

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XVII. 2-АМИНО-4,6-ДИОКСИ-5-(*n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНЫ И НЕКОТОРЫЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

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

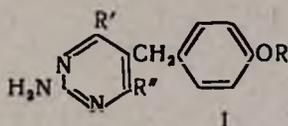
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 27 XI 1969

Синтезированы 2-амино-4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины, переведенные в дихлорпроизводные действием хлорокиси фосфора. Введением последних в реакцию с этилатом натрия, гидратом гидразина и этиленимином получены соответствующие монозокси-, моногидразино- и моноэтилениминопиримидины.

Рис. 1, табл. 4, библиографические ссылки 4.

В предыдущих сообщениях описаны синтез и некоторые превращения 4,6-дихлор- и 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов с целью изучения их биологических свойств [1]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и посвящена синтезу 2-амино-4,6-замещенных-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов с общей формулой:



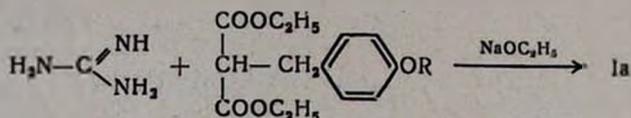
а. $R' = R'' = OH$; б. $R' = R'' = Cl$; в. $R' = Cl$, $R'' = OC_2H_5$; г. $R' = Cl$, $R'' = NHNH_2$;

д. $R' = Cl$, $R'' = N \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$. $R = CH_3 \dots \text{изо-C}_4H_9$

Согласно литературным данным [2], 2,4-диаминопиримидины и конденсированные системы, содержащие 2,4-аминопиримидиновое кольцо, являются антагонистами фолиевой кислоты в некоторых биологических системах, а также обладают рядом интересных биологических свойств. Так, исследование большой группы 2,4,5-аминопиримидинов, синтезированных О'Брином с сотрудниками, показало проявление противолейкемической активности, которая снижается введением заместителей в аминогруппы в положениях 2 и 4. 2,4-Диамино-5-(*n*-хлорфенил)-6-этилпиримидин (пириметамин, даралприм) применяется как антималярийный препарат [3].

Эти данные побудили нас синтезировать соединения I, в которых присутствие аминогруппы во втором положении дает также возможность перейти к соединениям типа сульфамидных препаратов и к аналогам активного противомолочкового агента фосфазина — диэтиленимида пиримидин-2-фосфорной кислоты [4].

Исходными веществами для синтеза Ia служили гидрохлорид гуанидина и *n*-алкоксибензилмалоновые эфиры, взаимодействием которых в присутствии трех эквивалентов этилата натрия с 86—91% выходами синтезированы 2-амино-4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины:



Важное значение имеют качество абсолютного спирта (спирт должен быть не менее 99,9%) и количество этилата натрия. Проведение реакции с двумя эквивалентами этилата натрия снижает выход 2-аминопиримидинов до 8—10%. 2-Амино-4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины представляют собой белые мелкокристаллические вещества с высокими температурами плавления, не растворимые в органических растворителях.

Кипячение Ia в 10-кратном избытке хлорокиси фосфора приводит к замене оксигрупп на хлор. На примере 2-амино-4,6-диокси-5-(*n*-метоксибензил)пиримидина выяснилось, что при нагревании в течение 4—5 часов заменяется одна гидроксильная группа. Наличие OH-группы в продукте реакции подтверждено данными ИК спектра*. В области 3000—3600 см^{-1} имеются три пика, соответствующие группам OH и NH_2 (рис.).

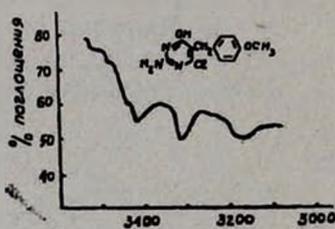
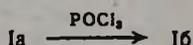


Рис.

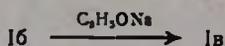
2-Амино-4-окси-6-хлор-5-(*n*-метоксибензил)пиримидин дополнительным нагреванием с хлорокисью фосфора переведен в соответствующий 4,6-дихлорпиримидин. Увеличение продолжительности нагрева до 10—12 часов приводит к синтезу соединений Ib.



Изучены некоторые превращения 2-амино-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов, а именно, взаимодействие с этилатом натрия, гидратом гуанидина и этиленимином.

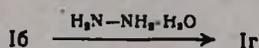
При нагревании Ib с одним эквивалентом этилата натрия один атом хлора замещается эпоксиольной группой:

* ИК спектр снят на приборе UR-10 в виде суспензии в вазелиновом масле в лаборатории спектрального анализа Хажакяном.



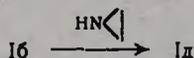
В отличие от 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пири-
мидинов [1], в замещенных пиридинах I6 с применением двух эквива-
лентов этилата натрия и даже нагреванием в автоклаве при 140—150°
не удается заменить два атома хлора. По-видимому, присутствие в 2-по-
ложении аминогруппы понижает подвижность хлора в 4,6-положениях.
2-Амино-4-этокси-6-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пириидины, в основном,
кристаллические вещества, перегоняющиеся в вакууме с разложением.

Взаимодействием I6 с 80%-ным гидратом гидразина в среде этано-
ла получены 2-амино-4-гидразино-6-хлор-5-замещенные пириидины:



По сравнению с 2-метилмеркапто-4-гидразино-6-хлор-5-(*n*-алкокси-
бензил)пириидинами, выходы соединений Iг низкие (40—60%). По-
следние—желтовато-коричневые кристаллы с высокими температурами
плавления, не растворимые в органических растворителях.

Введение I6 в реакцию с этиленимином в присутствии триэтилами-
на в среде диоксана при комнатной температуре в течение 8—9 часов
приводит к замене одного атома хлора этилениминогруппой.



