

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ИМИНОЭФИРОВ, АМИДИНОВ, 4,6-ДИОКСИ- И 4,6-ДИХЛОР-2(4- АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

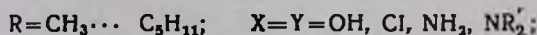
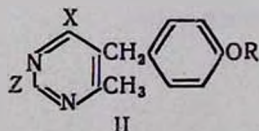
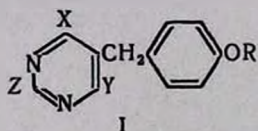
Синтезирован ряд 4,6-диокси- и 4,6-дихлорпиримидинов, содержащих во втором положении 4-алкоксибензильные радикалы, а также некоторые промежуточные иминоэфиры и амидины. Хлоргидраты бутиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот получены пропусканием хлористого водорода через смесь соответствующих нитрилов и бутилового спирта. Соли этиловых иминоэфиров указанных кислот оказались неустойчивыми. Взаимодействием хлоргидратов иминоэфиров с аммиаком синтезированы соответствующие амидины, которые действием малонового эфира в присутствии этилата натрия переведены в 2-(4-алкоксибензил)-4,6-диокспиримидины. Взаимодействием хлоргидратов бутиловых иминоэфиров с метил- и диметиламинами получены N-моно- и диметилзамещенные амидины.

Нагреванием 4,6-диокспиримидинов с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина синтезированы 2-(4-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидины.

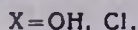
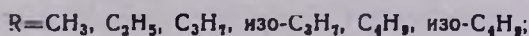
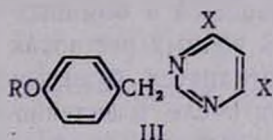
В последние годы широко развернуто изучение производных и аналогов пиримидиновых компонентов нуклеиновых кислот, участвующих в построении нуклеиновых кислот и встречающихся во многих коферментах, необходимых для переноса аминокислот, фосфата, сульфата, сахаров и других молекул.

С другой стороны, при некоторых структурных изменениях в молекулах пиримидинов эти вещества могут приобретать свойства антиметаболитов, которые проявляют способность действовать на те же процессы в обратном направлении. Благодаря этому производные пиримидина нашли довольно широкое применение, в особенности, в качестве противоопухолевых средств. В настоящее время сообщается все больше данных о значительной эффективности пиримидинов в терапии язвенных болезней, инфекционных заболеваний, в хирургической и акушерской практиках [1].

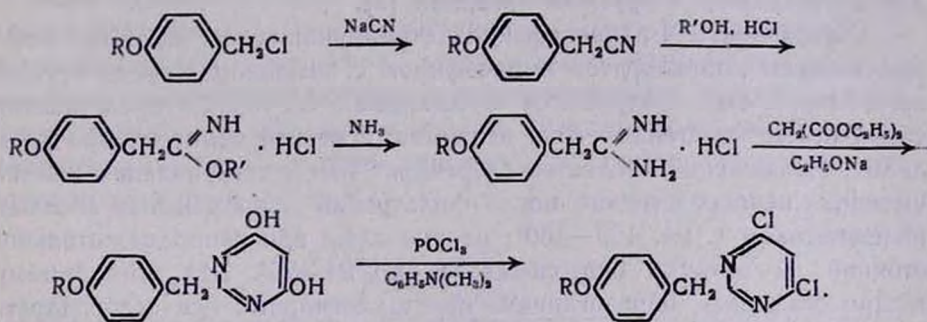
Исходя из этих данных, ранее [2] были синтезированы производные пиримидина с общими формулами I, II:



В настоящей работе описывается синтез ряда 4,6-диокси- и 4,6-дихлорпиридинов, содержащих во втором положении 4-алкоксибензильные радикалы (III), а также некоторых промежуточных иминоэфиров и амидинов:



Синтез этих соединений осуществлялся по следующей схеме:



Необходимые для синтеза замещенных пиридинов нитрилы 4-алкоксифенилуксусных кислот синтезированы взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с цианистым натрием.

Попытки получить хлоргидраты этиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот по методу, разработанному Пиннером — пропусканием сухого хлористого водорода через смесь нитрила и абсолютного этанола [3], оказались безуспешными: не удалось выделить чистые продукты вследствие их большой неустойчивости, по-видимому, вследствие гигроскопичности хлоргидратов этих иминоэфиров. Было установлено также, что даже незначительные изменения в условиях реакции, повышение температуры, увеличение количества этанола и продолжительности реакции, приводят к образованию этиловых эфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот.

Действием бромистого водорода на смесь нитрилов и абсолютного этанола мы попытались синтезировать бромгидраты этих иминоэфиров. Но они тоже оказались неустойчивыми. Исключение составлял бромгидрат этилового иминоэфира 4-пропоксифенилуксусной кислоты, который удалось выделить с 56% выходом в виде белых кристаллов с т. пл. 107—108°.

