

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

ЛIII. НЕКОТОРЫЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-(2-АЛКОКСИ-5-АЦЕТИЛБЕНЗИЛ)-
 ПИРИМИДИНЫ

М. А. КАЛДРИКЯН, А. В. ХЕКОЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН
 и Г. М. СТЕПАНЯН

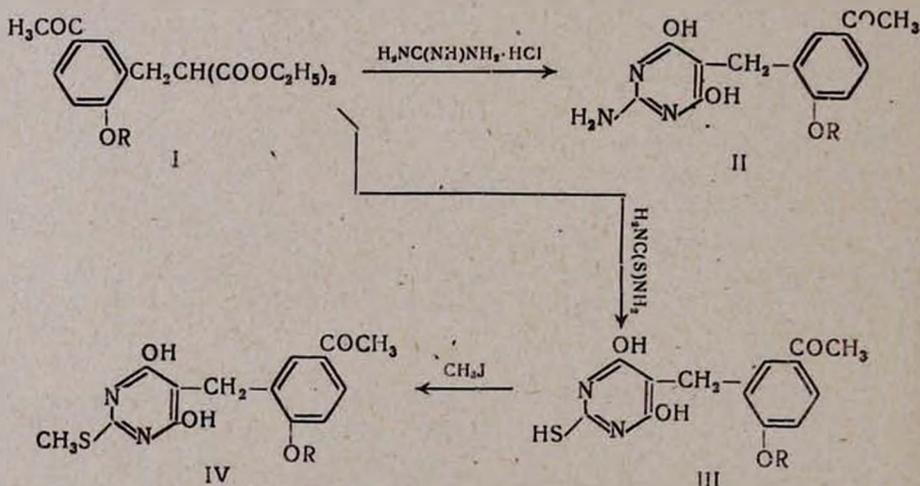
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 VII 1980

Синтезированы 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновые эфиры, циклизацией которых с тиомочевинной и гуанидином получены соответствующие 2-меркапто-, 2-аминопири-
 мидины. Изучена их противоопухолевая активность.

Табл. 5, библиограф. ссылок 9.

В продолжение исследований по изысканию соединений с противо-
 опухолевой активностью [1, 2] в настоящей работе нами осуществлен
 синтез новых пириимидинов II, III, IV, отличающихся наличием ацетиль-
 ной группы в алкоксибензильном радикале, по следующей схеме:

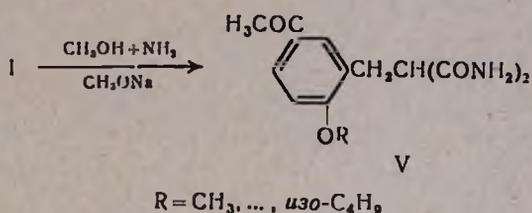


В качестве исходных веществ служили 2-алкокси-5-ацетилбензил-
 малоновые эфиры I, полученные взаимодействием соответствующих
 бензилхлоридов [3, 4] с малоновым эфиром аналогично описанному в
 литературе способу [5].

Введение замещенных малоновых эфиров в реакцию циклизации с тиомочевинной и гуанидином в абсолютном этаноле в присутствии этилата натрия приводит к получению пиримидинов II, III. При этом важное значение имеет качество абсолютного этанола (не менее 99,8%) и количество этилата натрия. Установлено, что 2-меркапто- и 2-амино-4,6-диоксипиримидины получают с высокими выходами при применении двух- и трехэквивалентного количества этилата натрия, соответственно.

Пиримидины III переведены в метилтиопроизводные IV действием йодистого метила в метанольном растворе едкого кали.

Для получения 4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)пиримидинов нами синтезированы диамиды 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновых кислот V действием метанольного раствора аммиака на замещенные малоновые эфиры I в присутствии каталитических количеств метилата натрия.



Однако попытки осуществить циклизацию диамидов малоновых кислот IV с формамидом [1], этилформиатом и метилформиатом [6] при варьировании реакционной среды (ДМФ, *n*-бутанол, формамид) и продолжительности нагревания не увенчались успехом. В любом случае обратно получали исходный диамид.

Структура синтезированных пиримидинов доказана данными масс-спектрометрии.

Токсичность и противоопухолевая активность пиримидинов II, IV изучена по известной методике [7]. Абсолютно смертельная доза II для мышей при однократном внутрибрюшинном применении составляет 2500—3000, а для IV—3000—3500 мг/кг.

