моля II. Реакционную массу при перемешивании нагревают 6—7 час. Добавляют 300 мл воды и отфильтровывают нерастворившуюся часть. Фильтрат кипятят с углем 15 мин., фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отсасывают, высушивают и промывают безводным бензолом (табл. 4).

2-Амино-4-(*n*-алкоксифенилцианметилиден)гидантоины (IV). Смесь этилата натрия, приготовленного из 1,15 г (0,05 г-ат) натрия и 50 мл безводного спирта, 4,5 г (0,05 моля) гидрохлорида гуанидина и 0,05 моля III при перемешивании нагревают 6 час. Затем отгоняют спирт, прибавляют 100 мл воды и подкисляют уксусной кислотой. Кристаллы отфильтровывают и очищают промыванием безводным бензолом (табл. 4).

2,4-Диамино-5-(*n*-алкоксифенил)пиримидин-6-карбоновая кислота (VI). 0,002 моля соответствующего гидантоина V в 15 мл 1 *n* едкого кали нагревают при 60° 2—3 часа. По охлаждении отфильтровывают нерастворившуюся часть, фильтрат осаждают 35% серной кислотой. Выпавшие кристаллы отсасывают, кипятят в 5% бикарбонате натрия с углем. Отфильтровывают и горячий раствор подкисляют уксусной кислотой (табл. 5).

Таблица 4

2-Меркапто- и 2-амино-4-(*п*-алкоксифенил)дипанметилен)гидантоины III, IV

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %							
				C		H		N		S	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	SH	72,7	232—233	—	—	—	—	16,01	16,20	12,14	12,36
C ₂ H ₅	.	67,8	256—257	—	—	—	—	15,08	15,37	11,55	11,73
C ₃ H ₇	.	77,0	229—230	—	—	—	—	14,92	14,62	11,12	11,16
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	65,1	251—252	—	—	—	—	14,80	14,62	11,46	11,16
C ₄ H ₉	.	73,2	260—261	—	—	—	—	13,71	13,94	10,56	10,64
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	75,2	254—255	—	—	—	—	14,25	13,94	10,65	10,64
CH ₃	NH ₂	75,4	304—305	59,70	59,49	4,40	4,16	23,47	23,13	—	—
C ₂ H ₅	.	60,0	235—236	60,63	60,92	4,62	4,72	21,54	21,86	—	—
C ₃ H ₇	.	72,3	230—231	62,57	62,21	4,93	5,22	20,61	20,73	—	—
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	69,8	245—247	62,02	62,21	5,49	5,22	20,92	20,73	—	—
C ₄ H ₉	.	76,1	280—281	63,14	63,36	5,38	5,67	19,67	19,70	—	—
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	64,3	290—291	63,61	63,36	5,53	5,67	19,48	19,70	—	—

Таблица 5

2,4-Диамино-5-(*п*-алкоксифенил)пиримидин-6-карбоновая кислота VI

R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			C		H		N	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃ *	63,5	284—286	55,05	55,38	4,50	4,64	21,24	21,53
C ₂ H ₅	64,4	282—283	56,74	56,92	5,20	5,14	20,24	20,42
C ₃ H ₇	63,8	266—267	58,50	58,32	5,41	5,59	19,17	19,43
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	69,8	263—264	58,45	58,32	5,80	5,59	19,41	19,43
C ₄ H ₉	62,7	245—246	59,85	59,59	6,26	6,00	18,31	18,53
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	67,5	272—273	59,34	59,59	5,72	6,00	18,82	18,53

* По литературным данным, т. пл. 248—249° [10].

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XLIII. ՕՐՈՏԱԹԹՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՆԱՌԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ռ. Զ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Մ. Զ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Զ. Ա. ԶԱՐՈՅԱՆ

Հակաքակտերիակ և հակառուտոցքային հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են 2,4-դիամինա-5-(պ-ալկոքսիֆենիլ)-6-պիրիմիդինկարբոնաթթուներ: α -(պ-ալկոքսիֆենիլ)- β -կարբէթօքսի- β -էթօքսիակ-

ըիլանիտրիլները և թիոմիլկանյութի կամ գուանիդինի հիդրոքլորիդի փոխազդմամբ ստացված են համապատասխան 2-մերկապտա-, 2-ամինահիդանտոինները: 2-Ամինահիդանտոինները տաքացնելով 1N կալիումի հիդրօքսիդի հետ վեր են ածվել 2,4-դիամինապիրիմիդինների: Ուսումնասիրված են հիդանտոինների ԻԿ, ՄՌ և մասս-սպեկտրները:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XLIII. SYNTHESIS OF SOME OROTIC ACID ANALOGUES

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

2,4-Diamino-5-(*p*-alkoxyphenyl)-6-carboxylic acids have been obtained with the purpose of studying their biological properties. Condensation of α -(*p*-alkoxyphenyl)- β -carbethoxy- β -ethoxyacrylonitrile with thiourea and guanidine hydrochloride led to the corresponding 2-mercapto- and 2-aminohydantoins.

The acrylonitrile derivative has been synthesized by alkylation of ethoxalyl-*p*-alkoxyphenylacetoneitriles.

2-Aminohydantoins have been also transformed into 2,4-Diamino-5-(*p*-alkoxyphenyl)-carboxylic acids by hydrolysis with 1N aqueous potassium hydroxide.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. А. Калдрікян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 24, 913 (1971); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Огінджанян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); 22, 498 (1969); А. А. Ароян, М. А. Калдрікян, Л. А. Григорян, Арм. хим. ж., 22, 341 (1969); 24, 72 (1971); А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 24, 161 (1971).
2. H. S. Loring, J. G. Pierce, J. Biol. Chem., 153, 61 (1944); H. J. Rogers, Nature, 153, 251 (1944); L. L. Wood, D. W. Wilson, J. Biol. Chem., 193, 435 (1951).
3. J. E. Stone, V. R. Potter, Cancer Research, 17, 800 (1957).
4. C. Heldelberger, D. Mooren, L. Grleslach, B. J. Montag, Proc. Am. Assoc. Cancer Research, 18, 305 (1958).
5. B. R. Baker, J. H. Jordaan, J. Het. Chem., 2, 21, 162 (1965).
6. P. B. Russel, N. Whittaker, J. Am. Chem. Soc., 74, 1310 (1952).
7. Nahn, Gltman, J. Am. Chem. Soc., 47, 2953 (1925).
8. В. М. Степанов, Н. С. Вульфсон, В. А. Пучков, А. И. Зекун, ЖОХ, 34, 3771 (1964).
9. М. А. Калдрікян, С. А. Хуршудян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 24, 513 (1971).
10. S. Borodkin, S. Jonson, C. H. Cocolas, R. L. McKel, J. Med. Chem., 10, 248 (1967).