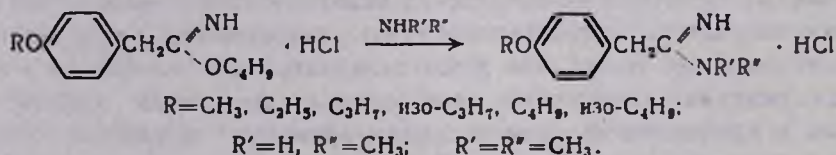
Неудачным оказалось применение и другого варианта метода Пиннера — действие бромистого водорода на эфирный раствор нитрилов [4].

Нитрилы вводились нами в реакцию с различными спиртами, начиная от метилового до бутилового. Оказалось, что только в случае бутилового спирта получаются устойчивые хлоргидраты соответствующих иминоэфиров с выходами 55—60%. Это белые кристаллические вещества, плохо растворяющиеся в обычных органических растворителях, хорошо — в воде. В водных растворах они не устойчивы.

При нагревании хлоргидратов бутиловых иминоэфиров наблюдается интересное явление; после плавления при температурах, указанных в таблице 1, при дальнейшем повышении температуры на 3—5° они снова затвердевают и плавятся вторично при значительно более высокой температуре. Это нужно объяснить, вероятно, термическим разложением солей иминоэфиров до амидов соответствующих кислот. Такое поведение солей некоторых иминоэфиров при нагревании наблюдались и другими авторами [5].

Хлоргидраты 4-алкоксифенилацетамидинов синтезированы взаимодействием хлоргидратов иминоэфиров с аммиаком в среде бутилового спирта. Они получаются с выходами 85—95% и представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления. Исключением является хлоргидрат 4-метоксифенилацетамидина, имеющий непосредственно после фильтрации и промывания абсолютным ацетоном т. пл. 129—130°; однако даже при непродолжительном стоянии на воздухе она снижается до 94—95°. Это, по-видимому, нужно объяснить образованием кристаллогидрата. Все хлоргидраты 4-алкоксифенилацетамидинов хорошо растворяются в воде и в спирте, плохо — в эфире, бензоле. Их можно перекристаллизовывать из абсолютного ацетона.

Помимо исходных амидинов синтезирован также ряд N-моно- и дизамещенных амидинов, которые представляют определенный интерес для фармакологических испытаний. Их синтез проведен действием на хлоргидраты бутиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот аминами в среде бутилового спирта:



Моно- и диметилзамещенные амидины представляют собой белые кристаллические вещества. Этилзамещенные амидины получаются с выходами 90—95% в виде масел.

Взаимодействием хлоргидратов 4-алкоксифенилацетамидинов с малоновым эфиром в присутствии этилата натрия с 90—97% выходами были синтезированы 2(4-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидины — светложелтые кристаллические вещества, плохо растворяющиеся в обычных органических растворителях и в воде. Натриевые соли диоксипиримидинов хорошо растворяются в горячей воде.

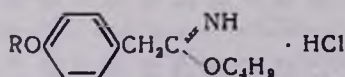
4,6-Дихлорзамещенные пиримидины синтезированы с 70—80% выходами взаимодействием 2-(4-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидинов с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина. Использование пиридина вместо диметиланилина не приводит к удовлетворительным результатам.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилцианиды синтезированы взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов [6] с цианистым натрием в среде абсолютного ацетона, в присутствии йодистого натрия [7].

Хлоргидраты бутиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот. Через смесь 0,03 моля 4-алкоксибензилцианида и 0,03 моля бутилового спирта при охлаждении водой пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Смесь оставляют на два дня при комнатной температуре, затем к выпавшему осадку прибавляют 30 мл абсолютного ацетона и отфильтровывают. Кристаллы промывают абсолютным ацетоном и сушат. Выходы полученных солей, некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа приведены в таблице 1.

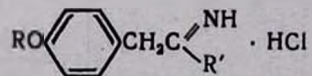
Таблица 1



R	Т. пл. в °С	Выход в %	Молекулярная формула	А н а л и з в %							
				С		Н		N		Cl	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	109—110	58,5	C ₁₃ H ₂₀ ClNO ₂	60,57	60,58	7,89	7,76	5,34	5,43	13,54	13,78
C ₂ H ₅	124—125	55,2	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₂	61,76	61,87	8,00	8,10	4,99	5,15	12,91	13,07
C ₃ H ₇	117—118	57,3	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₂	63,32	63,04	8,13	8,40	4,60	4,90	12,60	12,43
изо-C ₃ H ₇	109—111	56,7	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₂	62,84	63,04	8,56	8,40	4,86	4,90	12,66	12,43
C ₄ H ₉	111—112	54,3	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₂	64,06	64,04	9,01	8,68	4,60	4,33	11,76	11,81
изо-C ₄ H ₉	122—123	55,6	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₂	63,89	64,04	8,56	8,68	4,56	4,33	11,67	11,81