По антибластическим свойствам испытуемые соединения во многом схожи с ранее изученными производными алкоксибензилпиримидинов [8, 9]. Большинство из них на 30—59% тормозит рост солидных экспериментальных опухолей сарком 45, 180 и карциносаркомы Уокера, а на асцитную карциному Эрлиха антибластического эффекта не оказывают.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при температуре на 40—50° ниже точек плавления. Энергия ионизирующих ионов 30 эВ.

Диэтиловые эфиры 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновых кислот I. К раствору этилата натрия, приготовленного из 0,1 г-ат натрия и 100 мл абс. этанола, добавляют 0,2 моля малонового эфира, а затем 0,1 моля

соответствующего 2-алкокси-5-ацетилбензилхлорида. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане 10--12 ч, отгоняют этанол, добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки сушат над прокаленным сульфатом натрия. После отгона эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1
Диэтиловые эфиры 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновой кислоты (I)

R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Найдено, %		Вычислено, %	
					С	Н	С	Н
CH ₃ *	79	190—192/1	1,5172	1,1457	62,94	6,67	63,36	6,88
C ₂ H ₅	75	198—200/2	1,5084	1,1078	64,40	7,44	64,27	7,19
C ₃ H ₇	77	195—197/1	—	—	64,67	7,70	65,12	7,48
изо-C ₃ H ₇	82	202—204/2	1,5062	1,0940	64,63	7,90	65,12	7,48
C ₄ H ₉	57	205—206/1	1,5015	1,0865	65,49	7,72	65,91	7,74
изо-C ₄ H ₉	63	201—203/2	1,5002	1,0852	65,86	8,03	65,91	7,74

* Т. пл. 44—46°.

Диамиды 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновых кислот V. 0,1 моля диэтилового эфира 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновой кислоты I в 150 мл насыщенного аммиачного раствора метанола прибавляют к раствору метилата натрия, приготовленному из 0,2 г натрия и 70 мл абс. метанола. Смесь оставляют при комнатной температуре на 96 ч, отфильтровывают выпавшие белые кристаллы и промывают небольшим количеством метанола (табл. 2).

Таблица 2
Диамиды 2-алкокси-5-ацетилбензилмалоновой кислоты (V)

R	Выход, %	Т. пл., °С (бутанол)	Найдено, %			Вычислено, %		
			С	Н	N	С	Н	N
CH ₃	97	227—228	59,50	6,50	10,27	59,08	6,10	10,60
C ₂ H ₅	91	245—246	60,20	7,00	9,69	60,42	6,52	10,06
C ₃ H ₇	87	229—230	61,40	6,72	9,76	61,62	6,89	9,58
изо-C ₃ H ₇	83	233—234	61,22	6,54	10,01	61,62	6,89	9,58
C ₄ H ₉	80	218—220	62,40	7,50	9,56	62,72	7,24	9,14
изо-C ₄ H ₉	81	215—216	62,65	7,61	9,18	62,72	7,24	9,14

Масс-спектр V (R=CH₃) дает молекулярный ион M⁺=264 и осколки m/e 220, 203, 188; V (R=C₂H₅)— молекулярный ион M⁺=278 и осколки m/e 263, 244, 217, 189.

2-Меркапто-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)пиримидины III. Смесь 0,05 моля 2-алкокси-5-ацетилбензилмалонового эфира I, 0,08 моля тиомочевины и этилата натрия (приготовленного из 0,13 г-ат натрия и 70 мл абс. этанола) при перемешивании нагревают на водяной бане 6—8 ч. Прибавляют 125 мл воды и экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавшие кристаллы фильтруют, высушивают и перекристаллизовывают из 50% этанола (табл. 3).

Таблица 3
2-Меркапто-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)-
пиримидины (III)

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
			N	S	N	S
CH ₃	92	244—245	9,46	10,77	9,14	10,46
C ₂ H ₅	86	222—224	8,59	9,71	8,74	10,01
C ₃ H ₇	78	149—150	8,14	9,32	8,37	9,58
изо-C ₃ H ₇	76	158—160	8,30	10,01	8,37	9,58
C ₄ H ₉	69	96—97	8,04	9,40	8,04	9,20
изо-C ₄ H ₉	56	166—167	8,42	9,24	8,04	9,20

Масс-спектр III (R=C₃H₇) дает молекулярный ион M⁺=334 и осколки *m/e* 292, 277, 232, 191, 149.

2-Метилмеркапто-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)пиримидины IV. 0,1 моля едкого кали растворяют при нагревании в 250 мл метанола, добавляют 0,1 моля 2-меркаптопиримидина III и нагревают на водяной бане 5—10 мин, охлаждают, прибавляют 0,15 моля йодистого метила. Смесь нагревают на водяной бане 15—20 мин, прибавляют 100—150 мл воды и оставляют на ночь. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 4).

