

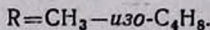
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

А. А. АРОЯН и М. С. КРАМЕР

Поступило 15 VII 1970

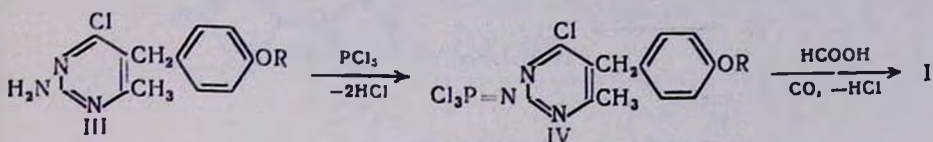
Табл. 2, библ. ссылок 3.

Диэтиленимиды 4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидил-2-амидофосфорных кислот II синтезированы действием этиленимина на дихлорангитриды пиримидил-2-амидофосфорных кислот (I) в присутствии триэтиламина по схеме:



Дихлорантгидриды I, полученные взаимодействием 2-амино-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов с хлорокисью фосфора при 120—130°, не удалось закристаллизовать, поэтому они были введены в реакцию с этиленимином после промывания сухим эфиром.

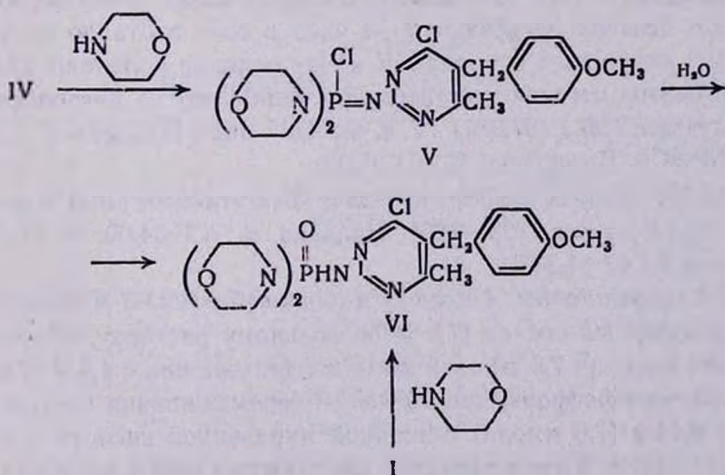
Для получения дихлорангидридов нами был выбран иной путь, позволяющий выделить последние в чистом виде и охарактеризовать их. Для этого 2-аминопиридины III были подвергнуты фосфорилированию пятихлористым фосфором в кипящем бензоле с последующим формолизом промежуточных продуктов безводной муравьиной кислоты до I.



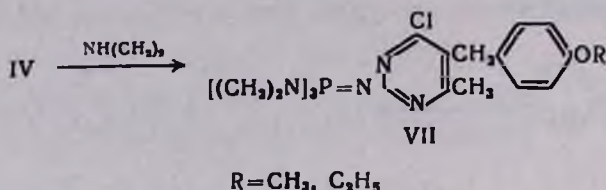
Дихлорангидриды получают с выходами, близкими к количественным, и представляют собой светло-коричневые кристаллы, при стоянии на воздухе постепенно выделяющие хлористый водород.

Кропачевой и Сазоновым [2] показано, что реакция 2-аминопиридинов с различными заместителями в 4,5 и 4,6 положениях пиридинового цикла с пятихлористым фосфором протекает по схеме, предложенной Кирсановым [3], причем в зависимости от основности исходного амина образуются трихлорфосфазопиридины ($\text{pK}_a < 3,6$) или их гидрохлориды ($\text{pK}_a > 3,6$). Трихлорфосфазосоединения — неустойчивые соединения, не выделяющиеся в чистом виде; строение их доказывалось косвенным путем.

