ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIV, № 1, 1971

УДК 542.91+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XX. НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-(*п*-АЛЛИЛОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНЫ

М. А. КАЛДРИКЯН, Н. А. НЕРСЕСЯН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

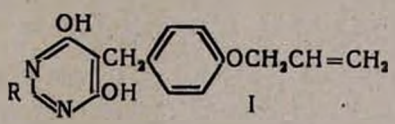
Поступило 26 III 1970

С целью изучения канцеролитических свойств циклизацией *п*-аллилоксибензилмалонового эфира с мочевиной, тиомочевиной и гидрохлоридом гуанидина получены пиримидины I (б, в, г). Взаимодействием диамида *п*-аллилоксибензилмалоновой кислоты с формамидом в присутствии этилата натрия синтезирован Iа. Нагревание I с хлорокисью фосфора приводит к соответствующим хлорпиримидинам II. Некоторые из них переведены в моноэтилениминопиримидины.

Библ. ссылок 4.

Предварительные исследования канцеролитических свойств ранее синтезированных производных пиримидина показали, что некоторые из них проявляют антибластическую активность в отношении сарком М—1, 180 и 45 [1].

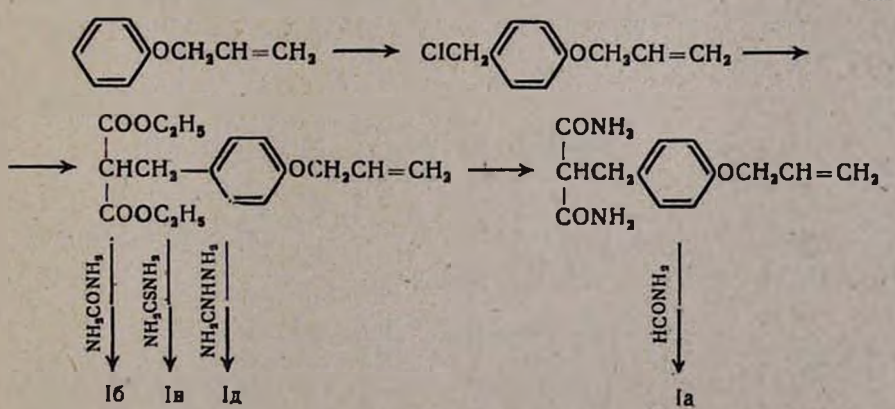
В данной работе приводится синтез ряда замещенных пиримидинов с общей формулой:



I

а, R=H; б, R=OH; в, R=SH; г, R=SCH_3; д, R=NH_2.

Синтез I проведен по следующей схеме:

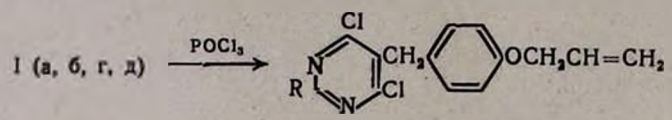


Небходимым исходным продуктом являлся аллилоксибензол, который получен по описанному в литературе способу [2]—взаимодействием фенола с бромистым аллилом в присутствии едкого натра в среде метанола. Реакция хлорметилирования аллилоксибензола проведена в условиях, описанных для пропоксибензола [3]—взаимодействием аллилоксибензола с хлористым водородом и формалином в среде бензола.

п-Аллилоксибензилмалоновый эфир синтезирован обычным способом из *п*-аллилоксибензилхлорида и малонового эфира. Циклизация последнего с мочевиной, тиомочевиной и гидрохлоридом гуанидина приводит к пиримидинам I (б, в, д). Iв действием йодистого метила в присутствии едкого кали переведен в метилмеркаптопроизводное Iг.

Синтез Iа осуществлен взаимодействием диамида *п*-аллилоксибензилмалоновой кислоты с формамидом в присутствии этилата натрия в среде абсолютного спирта (99,9%). Необходимый для этой реакции диамид *п*-аллилоксибензилмалоновой кислоты получен действием насыщенного метанольного раствора аммиака на *п*-аллилоксибензилмалоновый эфир с применением каталитических количеств метилата натрия.

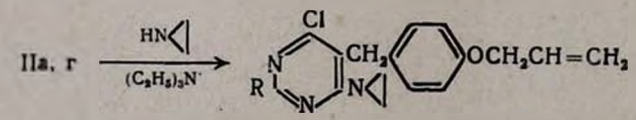
Нагревание I (а, б, г, д) со свежеперегнанной хлорокисью фосфора в присутствии пиридина (в случае а, г), диметиланилина (в случае б) или без акцептора хлористого водорода (д) приводит к получению 4,6-дихлор-, 2,4,6-трихлор-, 2-метилмеркапто-4,6-дихлор- и 2-амино-4,6-дихлор-5-(*п*-аллилоксибензил)пиримидинов II:



а, R=H; б. R=Cl; г. R=CH_3S; д. R=NH_2.

Они представляют собой кристаллические вещества, чистота и индивидуальность которых проверена хроматографированием в тонком слое окиси алюминия II активности в системе диэтиловый эфир—петролейный эфир (1:5).

Введением IIа и IIг в реакцию с этиленимином в присутствии триэтиламина в абсолютном бензоле синтезированы соответствующие моноэтилениминопроизводные:



Последние получаются в виде масел, кристаллизующихся при длительном стоянии в вакуум-эксикаторе.

Экспериментальная часть

п-Аллилоксибензилхлорид. В смесь 67 *г* (0,5 моля) аллилоксибензола, 100 *мл* соляной кислоты и 60 *мл* бензола при перемешивании и ох-

лаждении льдом до 0—2° пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Затем приливают 55 *г* (0,75 моля) предварительно охлажденного формалина, пропускают ток хлористого водорода еще 35—40 минут и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Отделяют водный слой от бензольного, последний 2—3 раза промывают ледяной водой и сушат безводным сернокислым натрием. После удаления бензола остаток перегоняют в вакууме. Выход 56 *г* (61,5%); т. кип. 127—128°/1 *мм*; d_4^{20} 1,1150; n_D^{20} 1,5461. По литературным данным [4], т. кип. 130—132°/9 *мм*; d_4^{20} 1,0763; n_D^{20} 1,5250.

п-Аллилоксибензилмалоновый эфир. К смеси 150 *мл* абсолютного спирта и 121,6 *г* (0,76 моля) малонового эфира при перемешивании прибавляют 8,7 *г* (0,38 *г-ат*) натрия. Смесь охлаждают до комнатной температуры и прикапывают 69,3 *г* (0,38 моля) *п*-аллилоксибензилхлорида. Нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. Отгоняют спирт, добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор сушат над безводным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 73,2 *г* (63,0%); т. кип. 196—198°/1 *мм*; d_4^{20} 1,0828; n_D^{20} 1,4958. MR_D найдено 82,62, вычислено 81,59. Найдено %: C 66,75; H 7,15. $C_{17}H_{22}O_3$. Вычислено %: C 66,64; H 7,23.

Диамид п-аллилоксибензилмалоновой кислоты. 15,3 *г* (0,05 моля) *п*-аллилоксибензилмалонового эфира в 70 *мл* насыщенного аммиачного раствора метанола прибавляют к раствору метилата натрия, приготовленного из 0,11 *г* (0,005 *г-ат*) натрия и 30 *мл* абсолютного метанола. Смесь оставляют при комнатной температуре 96 часов. Кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом и сушат на воздухе. Выход 8,8 *г* (71,0%); т. пл. 215—216°. Найдено %: C 62,59; H 6,49; N 11,00. $C_{13}H_{16}N_2O_3$. Вычислено %: C 62,89; H 6,49; N 11,28.

4,6-Диокси-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (Iа). Смесь 6,2 *г* (0,025 моля) диамида *п*-аллилоксибензилмалоновой кислоты, этилата натрия, приготовленного из 1,15 *г* (0,05 *г-ат*) натрия и 50 *мл* абсолютного этанола, и 2,5 *мл* свежеперегнанного формамида при перемешивании кипятят в течение 8—10 часов. Отгоняют спирт, остаток растворяют в 50 *мл* горячей воды. Отфильтровывают непрореагировавший диамид, фильтрат подкисляют 25—30 *мл* разбавленной (1:1) соляной кислоты (pH 2—3). После охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают ледяной водой и сушат. Выход 5,1 *г* (82,0%); т. пл. 223—225°. Найдено %: C 65,19; H 5,76; N 10,56. $C_{14}H_{14}N_2O_3$. Вычислено %: C 65,10; H 5,46; N 10,84.

2,4,6-Триокси-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (Iб). Смесь 7,6 *г* (0,025 моля) *п*-аллилоксибензилмалонового эфира, 1,5 *г* (0,025 моля) мочевины и этилата натрия, приготовленного из 0,6 *г* (0,025 *г-ат*) натрия и 30 *мл* абсолютного спирта, при перемешивании напревают на водяной бане в течение 6 часов. Отгоняют спирт, приливают 50 *мл* воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. После охлаждения кристаллы отфильтровы-

вают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 4,1 *г* (60,3%); т. пл. 178—180° (из метанола). Найдено %: C 61,75; H 5,31; N 10,31. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. Вычислено %: C 61,30; H 5,14; N 10,21.

2-Меркапто-4,6-диокси-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (Iв). Смесь этилата натрия, приготовленного из 1,5 *г* (0,065 *г-ат*) натрия и 50 *мл* абсолютного этанола, 7,6 *г* (0,025 моля) *п*-аллилоксибензилмалонового эфира, 3 *г* (0,04 моля) тиомочевины при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов. Отгоняют спирт, добавляют 70 *мл* воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. После охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 5,3 *г* (86,2%); т. пл. 142—143° (из этанола). Найдено %: N 9,85; S 10,72. $C_{14}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено %: N 9,64; S 11,04.

2-Метилмеркапто-4,6-диокси-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (Iг). 0,56 *г* (0,01 моля) едкого кали при нагревании растворяют в 50 *мл* метанола, добавляют 2,9 *г* (0,01 моля) 2-меркато-4,6-диокси-5-(*п*-аллилоксибензил)пиримидина. Затем прибавляют 2 *г* (0,014 моля) йодистого метила и нагревают на водяной бане в течение 1 часа. После добавления 50 *мл* воды выпадают кристаллы, которые отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,6 *г* (84,8%); т. пл. 233—234° (из метанола). Найдено %: N 9,06; S 10,87. $C_{15}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено %: N 9,20; S 10,53.

2-Амино-4,6-диокси-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (Iд). Смесь 7,6 *г* (0,05 моля) *п*-аллилоксибензилмалонового эфира, 2,3 *г* (0,05 моля) гидрохлорида гуанидина и этилата натрия [из 1,7 *г* (0,075 *г-ат*) натрия и 50 *мл* абсолютного спирта] при перемешивании нагревают в течение 8—10 часов. Отгоняют спирт, прибавляют 50 *мл* воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют уксусной кислотой. После охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 6,2 *г* (92,8%); т. пл. 241—243° (из уксусной кислоты). Найдено %: C 61,35; H 5,97; N 15,66. $C_{14}H_{15}N_3O_3$. Вычислено %: C 61,52; H 5,49; N 15,37.

4,6-Дихлор-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (IIа). Смесь 4,5 *г* (0,017 моля) Iа, 15,9 *мл* хлорокиси фосфора и 2,8 *мл* пиридина нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса. Остаток выливают в стакан со льдом, экстрагируют эфиром и высушивают сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток кристаллизуется. Выход 3,2 *г* (64,0%); т. пл. 62—63° (из абсолютного спирта); R_f 0,56. Найдено %: Cl 23,87; N 9,13. $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O$. Вычислено %: Cl 24,02; N 9,49.

2,4,6-Трихлор-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (IIб). Смесь 4,2 *г* (0,015 моля) Iб, 45,6 *мл* хлорокиси фосфора и 4,6 мл диметиланилина нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса, остаток выливают в стакан со льдом. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 4,4 *г* (89,8%); т. пл. 116—117° (из абсолютного эта-

нола); R_f 0,50. Найдено %: Cl 32,05; N 8,67. $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O$. Вычислено %: Cl 32,27; N 8,49.