Бромгидрат этилового иминоэфира 4-пропоксифенилуксусной кислоты. Через смесь 3,5 г (0,02 моля) 4-пропоксибензилцианида и 0,92 г (0,02 моля) абсолютного этанола при 0—1° пропускают ток бромистого водорода до насыщения (около 10 минут). Смесь оставляют на день, к полученной твердой массе приливают 15 мл абсолютного ацетона и осторожно нагревают на водяной бане до растворения. По охлаждении выпадают кристаллы, которые отсасывают и промывают 5 мл абсолютного ацетона. Выход 55,3%, т. пл. 107—108°. Найдено %: С 51,43; Н 7,01; N 4,37; Br 26,81. C₁₃H₂₀BrNO₂. Вычислено %: С 51,76; Н 6,67; N 4,63; Br 26,44.

Таблица 1



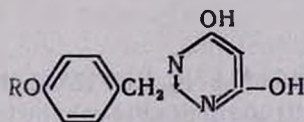
R	R'	Т. пл. в °С	Выход в %	Молекулярная формула	Анализ в %							
					C		H		N		Cl	
					най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	NH ₂	129—130	90,0	C ₉ H ₁₃ ClN ₂ O	53,55	53,86	6,64	6,48	13,70	13,96	17,83	17,70
C ₂ H ₅	NH ₂	209—210	97,5	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₂ O	55,71	55,93	7,31	6,98	13,24	13,05	16,32	16,55
C ₃ H ₇	NH ₂	124—125	91,9	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O	57,41	57,76	7,31	7,49	12,44	12,25	15,40	15,53
н-изо-C ₃ H ₇	NH ₂	175—176	83,6	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O	57,74	57,76	7,39	7,49	12,28	12,25	15,37	15,53
C ₄ H ₉	NH ₂	115—116	93,7	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	59,07	59,34	7,93	7,88	11,46	11,53	14,88	14,62
н-изо-C ₄ H ₉	NH ₂	157—158	93,5	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	59,26	59,34	7,57	7,88	11,54	11,53	14,52	14,62
CH ₃	NHCH ₃	169—170	95,2	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₂ O	55,85	55,93	7,27	7,03	12,89	13,05	16,77	16,53
C ₂ H ₅	NHCH ₃	198—199	94,2	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O	57,50	57,76	7,33	7,49	12,01	12,25	12,60	15,53
C ₃ H ₇	NHCH ₃	190—191	93,3	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	59,08	59,34	7,66	7,88	11,39	11,53	14,91	14,62
н-изо-C ₃ H ₇	NHCH ₃	212—213	92,8	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	59,73	59,34	7,64	7,88	11,31	11,53	14,69	14,62
C ₄ H ₉	NHCH ₃	175—176	93,7	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O	60,54	60,78	7,96	8,25	10,77	10,91	13,74	13,82
н-изо-C ₄ H ₉	NHCH ₃	184—185	90,5	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O	60,51	60,78	8,01	8,25	11,12	10,91	13,97	13,82
CH ₃	N(CH ₃) ₂	202—203	92,1	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O	57,55	57,76	7,35	7,49	12,50	12,25	15,87	15,53
C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	123—124	94,2	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	58,97	59,34	8,04	7,88	11,67	11,53	14,71	14,62
C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	79—80	90,6	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O	61,08	60,78	8,36	8,25	11,21	10,91	14,01	13,82
н-изо-C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	193—194	96,3	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O	61,11	60,78	7,97	8,25	11,22	10,91	14,13	13,82
C ₄ H ₉	N(CH ₃) ₂	163—164	93,3	C ₁₄ H ₂₃ ClN ₂ O	62,44	62,09	8,46	8,56	10,15	10,34	12,84	13,10
н-изо-C ₄ H ₉	N(CH ₃) ₂	204—205	93,3	C ₁₄ H ₂₃ ClN ₂ O	61,94	62,09	8,44	8,56	10,54	10,34	13,44	13,10

Хлоргидраты 4-алкоксифенилацетамидинов. Смесь 0,01 моля хлоргидрата бутилового иминоэфира 4-алкоксифенилуксусной кислоты и 20 мл бутилового спирта насыщают аммиаком до полного растворения осадка (около 20 минут). Отгоняют бутиловый спирт досуха, прибавляют 15 мл абсолютного ацетона и отфильтровывают полученные кристаллы (таблица 2).

