

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

VI. СИНТЕЗ 2-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4,5,6-ТРИХЛОР- И -4,5,6-ТРИАМИНОПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН и Л. В. ХАЖАКЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

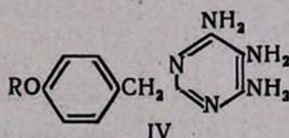
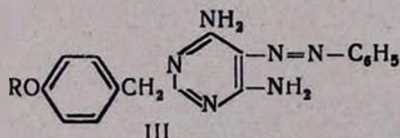
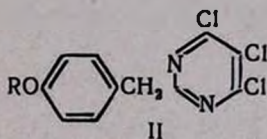
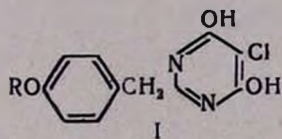
Поступило 22 VII 1968

С целью испытания канцеролитических свойств взаимодействием хлоргидратов амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот с хлормалоновым эфиром и азофенил-малоонитрилом синтезирован ряд 4,6-диокси-5-хлор- и 4,6-диамино-5-азофенилпири-мидинов, содержащих во втором положении 4-алкоксибензильные радикалы.

Нагреванием 4,6-диокси-5-хлорпириимидинов с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина синтезированы 2-(4-алкоксибензил)-4,5,6-трихлорпириимидины. Гидрированием 4,6-диамино-5-азофенилпириимидины превращены в 2-(4-алкоксибен-зил)-4,5,6-триаминопиримидины.

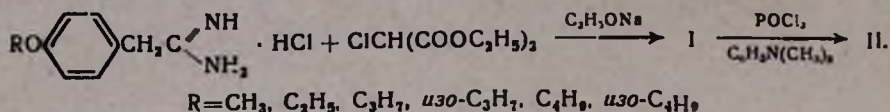
Рис. 1, табл. 3, библи. ссылок 6.

В настоящем сообщении описывается синтез пириимидинов струк-туры I—IV, отличающихся от ранее полученных [1, 2, 3] наличием в 5-положении пириимидинового ядра хлора, амино- и азофенильной групп.



Они представляют интерес для испытания их биологических, в част-ности, противоопухолевых свойств и являются исходными веществами для синтеза других производных пириимидина и пурина.

Соединения I получены взаимодействием гидрохлоридов 4-алкок-сифенилацетамидинов с хлормалоновым эфиром [4] в присутствии эти-лата натрия. Полученные 4,6-диокси-5-хлор-2-(4-алкоксибензил)-пи-ри-мидины представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением; они превращены в соответствующие 4,5,6-трихлорпириимидины действием свежеперегнанной хлорокиси фос-фора в присутствии диметиланилина.



Строение соединений I и II вытекает из пути синтеза и подтверждается их ИК спектрами поглощения. В спектрах соединений I и II отмечаются общие характеристические частоты пиримидинового кольца 1570 и 1650 см^{-1} (взаимодействие двойных связей), бензольное кольцо характеризуется поглощением 1610 см^{-1} (колебание скелета), 3050 см^{-1} деформационное колебание C—H ароматического ядра. Алкоксильная группа имеет поглощение в области 1250 см^{-1} . Метиленовая группа — $1370 \pm 5 \text{ см}^{-1}$ (симметричные деформационные колебания) и $1480 \pm 5 \text{ см}^{-1}$ (несимметричные деформационные колебания). Кроме того, в ИК спектрах отдельных соединений наблюдаются следующие поглощения: для соединений I имеем 790 см^{-1} (поглощение связи C—Cl) и 3450 см^{-1} для связи OH (широкое и сильное поглощение); для соединений II поглощение C—Cl связи такое, что и в соединениях I.

Спектр 2-(4-этоксифенил)-4,5,6-трихлорпиримидина приведен на рисунке.

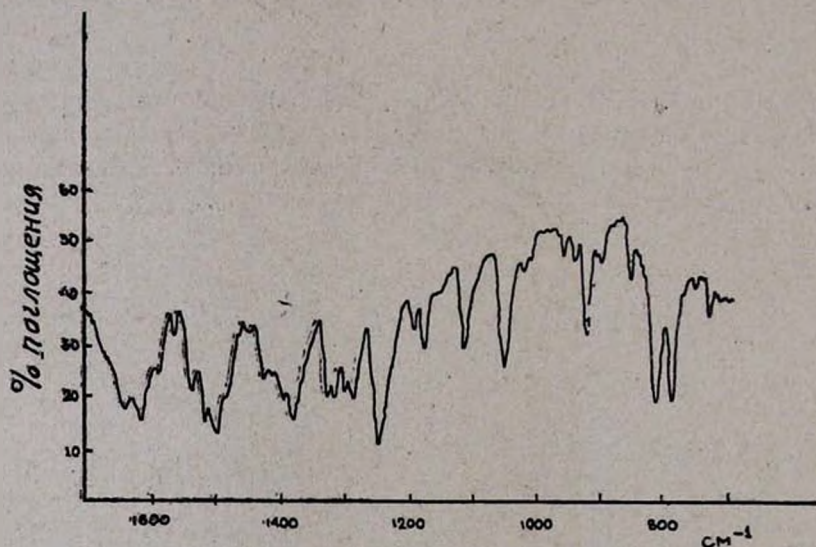
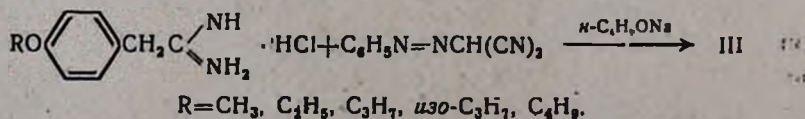