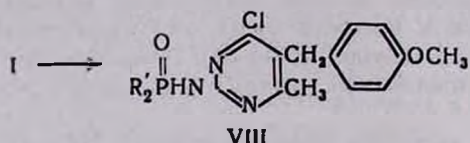
Нам удалось выделить продукт реакции III с пятихлористым фосфором и по аналогии с вышеприведенными работами предположить, что они имеют структуру трихлорфосфазосоединений IV. Последние кристаллизуются из петролейного эфира и легко гидролизуются на воздухе. Образование IV доказывалось формолизом продуктов фосфорилирования в дихлорангидриды I. Кроме того, для подтверждения структуры IV было проведено взаимодействие последнего с морфолином, в результате чего легко образуется диморфолидохлорофосфазопиридин V, строение которого подтверждено гидролизом в соответствующий диморфолид пиридил-2-амидофосфорной кислоты VI, полученный встречным синтезом из дихлорангидрида I.



Действие 3-кратного количества этиленимина в присутствии триэтил-амина на 2-трихлорфосфазопиримидины IV приводит к получению 2-триэтиленимидофосфазо-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов (VII).



Нуклеофильным замещением атомов хлора у фосфора в дихлорангидридах I при действии диэтиламина, бис-(β-хлорэтил) амина и абсолютного метанола были синтезированы диэтиламино-, бис-(β-хлорэтил)амино- и диметоксипроизводные I.



Соединения VIII кристаллизуются лишь после тщательного промывания петролейным эфиром и высушивания в вакуум-эксикаторе, легко гидролизуются на воздухе.

Экспериментальная часть

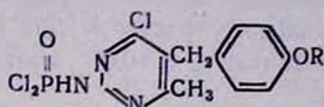
2-Трихлорфосфазо-4-хлор-5-(*n*-метоксibenзил)-6-метилпиримидин (IV). Смесь 2 г (7,6 ммоль) 2-амино-4-хлор-5-(*n*-метоксibenзил)-6-метилпиримидина и 1,6 г (7,6 ммоль) пятихлористого фосфора в 30 мл абсолютного бензола нагревают 2—3 часа в токе азота до прекращения выделения хлористого водорода. К концу реакции получают прозрачный раствор, бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из петролейного эфира и получают 2,95 г (97,9%) IV, т. пл. 111—112°. Найдено %: Cl 35,06%. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{POCl}_4$. Вычислено %: Cl 35,53.

Выход 2-трихлорфосфазо-4-хлор-5-(*n*-этоксibenзил)-6-метилпиримидина 93,3%, т. пл. 125—126°. Найдено %: Cl 34,00. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{POCl}_4$. Вычислено %: Cl 34,33%.

Дихлорангидриды 4-хлор-5-(*n*-алкоксibenзил)-6-метилпиримидил-2-амидофосфорных кислот (I). К бензольному раствору, полученному в результате реакции 7,6 ммоль 2-аминопиримидинов с 1,6 г (7,6 ммоль) пятихлористого фосфора, при 10—15° и перемешивании постепенно прибавляют 0,44 г (7,6 ммоль) безводной муравьиной кислоты в 10 мл абсолютного эфира. Перемешивание продолжают еще 2 часа при комнатной температуре и оставляют стоять до следующего дня. Затем отго-

няют в вакууме бензол, остаток промывают петролевым эфиром и получают I (табл. 1).

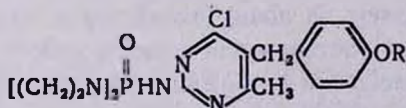
Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %	
				Cl	
				найдено	вычислено
CH ₃	98,5	80—81	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ PO ₂ Cl ₃	27,64	27,94
C ₂ H ₅	93,6	134—135	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ PO ₂ Cl ₃	26,70	26,95
C ₃ H ₇	84,5	115—116	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ PO ₂ Cl ₃	26,28	26,02
и ₃ о-C ₃ H ₇	95,2	105—106	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ PO ₂ Cl ₃	26,39	26,02
C ₄ H ₉	92,0	129—130	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ PO ₂ Cl ₃	25,14	25,16
и ₃ о-C ₄ H ₉	97,5	99—100	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ PO ₂ Cl ₃	25,50	25,16