Хлоргидраты N-метил- и N,N-диметиламидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот получены аналогичным способом из 0,01 моля хлоргидрата бутилового иминоэфира 4-алкоксифенилуксусной кислоты, 20 мл бутилового спирта и метиламина или диметиламина (таблица 2).

2-(4-Алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидины. Смесь 0,1 моля хлоргидрата 4-алкоксифенилацетамидина, 0,1 моля малонового эфира и этилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия и 100 мл абсолютного этанола при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов. Отгоняют 2/3 спирта, добавляют 100 мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. После охлаждения фильтруют, кристаллы промывают водой и сушат при 100° (таблица 3).

Таблица 3



R	Т. пл. в °С	Выход в %	Молекулярная формула	А н а л и з в %					
				С		Н		N	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	286—287	94,8	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	61,98	62,05	5,36	5,21	12,21	12,05
C ₂ H ₅	281—282	91,2	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	63,06	63,37	6,01	5,72	11,12	11,37
C ₃ H ₇	279—280	90,0	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,37	64,57	5,98	6,19	11,00	10,76
изо-C ₃ H ₇	273—274	97,0	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,31	64,57	6,26	6,19	10,60	10,76
C ₄ H ₉	271—272	92,3	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	65,44	65,62	6,37	6,56	10,23	10,20
изо-C ₄ H ₉	273—274	90,8	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	65,78	65,62	6,33	6,56	10,25	10,20

2-(4-Алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидины. Смесь 0,01 моля 2-(4-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидина, 15,2 г (0,06 моля) свеже-перегнанной хлорокиси фосфора и 3 мл диметиланилина нагревают на водяной бане до полного растворения (около часа). Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, добавляют ледяную воду, экстрагируют хлороформом и высушивают безводным сернокислым натрием. После удаления хлороформа остаток закристаллизовывается. Последний перекристаллизовывают из спирта (таблица 4).

Таблица 4

R	Т. пл. в °С	Выход в %	Молекулярная формула	А н а л и з							
				С		Н		N			
				найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено		
CH ₃	85—86	66,9	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	53,80	53,55	3,50	3,74	10,11	10,41	26,18	26,34
C ₂ H ₅	71—72	75,7	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	55,30	55,14	4,03	4,27	9,75	9,89	24,87	25,04
C ₃ H ₇	67—68	84,3	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	56,81	56,57	5,06	4,78	9,70	9,42	23,36	23,85
изо-C ₃ H ₇	47—48	77,4	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	56,47	56,57	4,80	4,78	9,18	9,42	23,64	23,85
C ₄ H ₉	64—65	70,8	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	57,65	57,88	5,30	5,18	8,86	9,01	22,58	22,78
изо-C ₄ H ₉	59—60	80,4	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	57,77	57,88	5,36	5,18	9,27	9,01	22,58	22,78

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 13 V 1966

ՄԻ ԳԱՆԻ ԽՄԽԱՆԻՍԹԵՐՆԵՐԻ, ԱՄԻԳԻՆՆԵՐԻ, 4,6-ԴԻՕՔՄԻ-ԵՎ
4,6-ԴԻԲՈՐ-2-(4-ԱԼԿՕՔՄԻԲՆԵՋՎ)ՊԻՐԻՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵՋ.

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵՆԻՔ-ՕՀԱՆՋԱՆՅԱՆ.

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Վ

Մինթեզված են 4,6-դիօքսի- և 4,6-դիբր-2-(4-ալկիլօքսիբենզիլ)պիրմին-դիններ, ինչպես նաև մի շարք միջանկյալ միացություններ: 4-Ալկիլօքսիֆենիլ, քաջալավաթթուների բուտիլային իմինաճեմերներն ստացված են համապատասխան նիտրիլների և բուտիլային սպիրտի խառնուրդը զրոացածնով հաջնցնելով:

Այդ թթուների էթիլային իմինաճեմերներն զրոացածնական աղերն անկալուն են: Բուտիլային իմինաճեմերներն աղերի ամոնիակի հետ ունակ-ցիայի մեջ մտնելով օրնթեզված են համապատասխան ամիդներ, որոնք միայնաթթվի էսթերներն աղքամբ փոխարկվել են 2-(4-ալկիլօքսիբենզիլ)-4,6-դիօքսիպիրմիններով: Բուտիլային իմինաճեմերներն աղերի և առաջնական և երկրորդային ամինների փոխադարձ ներդրած-թթվաք ստացված են N-միա- և երկտեսակալած ամիդներն աղեր:

4,6-Դիօքսիպիրմինները դիմեթիլանիլինի ներկայությամբ ֆոսֆորի զրոքարի հետ առաջնելով օրնթեզված են 2-(4-ալկիլօքսիբենզիլ)-4,6-դի-զրոպիրմիններ: