ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXXIV, № 9, 1981

УДК 542.91+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

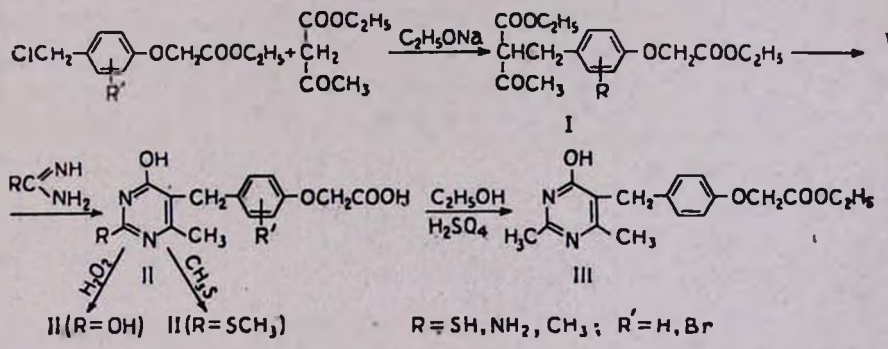
LIV. СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

М. С. КРАМЕР и А. Ф. АКОПЯН

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

Поступило 2 XII 1981

В продолжение исследований по выявлению биологически активных соединений среди пиримидиновых производных [1] нами осуществлен синтез новых 2-замещенных пиримидилуксусных кислот по следующей схеме:



Необходимые для синтеза II карбэтоксиметилоксибензилацетоуксусные эфиры I получены взаимодействием ацетоуксусного эфира с хлорметилпроизводными феноксi- и бромфеноксиуксусных кислот [2].

При циклизации I с тиомочевиной, гидрохлоридами гуанидина и ацетамидина в присутствии избытка метилата натрия, вместо ожидаемых эфиров пиримидилуксусных кислот были получены кислоты II, структура которых доказана данными ИК, ПМР и масс-спектров. В масс-спектрах II обнаружены пики молекулярных ионов II и несколько характеристических ионов (табл. 1).

Таблица 1

R=SH	M^+	306 (100), 262 (20), 261 (27), 247 (33), 230 (26), 188 (20)
$R=NH_2$	M^+	289 (80), 288 (30), 231 (100), 230 (90), 214 (40), 188 (24), 107 (30)
$R=CH_3$	M^+	288 (71), 271 (20), 245 (25), 231 (56), 230 (100), 214 (40), 187 (56)

ИК спектры II содержат в области двойных связей поглощение при 1600 (колебание бензольного ядра) и 1580 $см^{-1}$ (пиримидиновое ядро). Карбоксильная группа в остатке уксусной кислоты характеризуется поглощением при 1680—1705 $см^{-1}$.

В ПМР спектре II (R=CH_3) (растворитель C_5D_5N) обнаружены 5 одиночных сигнала при 2,3 (C^2—CH_3), 2,35 (C_6—CH_3), 3,93 (C^5—CH_2), 4,85 (OCH_2), 7,77 *м. д.* (COOH, OH), а также мультиплеты протонов бензольного кольца при 7,07 и 7,37 *м. д.*

Образование кислот II, по-видимому, объясняется тем, что в условиях реакции наряду с циклизацией протекает гидролиз эфиров III. Наличие карбоксильной группы в соединениях II доказано также химическим путем, а именно, этерификацией II абс. этанолом на примере 2,6-диметилпроизводного. ПМР спектр III (R=CH_3) (растворитель ДМСО-d_6) δ, *м. д.*: 2,17 т ($CH_2\underline{CH_3}$), 2,13 и 2,2 с ($2CH_3$), 3,63 с (CH_2), 4,65 с (OCH_2), 4,1 кв ($\underline{CH_2}CH_3$), 6,77 м ($2H_2$), 7,03 м ($2H_1$), 12,2 с (OH).

Замещение 2-меркаптогруппы в II (R=SH) на гидроксильную (II, R=OH) и метилмеркаптогруппы (II, R=SCH_3) осуществлено действием 30% перекиси водорода и йодистого метила соответственно по методике [3] (табл. 2).