Диэтиленимиды 4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-2-амидофосфорных кислот (II). А. К раствору 0,43 г (0,01 моля) этиленимина и 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина в 100 мл абсолютного бензола при 5—10° и перемешивании прибавляют 0,005 моля дихлорангидрида I. Затем смесь перемешивают 30 минут при той же температуре, 3 часа при 20° и оставляют до следующего дня. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, хорошо промывают бензолом, маточные растворы объединяют, упаривают и остаток кристаллизуют из петролевого эфира (табл. 2).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	73,5	142—143	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ PO ₂ Cl	17,76	17,78	9,30	9,00
C ₂ H ₅	90,0	161—163	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ PO ₂ Cl	16,99	17,17	9,09	8,09
C ₃ H ₇	95,0	122—123	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ PO ₂ Cl	16,42	16,60	8,71	8,40
и ₃ о-C ₃ H ₇	75,6	139—140	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ PO ₂ Cl	16,29	16,60	8,11	8,40
C ₄ H ₉	70,4	144—145	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ PO ₂ Cl	15,70	16,06	7,88	8,13
и ₃ о-C ₄ H ₉	96,3	93—95	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ PO ₂ Cl	16,34	16,06	8,30	8,13

Б. Смесь 0,01 моля 2-аминопиримидина III и 8—9 мл хлорокиси фосфора нагревают 5—6 часов при 120—130°. Избыток хлорокиси фосфора тщательно отгоняют под уменьшенным давлением, а маслянистый остаток промывают абсолютным эфиром и растворяют в 50 мл абсолютного бензола. К бензольному раствору при перемешивании и охлаждении до 8—10° прибавляют 2 г (0,05 моля) этиленмина и 5 г (0,05 моля) триэтиламина.

Дальнейшее проведение реакции и обработка аналогичны способу А. Проба смешения с образцом, полученным по способу А, не показывает депрессии температуры плавления (табл. 2).

2-Диморфолдохлорфосфазо-4-хлор-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиримидин (V). К раствору 2-трихлорфосфазопиримидина, полученному из 1,5 г (5,5 ммоль) 2-аминопиримидина III ($R=CH_3$) и 1,15 г (5,5 ммоль) пятихлористого фосфора в 60 мл абсолютного бензола, прибавляют в токе азота 1,9 г (22 ммоль) морфолина в 20 мл бензола при 8—10°. Реакционную смесь перемешивают полчаса при охлаждении, 3 часа при комнатной температуре и оставляют на ночь. Гидрохлорид морфолина отфильтровывают, промывают бензолом, последний отгоняют, а остаток кристаллизуют из петролейного эфира, высушивают в вакуум-эксикаторе и получают 2 г (83,8%) V, т. пл. 124—125. Найдено %: N 16,15; Cl 16,23. $C_{17}H_{20}N_4PO_2Cl_2$. Вычислено %: N 16,35; Cl 16,55.

Диморфолд 4-хлор-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиримидил-2-амидофосфорной кислоты (VI). А. Раствор 11 г (2,3 ммоль) V в 30 мл 96%-ного этанола кипятят полчаса, охлаждают, спирт отгоняют. Остаток кристаллизуется после сушки в вакуум-эксикаторе.

Б. К раствору 0,88 г (10,4 ммоль) морфолина в 50 мл абсолютного бензола при 8—10° и перемешивании прибавляют 1 г (2,6 ммоль) дихлорангидрида 5-(*n*-метоксибензил)пиримидил-2-амидофосфорной кислоты. Затем реакционную смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре и оставляют на ночь. Гидрохлорид морфолина отфильтровывают; после отгонки растворителя остаток кристаллизуется в вакуум-эксикаторе. Проба смешения с образцом, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

Выход VI 0,1 г (66,6%), т. пл. 98—99°. Найдено %: N 12,56; Cl 6,40. $C_{21}H_{23}N_5O_4Cl$. Вычислено %: N 12,11; Cl 6,13.

2-Триэтиленидифосфазо-4-хлор-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиримидин (VII). К бензольному раствору IV, полученному из 3 г (0,011 моля) III ($R=CH_3$) и 2,3 г (0,011 моля) пятихлористого фосфора, при 8—10° и перемешивании прибавляют 1,68 г (0,033 моля) этиленмина и 3,3 г (0,033 моля) триэтиламина в 30 мл абсолютного бензола. После этого реакционную массу перемешивают 2 часа при 20°, гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, бензол отгоняют, а остаток промывают петролевым эфиром и получают 3 г (63,8%) VII, т. пл. 187—188° (с разл.). Найдено %: N 20,30; Cl 8,08. $C_{19}H_{24}N_4POCl$. Вычислено %: N 20,06; Cl 8,46.

