

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

VII. МОНОАМИНО- И МОНОГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫЕ
 2-МЕТИЛМЕРКАПТО-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ХЛОРИПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН, М. А. КАЛДРИКЯН и Л. А. ГРИГОРЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 3 VII 1968

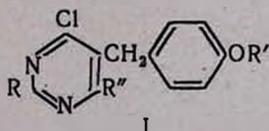
Действием вторичных аминов и гидразингидрата на 4,6-дихлорпроизводные 5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов синтезированы соответствующие моноамино- и моногидразиннопиримидины, представляющие интерес для испытания канцеролитических и антивирусных свойств.

Табл. 3, библиографические ссылки 4.

Ранее [1] нами были исследованы реакции 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины со вторичными аминами при 170°. Было выяснено, что в этих условиях оба атома хлора замещаются аминогруппами.

В литературе описаны случаи, при которых взаимодействие 2-меркапто- или 2-метилмеркапто-4,6-дихлорпиримидинов с аминами или гидроксилмином приводит к замене меркапто-групп на амино- или гидроксилминорадикалы [2]. Так, в патентной литературе [3] есть указание на то, что действием на 2-метилмеркапто-4-окси-5-замещенные пиримидины бутиламином в среде диоксана получают 2-бутиламинопиримидины. Аналогичные данные о введении в реакцию дихлорпиримидинов, содержащих во втором положении метилмеркапто-группу, с аминами не встречались.

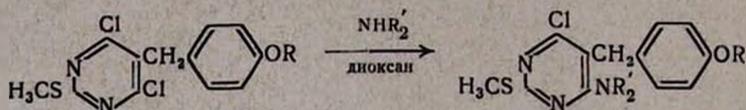
Поэтому было интересно исследовать взаимодействие 5-замещенных-2-метилмеркапто-4,6-дихлорпиримидинов с аминами и гидразином, а также проверить возможность замещения только одного атома хлора, что позволило бы синтезировать ряд пиримидинов с различными функциональными группами, могущих представлять интерес для исследования их антивирусной и противоопухолевой активности [4]. С этой целью нами получены некоторые производные пиримидина с общей формулой



$R = \text{SCH}_3$; $R' = \text{CH}_3$ — *изо*- C_4H_9 ; $R'' = \text{NHNH}_2, \text{NH}_2, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

пиперидил-1, морфолил-4. $R = \text{H}$; $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $R'' = \text{NHNH}_2$.

Синтез соединений ($R = \text{SCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$ —*изо*- C_4H_9 , $R'' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, пиперидил, морфолил) осуществлен действием вторичных аминов на 4,6-дихлорпроизводные соответствующих 5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов в среде диоксана в автоклаве при 120° .

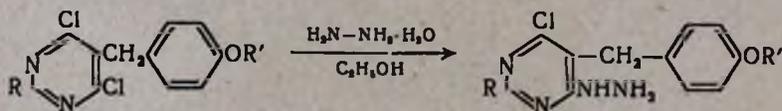


При этой реакции метилмерkapто-группа остается в неизменном виде. Об этом свидетельствуют данные элементарного анализа, а чистота и индивидуальность их проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия в системе диэтиловый эфир—петролейный эфир (1:2). Значения R_f приведены в таблицах 1 и 2.

С низкими выходами эти вещества получены также нагреванием на водяной бане или в автоклаве в среде этанола. 2-Метилмерkapто-4-хлор-6-амино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины — белые кристаллические вещества с более низкими температурами плавления, чем соответствующие дихлорпроизводные.

Они не растворимы в бензоле, метаноле, растворимы в эфире, но труднее, чем диаминопроизводные. На воздухе цвет их постепенно меняется. Получить гидрохлориды этих соединений в кристаллическом виде не удалось.

Попытка синтезировать 4-хлор-6-амино-5-замещенные пиримидины (I, $R = \text{SCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$ —*изо*- C_4H_9 ; $R'' = \text{NH}_2$) действием водного аммиака на дихлорпиримидины в среде диоксана не дала удовлетворительных результатов. Эту же реакцию мы проводили в среде этанола с 60—80% выходами. Наличие NH_2 группы проверено ИК спектроскопически. Введением 4,6-дихлорпиримидинов в реакцию с гидразингидратом в среде этанола синтезированы 4-хлор-6-гидразино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины.



а) $R = \text{H}$; $R' = \text{CH}_3$, C_2H_5 .

б) $R = \text{SCH}_3$; $R' = \text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , *изо*- C_3H_7 , C_4H_9 , *изо*- C_4H_9 .

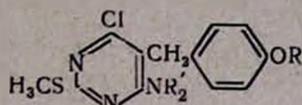
Гидразинопроизводные — белые или желтоватые кристаллические вещества.