Таблица 2

2-Замещенные пиримидилуксусные кислоты II

R	R′	Выход, %	Т. пл., °С	C, %		H, %		N, %		S, %		Br, %	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
SH	H	69,5	260—261					8,86	9,14	10,59	10,46		
SCH_3	H	50,4	206—207					8,28	8,74	9,76	10,00		
NH_2	H	87,5	280—281	58,54	58,12	5,86	5,22	14,17	14,52				
CH_3	H	60,3	243—244	62,28	62,49	5,28	5,59	10,04	9,71				
OH	H	70,0	245—246	58,20	57,92	5,29	4,86	9,20	9,65				
SH	Br	65,7	282—283					6,85	7,27	8,16	8,32	20,61	20,74
SCH_3	Br	67,6	215—216					7,12	7,01	8,23	8,03	19,91	20,01
NH_2	Br	63,8	263—264					11,21	11,41			21,34	21,70
CH_3	Br	65,4	276—277					7,87	7,34			21,42	20,96
OH	Br	85,8	243—245					7,54	7,58			21,40	21,64

При изучении противоопухолевых свойств синтезированных соединений II выявлено, что они угнетают рост саркомы 45, 180 и карциномосаркомы Уокера на 40—60%.

Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках «Silufol UV-254» в системе метанол—этилацетат (1 : 3), проявление УФ светом.

, в пределах 0,60—0,70. Масс-спектры снимали на приборе МХ-1303 с непосредственным вводом образца в источник ионов при температуре на 20—30° ниже температуры плавления исследуемого соединения. ИК спектры снимали на спектрофотометре UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле, ПМР спектры—на спектрометре Т-60 (60 *МГц*) фирмы «Вариан», в качестве стандарта использовался ТМС.

β-*(Карбэтоксиметилоксибензил)ацетоуксусные эфиры (I)*. К смеси (0,26 моля) ацетоуксусного эфира и 100 *мл* абс. этанола постепенно прибавляют 3 *г* (0,13 *г-ат)* натрия. По растворении последнего к смеси по каплям приливают 0,13 моля соответствующего хлорметилпроизводного. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 18—20 *ч*, отгоняют растворитель и к остатку добавляют воду. Выделившийся маслянистый слой отделяют от водного и экстрагируют эфиром. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход β-(4-карбэтоксиметилоксибензил)ацетоуксусного эфира 23 *г* (55,2%), т. кип. 202—204°/2 *мм*, n_D^{20} 1,4952, d_4^{20} 1,1451. Найдено %: С 63,55; Н 6,64. Вычислено %: С 63,34; Н 6,87. Выход β-(2-карбэтоксиметилокси-5-бромбензил)ацетоуксусного эфира 18 *г* (45,5%), т. кип. 205—206°/2 *мм*, n_D^{20} 1,5202, d_4^{20} 1,63442. Найдено %: С 50,52; Н 5,51; Br 19,91. Вычислено %: С 50,87; Н 5,27; Br 19,93.

2-Замещенные-4-окси-5-(карбоксиметилоксибензил)-6-метилпиримидины (II). К метилату натрия, приготовленному из 150 *мл* метанола и 4,6 *г* (0,2 *г-ат)* натрия, прибавляют 0,1 моля тиомочевины (гидрохлорида ацетамидина или гуанидина) и 0,1 моля I. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 10—12 *ч* и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в воде и водный раствор подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 6—7. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

2,6-Диметил-4-окси-5-карбэтоксиметилоксибензил)-6-метилпиримидин (III). Смесь 2,8 *г* (0,01 моля) II ($R=CH_3$), 20 *мл* абс. этанола и 2 *мл* конц. серной кислоты нагревают на водяной бане 5—6 *ч*. Отгоняют спирт, к остатку добавляют воду и нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из этанола. Выход III 2,5 *г* (89,2%), т. пл. 163—164°. Найдено %: С 62,36; Н 5,80; N 9,92. Вычислено %: С 62,47; Н 5,59; N 9,71.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. А. Ароян, М. С. Крамер, А. Г. Саакян*, Арм. хим. ж., 28, 150 (1975); Арм. хим. ж., 28, 653 (1975).
2. *А. А. Ароян, В. В. Дарбинян*, Арм. хим. ж., 15, 60 (1963).
3. *А. А. Ароян, М. С. Крамер*, Арм. хим. ж., 24, 161 (1971).