2-Триэтиленимидофосфазо-4-хлор-5-(*p*-этоксibenзил)-6-метилпириимидин, получен аналогично из 2 г (7,2 ммоль) III ($R=CH_3$). Выход 3 г (96,2%), т. пл. 230—231° (с разлож.). Найдено %: N 18,90; Cl 7,84. $C_{20}H_{26}N_6POCl$. Вычислено %: N 19,41, Cl 8,19.

Ди-(диэтиламид)-4-хлор-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпириимидил-2-амидофосфорной кислоты (VIIIa) получают аналогично соединению VI по способу Б из 1,5 г (3,9 ммоль) дихлорангидрида I ($R=CH_3$), 1,14 г (15,6 ммоль) диэтиламина в 50 мл абсолютного бензола. Выход VIIIa 1 г (58,8%), т. пл. 97—98°. Найдено %: N 15,00; Cl 7,60. $C_{21}H_{33}N_5PO_2Cl$. Вычислено %: N 15,42; Cl 7,81.

Ди-(бис- β -хлорэтиламид)-4-хлор-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпириимидил-2-амидофосфорной кислоты (VIIIb) получают из 1,5 г (3,9 ммоль) I, 2,2 г (15,6 ммоль) бис- β -хлорэтиламина с выходом 1,5 г (65,2%), т. пл. 87—88°C. Найдено %: N 11,60; Cl 30,25. $C_{41}H_{59}N_5PO_2Cl_5$. Вычислено %: N 11,83; Cl 29,95.

2-Диметоксифосфониламино-4-хлор-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпириимидин (VIIIв). К 10—15 мл абсолютного метанола при охлаждении и перемешивании прибавляют 1 г (2,6 ммоль) III ($R=CH_3$), не допуская повышения температуры реакционной смеси до 10—15°. Затем оставляют смесь при комнатной температуре на 2—3 часа, метанол отгоняют, остаток кристаллизуют из петroleйного эфира и высушивают. Выход VIIIв 0,8 г (82,4%), т. пл. 103—104°. Найдено %: N 11,20%, Cl 9,76%. $C_{13}H_{19}N_3PO_4Cl$. Вычислено %: N 11,30, Cl 9,53.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

4-ՔԼՈՐ-5-(պ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-6-ՄԵԹՈՔՍԻԲԵՆԻԼ-2-ԱՄԻԴՈՖՈՍՖՈՐԱԿԱՆ ՔՔՐՈՆԵՐԻ ԴԻԷԹԻԼՆԵԻՄԻԴԻՆԵՐ

2. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ցույց է տրված, որ 2-ամինա-4-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինների և ֆոսֆորի պենտալքլորիդի փոխազդմամբ առաջանում են 2-տրիքլոր-ֆոսֆազոպիրիմիդիններ, որոնց կառուցվածքն ապացուցված է նրանց պիրիմիդիլ-2-ամիդաֆոսֆորական թթուների քլորանհիդրիդների և դիմորֆոլիդա-րիդֆոսֆազոպիրիմիդինի փոխարկելով: Վերջինիս հիդրոլիզով ստացված է պիրիմիդիլամիդաֆոսֆորական թթվի դիմորֆոլիդ: Էթիլենիմինի և 2-տրիքլոր-ֆոսֆազոպիրիմիդինների փոխազդմամբ սինթեզված են 2-տրիէթիլենիմիդաֆոսֆազո-4-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինը: Դիքլորանհիդրիդներից քլորի ատոմի նուկլեոֆիլ տեղակալմամբ ստացված են դիէթիլամինա-, րիս-(β -քլորէթիլ)ամինա- և դիմեթոքսիածանցյալներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. С. Крамер, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23, 268 (1970)
2. А. А. Кропачева, Н. В. Сазонов, ХГС 1985, 1987 372.
3. А. В. Курсанов, Изв. АН СССР, ОХН, 1952, 711; 1954, 646.