Таблица 4
2-Метилмеркапто-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)-
пиримидины (IV)

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
			N	S	N	S
CH ₃	85	276—277	8,48	10,36	8,74	10,01
C ₂ H ₅	84	290—291 (с разл.)	8,37	10,01	8,37	9,59
C ₃ H ₇	81	267—268	7,68	9,51	8,06	9,23
изо-C ₃ H ₇	79	264—265	8,08	9,67	8,06	9,23
C ₄ H ₉	73	262—263	8,12	8,46	7,73	8,84
изо-C ₄ H ₉	75	245—246	8,13	8,43	7,73	8,84

Масс-спектр IV ($R = \text{CH}_3$) дает молекулярный ион $M^+ = 320$ и оскол-
ки m/e 305, 277, 163.

2-Амино-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)пиримидины II.
Смесь этилата натрия, приготовленного из 0,15 г-ат натрия и 100 мл абс.
этанола, 0,05 моля 2-алкокси-5-ацетилбензилмалонового эфира I и
0,05 моля гидрохлорида гуанидина при перемешивании нагревают на во-
дяной бане 10—12 ч. Прибавляют 150 мл воды и подкисляют уксусной
кислотой (pH 5). Образовавшийся осадок оставляют в холодильнике на
5—6 ч. Перекристаллизацию проводят из уксусной кислоты (табл. 5).

Таблица 5

2-Амино-4,6-диокси-5-(2-алкокси-5-ацетилбензил)пиримидины (II)

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %		
			C	H	N	C	H	N
CH_3	92	284—286 (с разл.)	53,22	5,55	14,12	58,12	5,23	14,52
C_2H_5	88	297—299	59,24	5,74	13,44	59,39	5,61	13,85
C_3H_7	81	277—278	60,16	6,01	12,93	60,56	6,03	13,24
изо- C_3H_7	74	289—290	60,12	5,80	12,85	60,56	6,03	13,24
C_4H_9	69	255—257	61,35	6,00	12,56	61,61	6,38	12,68
изо- C_4H_9	65	259—261	61,30	6,67	12,69	61,61	6,38	12,68

Масс-спектр II ($R = \text{CH}_3$) дает молекулярный ион $M^+ = 289$ и оскол-
ки m/e 274, 259, 247, 163, 121; II ($R = \text{C}_2\text{H}_5$)—молекулярный ион $M^+ = 303$
и осколки m/e 288, 274, 260, 135, 121.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LIII. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-(2-ԱԼԿՕՔՍԻ-5-ԱՑԵՏԻԼԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐԸ

Բ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Ա. Վ. ԽԵԿՕՅԱՆ, Բ. Տ. ԳԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ Ե Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

*Սինթեզված են 2-ալկոքսի-5-ացետիրենզիլմալոնաթթվի էսթերներ, որոնց
փոխազդեցությունը թիոմիդանյութի և գուանիդինի հետ հանգեցնում է հա-
մապատասխան 2-մերկապտո-, 2-ամինոպիրիմիդինների:*

Ուսումնասիրված է նրանց հակառուտոցքային ակտիվությունը:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

LIII. SOME 2-SUBSTITUTED 5-(2-ALKOXY-5-ACETYL BENZYL)PYRIMIDINES

M. A. KALDRİKIAN, A. V. KHEKOYAN, B. T. GARIBJANIAN
and G. M. STEPANIAN

The corresponding 2-mercapto and 2-aminopyrimidines have been
synthesized by the interaction of diethyl-2-alkoxy-5-acetylmalonates with

thiourea and guanidine hydrochloride. The antitumour properties of these compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967).
2. Л. А. Григорян, М. А. Калдрикян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 28, 486 (1975).
3. R. Traue, Gazz. chim. Ital., 81, 773 (1951); [С. А., 46, 8048g (1952)].
4. E. Profft, K. Drix, J. prakt. Chem., [4], 4, 236 (1957); [С. А., 51, 12037 (1957)].
5. А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян, Изв. АН Арм. ССР, сер. ест. и техн. наук, 8, 37 (1955).
6. R. Hull, J. Chem. Soc., 1951, 2214.
7. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, М., 1971, стр. 357.
8. Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Биол. ж. Армении, 22, 21 (1969).
9. Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, А. А. Чачоян, Биол. ж. Армении, 26, 25 (1973).