Экспериментальная часть

2-Метилмерkapто-4-хлор-6-амино-5-(*n*-алкоксибензил)-пиримидины. Смесь 0,01 моля соответствующего дихлорпиримидина, 0,025 моля вторичного амина и 20 мл диоксана нагревают в автоклаве в течение 2—3 часов при 120° . После отгонки диоксана к остатку

приливают 70 мл воды, экстрагируют большим количеством эфира и высушивают над безводным сернокислым натрием. Отгоняют эфир, к остатку приливают метанол. Кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, высушивают и перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

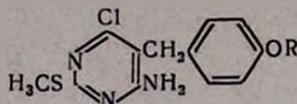
Таблица 1



R	NR ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %				R ₁
					S		Cl		
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	N(CH ₃) ₂	78,1	80—81	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ ClOS	10,10	9,88	10,60	10,95	0,42
CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	55,4	60—61	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ ClOS	8,91	9,10	9,88	10,08	0,64
CH ₃	пиперидил-1	69,0	81—82	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ ClOS	8,50	8,79	9,52	9,75	0,60
CH ₃	морфолил-4	72,2	92—93	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ ClO ₂ S	8,58	8,74	9,32	9,70	0,22
C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	60,3	72—73	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ ClOS	9,77	9,47	10,80	10,50	0,55
C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	50,9	88—89	C ₁₈ H ₂₄ N ₃ ClOS	8,60	8,74	9,30	9,70	0,63
C ₂ H ₅	пиперидил-1	71,4	96—97	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ ClOS	8,70	8,46	9,66	9,39	0,67
C ₂ H ₅	морфолил-4	75,0	117—118	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ ClO ₂ S	8,52	8,42	9,70	9,34	0,27
C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	60,1	72—74	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ ClOS	9,30	9,10	10,03	10,08	0,62
C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	50,5	81—82	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ ClOS	8,51	8,42	9,62	9,34	0,70
C ₃ H ₇	пиперидил-1	70,1	84—85	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ ClOS	8,40	8,16	8,87	9,00	0,72
C ₃ H ₇	морфолил-4	72,2	104—105	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ ClO ₂ S	8,37	8,12	9,30	9,01	0,30
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	58,2	71—72	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ ClOS	9,04	9,10	10,38	10,08	0,65
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	55,4	64—66	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ ClOS	8,69	8,42	9,45	9,34	0,70
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	пиперидил-1	66,9	82—83	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ ClOS	8,12	8,16	8,96	9,00	0,72
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	морфолил-4	52,9	85—86	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ ClO ₂ S	7,92	8,12	9,10	9,01	0,22
C ₄ H ₉	N(CH ₃) ₂	55,5	82—84	C ₁₈ H ₂₄ N ₃ ClOS	8,34	8,74	10,09	9,70	0,60
C ₄ H ₉	N(C ₂ H ₅) ₂	56,2	66—67	C ₂₀ H ₂₈ N ₃ ClOS	8,54	8,12	9,13	9,00	0,70
C ₄ H ₉	пиперидил-1	68,3	77—78	C ₂₁ H ₂₈ N ₃ ClOS	8,10	7,88	8,63	8,74	0,72
C ₄ H ₉	морфолил-4	50,1	87—88	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ ClO ₂ S	7,81	7,84	9,08	8,70	0,34
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	N(CH ₃) ₂	67,3	59—60	C ₁₈ H ₂₄ N ₃ ClOS	8,32	8,74	9,92	9,70	0,64
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	N(C ₂ H ₅) ₂	49,8	70—71	C ₂₀ H ₂₈ N ₃ ClOS	8,53	8,12	9,32	9,00	0,72
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	пиперидил-1	84,0	85—86	C ₂₁ H ₂₈ N ₃ ClOS	7,80	7,88	8,70	8,74	0,74
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	морфолил-4	55,8	82—83	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ ClO ₂ S	7,84	7,84	8,94	8,70	0,30

2-Метилмеркапто-4-хлор-6-амино-5-(*n*-алкоксибензил)пиридин. Смесь 0,01 моля дихлорпиридина, 3 мл водного аммиака и 10 мл этанола нагревают в автоклаве в течение 2 часов при 100°. После отгонки спирта осаждаются кристаллы, которые промывают метанолом и перекристаллизовывают из метанола (табл. 2).

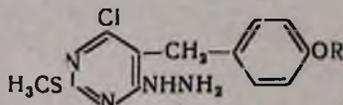
Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %				R _f
				S		Cl		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	60,1	85—86	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ ClOS	10,50	10,84	11,93	12,00	0,67
C ₂ H ₅	80,5	100—101	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ ClOS	10,12	10,34	11,60	11,45	0,75
C ₃ H ₇	69,4	140—141	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ ClOS	9,85	9,89	11,40	10,96	0,73
изо-C ₃ H ₇	70,2	105—106	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ ClOS	9,44	9,89	10,76	10,96	0,60
C ₄ H ₉	72,2	142—143	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ ClOS	9,34	9,48	10,70	10,50	0,82
изо-C ₄ H ₉	71,6	139—140	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ ClOS	9,32	9,48	10,23	10,50	0,74