Рис. 1.

Взаимодействие хлоридратов 4-алкоксифенилацетамидинов с азо-фенилмалонитрилом [5] в присутствии бутилата привело к соединениям III.



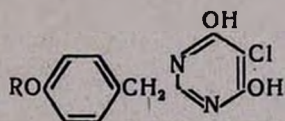
Аналогичную реакцию на примере формамида и азофенилмалонитрила в присутствии этилата натрия впервые провел Тодд (6). Впоследствии Кавальери, Тинкер и Бендич [5], исследуя эту реакцию, показали, что при использовании бутилата натрия выход наилучший. В наших опытах также были получены хорошие результаты при использовании бутилата натрия.

Синтезированные 2-(4-алкоксибензил)-5-азофенил-4,6-диаминопиримидины — желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением. Они нерастворимы в органических растворителях. Восстановление подобных соединений, по литературным данным [5], проводится цинковой пылью и серной кислотой в смеси воды и этилцелозольва. Вследствие нерастворимости соединений III в указанной смеси нам не удалось восстановить их этим методом. Неудачной оказалась также попытка гидрирования их с палладиевым катализатором при комнатной температуре в среде абсолютного этанола. Удовлетворительные результаты получились при восстановлении III цинковой пылью и серной кислотой в среде диметилформамида; выход составлял 30—35%.

Экспериментальная часть

2-(4-Алкоксибензил)-4,6-диокси-5-хлорпиримидины. Смесь 0,1 моля хлоргидрата 4-алкоксифенилацетамида, 0,1 моля хлормалонового эфира и этилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия в 100 мл абсолютного этанола, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок натриевой соли диоксипиримидина, растворяют в 100 мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100° (табл. 1).

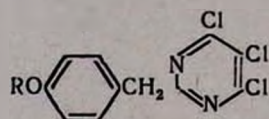
Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		Cl	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	76,2	277—278	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	54,16	54,04	4,21	4,15	10,35	10,50	13,61	13,29
C ₂ H ₅	75,4	270—271	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	55,90	55,62	4,28	4,66	9,87	9,98	12,64	12,63
C ₃ H ₇	72,8	268—269	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	57,24	57,05	5,07	5,12	9,40	9,50	11,93	12,02
изо-C ₃ H ₇	74,1	274—275	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	56,91	57,05	5,37	5,12	9,75	9,50	11,82	12,02
C ₄ H ₉	72,4	272—273	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	58,59	58,34	5,80	5,54	8,78	9,07	11,07	11,48
изо-C ₄ H ₉	74,0	245—246	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	58,47	58,31	5,88	5,54	9,15	9,07	11,25	11,48

2-(4-Алкоксибензил)-4,5,6-трихлорпиримидины. Смесь 0,04 моля 2-(4-алкоксибензил)-4,6-диокси-5-хлорпиримидина, 60,8 г (0,4 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 12 мл диметиланилина нагревают на водяной бане до растворения (около 3-х часов). Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, добавляют ледяную воду, экстрагируют бензолом и высушивают безводным сернокислым натрием. После удаления бензола остаток закристаллизовывается (за исключением 2-(4-изо-пропоксибензил)-4,5,6-трихлорпиримидина, который представляет собой жидкость с температурой кипения 199—200°/1 мм) (табл. 2).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				С		Н		N		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	76,5	95—96	C ₁₃ H ₉ Cl ₃ N ₂ O	47,51	47,47	2,79	2,98	8,95	9,22	35,23	35,03
C ₂ H ₅	78,3	97—98	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O	48,93	49,16	3,31	3,49	8,67	8,82	33,69	33,48
C ₃ H ₇	74,5	96—97	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	51,03	50,70	4,07	3,95	8,36	8,44	32,21	32,07
изо-C ₃ H ₇ *	75,1	—	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	50,22	50,70	3,89	3,95	8,71	8,44	31,96	32,07
C ₄ H ₉	76,3	90—91	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	52,49	52,12	4,60	4,37	7,90	8,10	30,50	30,76
изо-C ₄ H ₉	75,4	88—89	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	52,15	52,12	4,52	4,37	8,33	8,10	30,31	30,76

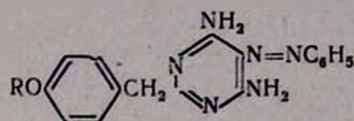
* Температура кипения 199—200°/1 мм.

