

УДК 542.91+547.853.7+547.854.1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

V. СИНТЕЗ 2-(*n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4,6-ДИАМИНО- И 4,6-БИС-(ДИМЕТИЛАМИНО)ПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

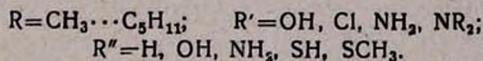
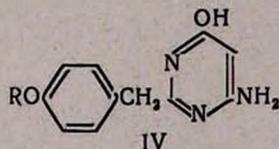
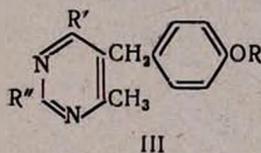
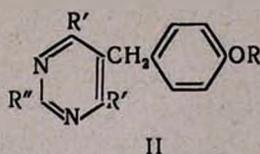
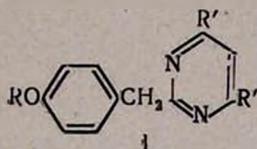
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 7 II 1968

С целью испытания канцеролитических свойств, взаимодействием 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-дихлорпириმიдинов с аммиаком и диметиламином синтезирован ряд 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диамино- и 4,6-бис-(диметиламино)пириმიдинов.

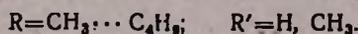
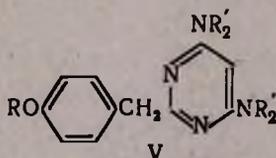
Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

Предварительные исследования канцеролитических свойств ранее синтезированных производных пириимидина I, II, III, IV

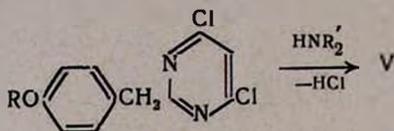


показали, что они проявляют антибластическую активность в отношении сарком М-1, 180 и 45 [1, 2]. Некоторые соединения из ряда 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидинов (I) и 2-(*n*-алкоксибензил)-4-амино-6-оксипиримидинов (IV) в максимально переносимых дозах угнетают рост саркомы 45 на 60—70% [3].

Продолжая исследования в этой области, мы синтезировали аналоги вышеуказанных пириимидинов с общей формулой V.



Синтез 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диаминопиримидинов (V, R' = H) проводился взаимодействием 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидинов с избытком этанольного раствора аммиака.



Лучшие результаты получаются при нагревании реакционной смеси в автоклаве в течение 7—8 часов при температуре порядка 300°; диаминопроизводное получается с 85—90%-ным выходом.

2-(*n*-Алкоксибензил)-4,6-диаминопиримидины кристаллические вещества с высокой температурой плавления. Они растворяются в эфире, бензоле и хлороформе. Их можно перекристаллизовать из метанола или этанола.

2-(4-Алкоксибензил)-4,6-бис-(диметиламино)пиримидины (V, R' = =CH₃) синтезированы по той же схеме нагреванием соответствующих дихлорпиримидинов с диметиламином в среде этанола. Реакцию также следует проводить в автоклаве при 170—180°. Средний выход продукта реакции составляет 80%. Температуры плавления 4,6-бис(диметиламино)пиримидинов ниже чем у соответствующих диаминопиримидинов. Они умеренно растворяются в обычных органических растворителях. Их можно перекристаллизовывать из ацетона.

Взаимодействие 2-(*n*-метоксибензил)-4,6-дихлорпиримидина с бензольным раствором этиленмина в присутствии триэтиламина при комнатной температуре приводит к замещению только одного хлора с образованием 2-(*n*-метоксибензил)-4-хлор-6-этиленминопиримидина.

Экспериментальная часть

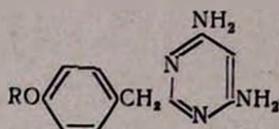
2-(*n*-Алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидины. Синтезированы взаимодействием 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидинов с хлорокисью фосфора [2].

2-(*n*-Алкоксибензил)-4,6-диаминопиримидины. В стальной автоклав, емкостью 100 мл, погружают 0,01 моля 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидина, 50 мл этанольного раствора аммиака (содержащего 0,05—0,06 моля аммиака) и нагревают при 300° около 8 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси приливают 30 мл 10%-ного раствора едкого натра и отгоняют спирт. Выпавшие кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

2-(*n*-Алкоксибензил)-4,6-бис-(диметиламино)пиримидины. Смесь (0,01 моля) 2-(*n*-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидина, 2,25 г (0,05 моля) диметиламина в 50 мл абсолютного этанола нагревают в стальном автоклаве при температуре 170—180° 5—6 часов. Отгоняют спирт досуха, осадок растворяют в 30 мл 10%-ного раствора едкого натра и

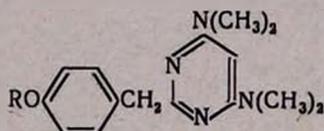
экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, высушивают над сернокислым натрием и после удаления эфира полученные вещества перекристаллизовывают из небольшого количества ацетона (табл. 2).

Таблица 1



R	Т. пл., °С	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	211—212	91,3	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62,54	62,59	6,32	6,12	23,95	24,33
C ₂ H ₅	192—193	89,4	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	63,96	63,91	6,82	6,60	22,62	22,95
C ₃ H ₇	186—187	87,9	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	64,78	65,09	7,13	7,02	21,76	21,69
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	191—192	88,8	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	64,88	65,09	7,11	7,02	21,43	21,69
C ₄ H ₉	168—169	87,5	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	65,70	66,15	7,50	7,40	20,71	20,57
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	203—204	87,4	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	66,03	66,15	7,17	7,40	20,50	20,57

Таблица 2



R	Т. пл., °С	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	113—114	81,8	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O	67,41	67,10	7,74	7,74	20,09	19,56
C ₂ H ₅	86—87	80,6	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O	68,07	67,96	8,39	8,05	18,68	18,65
C ₃ H ₇	52—53	80,5	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O	69,04	68,77	8,31	8,36	17,75	17,81
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	82—83	79,8	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O	68,73	68,77	8,37	8,36	17,97	17,81
C ₄ H ₉	60—61	81,5	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O	69,63	69,47	8,34	8,59	17,60	17,05
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	74—75	82,4	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O	69,69	69,47	8,71	8,59	17,55	17,05

2-(*п*-Метоксибензил)-4-этиленимино-6-хлорпиримидин. Смесь 2,69 г (0,01 моля) 2-(*п*-метоксибензил)-4,6-дихлорпиримидина, 1,29 г (1,83 мл, 0,03 моля) этиленimina, 5 г триэтиламина и 50 мл абсолютного бензола оставляют при комнатной температуре в течение 6—7 часов. Затем отфильтровывают хлоргидрат триэтиламина и от-

гоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса. Густой маслообразный остаток высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход 2,3 г (83,6%). Найдено %: С 60,73; Н 5,34; N 15,01; Cl 13,21. $C_{14}H_{14}N_3ClO$. Вычислено %: С 60,98; Н 5,11; N 15,24; Cl 12,85.

ՊԻՐԻՄԻՊԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

V. 2-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4,6-դիւստրոնա- եւ 4,6-ՌՍ-(դիստրոնա-
աւտրոնա) ՊԻՐԻՄԻՊԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Կանցերալիտիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով 2-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4,6-դիքլորպիրիմիդինների և ամոնիակի ու դիմեթիլամինի փոխազդմամբ սինթեզված են մի շարք 2-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4,6 - դիստրոնա-4,6-բիս-(դիմեթիլամինա)պիրիմիդիններ:

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); А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 21, (1968).
2. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).
3. Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Биол. ж. Армении, 22, (1969).