2-Метилмеркапто - 4-хлор-6-гидразино-5-(п-алкоксибензил)пиримидины. К смеси 0,012 моля дихлорпроизводного пиримидина и 20 мл этанола прибавляют 2 мл 80%-ного гидразингидрата. Реакционную смесь нагревают в течение 1,5 часов. По мере охлаждения выпадают кристаллы, которые отфильтровывают, промывают этанолом, высушивают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				S		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	82,1	170—171	C ₁₃ H ₁₃ N ₄ ClOS	10,60	10,30	11,32	11,42
C ₂ H ₅	80,0	189—190	C ₁₄ H ₁₇ N ₄ ClOS	9,69	9,80	10,89	10,92
C ₃ H ₇	91,2	160—161	C ₁₅ H ₁₉ N ₄ ClOS	9,59	9,44	10,73	10,48
изо-C ₃ H ₇	92,3	162—163	C ₁₅ H ₁₉ N ₄ ClOS	9,77	9,44	10,21	10,48
C ₄ H ₉	89,4	138—139	C ₁₆ H ₂₁ N ₄ ClOS	8,80	9,06	9,60	10,06
изо-C ₄ H ₉	79,6	128—129	C ₁₆ H ₂₁ N ₄ ClOS	9,36	9,06	9,71	10,06

4-Хлор-6-гидразино-5-(п-алкоксибензил)пиримидины. Получены, аналогично предыдущему, из 0,012 моля дихлорпиримидина и 2 мл 80%-ного гидразингидрата в 20 мл этанола. Выход 4-хлор-6-гидразино-5-(п-метоксибензил)пиримидина 73,3%; т. пл. 147—148° (из абс. этанола). Найдено %: N 20,90; Cl 13,41. C₁₃H₁₃N₄ClO. Вычислено %:

N 21,17; Cl 13,40. Выход 4-хлор-6-гидразино-5-(*п*-этоксibenзил)пиримидина 75,40%; т. пл. 155—156° (из абс. этанола). Найдено %: N 19,80; Cl 12,94. C₁₃H₁₃N₄ClO. Вычислено %: N 20,10; Cl 12,73.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

2-Մեթիլմերկապտո-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)քլորպիրիմիդինների ՄՈՆՈԱՄԻՆԱ- ԵՎ ՄՈՆՈԶԻԴՐԱԶԻՆԱԱՍՏԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախկինում մենք ուսումնասիրել ենք ամինների հետ 2-մեթիլմերկապտո-4,6-դիքլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների ռեակցիան 170°-ում: Այդ պայմաններում քլորի 2 ատոմները տեղակալվում են ամինախմբերով:

Դրականության մեջ նկարագրված են դեպքեր, երբ ամինների կամ հիդրօքսիլամինի հետ 2-մերկապտո- կամ 2-մեթիլմերկապտո-4,6-դիօքսիպիրիմիդինների փոխազդման ժամանակ մերկապտո խումբը փոխարինվում է ամինախմբով: Երկրորդ դիրքում մեթիլմերկապտո խումբը պարունակող 4,6-դիքլորպիրիմիդինների և ամինների փոխազդման վերաբերյալ նման տվյալների չենք հանդիպել: Այս պատճառով հետաքրքիր էր ուսումնասիրել 5-տեղակալված-2-մեթիլմերկապտո-4,6-դիքլորպիրիմիդինների փոխազդումն ամինների և հիդրազինի հետ և միաժամանակ ստուգել քլորի միայն մեկ ատոմի տեղակալման հնարավորությունը, որը թույլ կտար ստանալ տարբեր ֆունկցիոնալ խմբերով մի շարք պիրիմիդիններ և ուսումնասիրել նրանց հակավիրուսային և հակառուցքային հատկությունները:

Այս նպատակով 2-մեթիլմերկապտո-4,6-դիքլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինները ավտոկլավում 120°-ում դիօքսանի միջավայրում ռեակցիայի մեջ ենք մտցրել երկրորդային ամինների հետ և ստացել համապատասխան 4-քլոր-6-տեղակալված ամինապիրիմիդիններ, ընդ որում 2-մեթիլմերկապտո խումբը մնացել է անփոփոխ: Նույն ռեակցիան ամոնիակի հետ կատարել ենք սպիրտի միջավայրում: 2-Մեթիլմերկապտո-4,6-դիքլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների և հիդրազին-հիդրատի փոխազդմամբ ստացել ենք 4-քլոր-6-հիդրազինաածանցյալներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, Арм. хим. ж., 22, 341 (1969).
2. С. Janton, D. Shugar, Biochem. Biophys. Res. Commun, 18, 617 (1965); [С. А., 62, 10432с (1965)]; F. E. King, T. J. King, J. Chem. Soc., 726 (1947).
3. Швейцарский патент, 354,426 (1962); [С. А., 58, 3443е (1963)].
4. Z. Buděštnsky, F. Roubinek, E. Svátek, Coll., 30, 3730 (1965).