2-Метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (IIг). Смесь 4,5 *г* (0,015 моля) Iг, 13 *мл* хлорокиси фосфора и 2,4 *мл* пиридина нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса, остаток выливают в стакан со льдом, экстрагируют хлороформом. После отгонки хлороформа, остаток при прибавлении абсолютного эфира кристаллизуется. Выход 4 *г* (79,1%); т. пл. 85—87° (из абсолютного этанола); R_f 0,49. Найдено %: Cl 20,56; N 8,43. $C_{15}H_{14}Cl_2N_2OS$. Вычислено %: Cl 20,78; N 8,20.

2-Амино-4,6-дихлор-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин (IIд). Смесь 4,1 *г* (0,015 моля) Iд и 11 *мл* хлорокиси фосфора кипятят в течение 6—8 часов. После отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток выливают в стакан со льдом. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 4,4 *г* (95,6%); т. пл. 145—147° (из уксусной кислоты). Найдено %: Cl 22,56; N 13,25. $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O$. Вычислено %: Cl 22,80; N 13,50.

2-Метилмеркапто-4-хлор-6-этиленимино-5-(аллилоксибензил)пиримидины. Смесь 1,7 *г* (0,005 моля) 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*п*-аллилоксибензил)пиримидина, 0,9 *мл* (0,015 моля) этиленимина, 2,4 *мл* триэтиламина и 25 *мл* абсолютного бензола оставляют при комнатной температуре в течение 15 часов. Отфильтровывают осадок и отгоняют бензол. Маслообразный остаток после высушивания в вакуум-эксикаторе кристаллизуется. Кристаллы промывают петролейным эфиром. Выход 1 *г* (62,5%); т. пл. 46—47°. Найдено: Cl 10,30; N 12,08. $C_{17}H_{18}NClOS$. Вычислено %: Cl 10,19; N 12,07.

4-Хлор-6-этиленимино-5-(п-аллилоксибензил)пиримидин. Получен аналогично предыдущему из 1,4 *г* (0,005 моля) 4,6-дихлор-5-(*п*-аллилоксибензил)пиримидина, 0,9 *мл* (0,015 моля) этиленимина, 24 *мл* триэтиламина и 25 *мл* абсолютного бензола. Выход 0,9 *г* (60,0%); т. пл. 64—65°. Найдено %: Cl 11,52; N 13,65. $C_{16}H_{16}ClN_3O$. Вычислено %: Cl 11,75; N 13,91.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XX. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-(պ-ԱԼԼԻԼՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Ն. Ա. ՆԵՐՍԵՍՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ներկա աշխատանքը նվիրված է 2,4,6-դիրքերում տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող 5-(պ-ալլիլօքսիբենզիլ)պիրիմիդինների սինթեզին։ Այդ նպատակով պ-ալլիլօքսիբենզիմալոնաթթվի էսթերը միզանյութի, թիոմիզա-

Նյութի և գուանիդինի հիդրոքլորիդի հետ ցիկլիզացիայի ենթարկելով սինթեզված են համապատասխան 2-տեղակալված (OH, SH, NH_2) 4,6-դիօքսի-5-(պ-ալլիլօքսիբենզիլ)պիրիմիդիններ (I)։ պ-Ալլիլօքսիբենզիլմալոնաթթվի դիամիդի և ֆորմամիդի փոխազդմամբ ստացված է 4,6,դիօքսի-5- պ-ալլիլօքսիբենզիլ) պիրիմիդին։ I-ը ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ տաքացնելով փոխարկված են 4,6-դիքլորպիրիմիդինների II։ Նրանցից մի քանիսն օգտագործված են մոնոէթիլենիմինապիրիմիդինների սինթեզում։

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); *А. А. Ароян, М. С. Крамер*, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967); *А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян*, Арм. хим. ж., 21, 868 (1968); *А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян*, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); *Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян*, Биол. ж. Армении, 22, 21 (1969).
2. *А. А. Ароян*, Науч. тр. ЕГУ (хим. серия), 44, 58 (1954).
3. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Науч. тр. ЕГУ (хим. серия), 36, 21 (1952); *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян*, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 13, 275 (1960).
4. *А. А. Ароян*, Науч. тр. ЕГУ (хим. серия), 44, 55 (1954).