2-(4-Алкоксибензил)-5-азофенил-4,6-диаминопиримидины. Смесь 0,11 моля гидрохлорида 4-алкоксифенилацетамида, 0,118 моля фенилазотомалононитрила и бутилата натрия, приготовленного из 2,99 г (0,13 г-ат) натрия и 150 мл сухого бутанола, при перемешивании кипятят на воздушной бане в течение 5—6 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают сначала водой, затем спиртом и сушат (табл. 3).

2-(4-Метоксибензил)-4,5,6-триаминопиримидин сульфат. К смеси 13,4 г (0,04 моля) 2-(4-метоксибензил)-5-азофенил-4,6-диаминопиримидина и 50 мл диметилформамида при перемешивании добавляют в течение 10 минут 50 мл 98% серной кислоты; при этом температура поднимается до 100—120°. К горячему раствору добавляют 7,8 г (0,06 г-ат) цинковой пыли и после 3-х часового перемешивания оставляют на ночь. Раствор фильтруют, промывают 30 мл горячей серной кислоты, к фильтрату добавляют 100 мл воды и оставляют в холодильнике шкафу в течение 5—6 часов. Выпавшие кристаллы сульфата 2-(4-метоксибензил)-4,5,6-триаминопиримидина отсасывают, промывают водой и сушат. Выход составляет 33,2%, т. пл. 290—291°.

Найдено %: С 42,56; Н 5,12; N 21,01; S 9,36. $C_{12}H_{11}N_3O_3S$. Вычислено %: С 41,97; Н 4,99; N 20,38; S 9,34.

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH_3	58,2	301—302	$C_{18}H_{18}N_6O$	64,36	64,65	5,30	5,42	24,95	25,13
C_2H_5	60,3	228—229	$C_{19}H_{20}N_6O$	65,70	65,50	5,55	5,78	24,31	24,12
C_3H_7	62,5	236—237	$C_{20}H_{22}N_6O$	66,33	66,27	6,13	6,11	22,97	23,18
изо- C_3H_7	65,0	192—193	$C_{20}H_{22}N_6O$	65,98	66,27	5,85	6,11	23,43	23,18
C_4H_9	63,7	181—182	$C_{21}H_{24}N_6O$	67,21	66,99	6,57	6,42	22,25	22,32

2-(4-Этоксibenзил)-4,5,6-триаминопиримидин сульфат получен аналогичным образом из 6,97 г (0,02 моля) 2-(4-этоксibenзил)-5-азо-фенил-4,6-диаминопиримидина, 3,9 г (0,03 г-ат) цинковой пыли и 25 мл 98%-ной серной кислоты в среде 25 мл диметилформамида. Выход 35,5%, т. пл. 280—281°. Найдено %: С 43,62; Н 5,62; N 20,02; S 8,66. $C_{13}H_{18}N_6O_3S$. Вычислено %: С 43,69; Н 5,36; N 19,59; S 8,97.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

VI. 2-(4-ԱԿՕԲՍԻԲԵՆԶԻԼ)-4,5,6-ՏՐԻԱՄԻՆԻ Լ 4,5,6-ՏՐԻԱՄԻՆԱԿԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

2. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ ԵՎ Լ. Վ. ԽԱԺԱԿՅԱՆ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ա Վ

Քլորմալոնաթթվի էսթերի և ազոֆենիլմալոնանիտրիլի հետ 4-ալկոքսիֆենիլքաջախաթթուների ամիդինների քլորհիդրատների փոխազդմամբ սինթեզված են երկրորդ դիրքում 4-ալկոքսիբենզիլային ռադիկալներ պարունակող մի շարք 4,6-դիօքսի-5-քլոր և 4,6-դիամինա-5-ազոֆենիլպիրիմիդիններ:

4,6-Դիօքսի-5-քլորպիրիմիդինները դիմեթիլանիլինի ներկայությամբ ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ տաքացնելով սինթեզված են 2-(4-ալկոքսիբենզիլ)-4,5,6-տրիքլորպիրիմիդիններ: 4,6-Դիամինա-5-ազոֆենիլպիրիմիդինների հիդրոմամբ ստացված են 2-(4-ալկոքսիբենզիլ)-4,5,6-տրիամինապիրիմիդիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).
2. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 21, 868 (1968).
3. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 22, 57 (1969).
4. А. К. Macbeth, J. Chem. Soc., 121, 1116 (1922).
5. L. F. Cavalleri, J. F. Tinker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 71, 533 (1949).
6. J. Baddiley, B. Lythgoe, A. R. Todd, J. Chem. Soc., 1943, 386.