Некоторые этилениминопроизводные ($R=C_3H_7, \dots$ *изо*- C_4H_9) полу-
чаются в виде густых масел, не закристаллизовывающихся и при пере-
гонке в вакууме разлагающихся. В отличие от них, соединения Id
($R=CH_3, C_2H_5$) представляют собой коричневые гипроскопические кри-
сталлы, растворимые в диоксане.

Экспериментальная часть

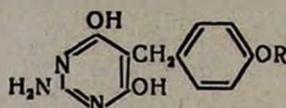
2-Амино-4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пириидины (Iа). Смесь
этилата натрия [приготовленного из 3,45 г (0,15 г-ат) натрия и 100 мл
абсолютного спирта], 0,05 моля *n*-алкоксибензилмалонового эфира и
4,7 г (0,05 моля) гидрхлорида гуанидина, при перемешивании нагре-
вают на водяной бане в течение 10—12 часов. Затем прибавляют 150 мл
воды и подкисляют уксусной кислотой (рН 4—5). Образовавшийся оса-
док оставляют в холодильнике в течение 3—4 часов.

Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристалли-
зуют из уксусной кислоты (табл. 1).

2-Амино-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пириидины (Iб). Смесь
0,02 моля 2-амино-4,6-диокси-5-(*n*-алкоксибензил)пириидина и 18 мл
(0,2 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора кипятят в течение 10—
12 часов, отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйно-
го насоса, остаток выливают в стакан со льдом и оставляют в холодильна-
торе 4—5 часов. Кристаллы отфильтровывают, нагревают с 25 мл

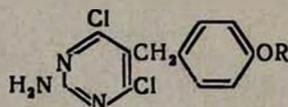
40%-ного водного аммиака в течение 2—3 минут, по охлаждении отсаживают, промывают водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 2).

Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	86,5	290—292	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	58,46	58,29	5,64	5,29	16,65	16,99
C ₂ H ₅	91,3	284—286	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	59,30	59,75	6,10	5,78	15,78	16,08
C ₃ H ₇	91,6	286—288	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	60,72	61,07	6,14	6,22	15,28	15,26
изо-C ₃ H ₇	90,8	234—236	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	60,68	66,07	6,31	6,22	14,89	15,26
C ₄ H ₉	93,4	289—290	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	62,29	62,26	6,99	6,61	14,82	14,48
изо-C ₄ H ₉	90,4	296—298	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	61,83	62,26	6,46	6,61	14,80	14,48

Таблица 2



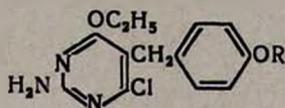
R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	88,8	180—182	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ Cl ₂ O	11,00	11,26	24,70	24,95
C ₂ H ₅	83,3	158—160	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ Cl ₂ O	13,82	14,09	23,56	23,78
C ₃ H ₇	84,6	170—172	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ Cl ₂ O	13,25	13,46	23,00	22,71
изо-C ₃ H ₇	81,5	182—183	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ Cl ₂ O	13,60	13,46	22,53	22,71
C ₄ H ₉	96,1	172—174	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ Cl ₂ O	12,93	12,88	21,80	21,73
изо-C ₄ H ₉	97,1	186—187	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ Cl ₂ O	12,54	12,88	21,49	21,73

2-Амино-4-хлор-6-окси-5-(*p*-метоксibenзил)пириимидин. Смесь 5 г (0,02 моля) 2-амино-4,6-диокси-5-(*p*-метоксibenзил)пириимидина и 18 мл (0,2 моля) свежеперегнанной хлоракиси фосфора кипятят в течение 4—5 часов. Обработка проводится аналогично предыдущему. Выход 4,1 г (78,8%), т. пл. 215—217°. Найдено %: N 15,89; Cl 13,36. C₁₂H₁₂N₃ClO₂. Вычислено %: N 15,81; Cl 13,34.

2-Амино-4-этокси-6-хлор-5-(*p*-алкоксibenзил)пириимидины (Iв). Смесь этилата натрия (приготовленного из 0,28 г (0,012 г-ат) натрия и

50 мл абсолютного спирта], 0,01 моля 2-амино-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина нагревают на водяной бане в течение 5—6 часов. Отфильтровывают осадок, отгоняют спирт, прибавляют 50 мл воды, экстрагируют большим количеством эфира, высушивают сульфатом натрия. После отгонки эфира образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		Cl	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	64,3	108—109	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ Cl	14,53	14,22	11,95	12,03
C ₂ H ₅	56,3	120—121	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ Cl	13,71	13,60	11,79	11,48
C ₃ H ₇ *	43,5	88—89	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ Cl	12,70	13,01	10,60	10,98
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	40,4	102—103	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ Cl	13,30	13,01	10,71	10,98
C ₄ H ₉ **	49,5	92—93	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ Cl	12,30	12,47	10,26	10,53
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	50,3	125—126	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ Cl	12,18	12,47	10,25	10,53

* Т. кип. 227—230°/1 мм.

** Т. кип. 240—242°/1 мм.

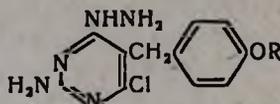
2-Амино-4-гидразино-6-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (1г).

К смеси 0,031 моля 2-амино-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина и 20 мл этанола прибавляют 6 мл 80%-ного гидрата гидразина. Реакционную смесь нагревают в течение 3 часов. Затем отфильтровывают кристаллы, промывают этанолом и высушивают. Очистку проводят кипячением в петролейном эфире (табл. 4).

2-Амино-4-этиленимино-6-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (1д).

Смесь 0,005 моля 2-амино-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина, 0,86 г (0,02 моля) этиленимида, 2 мл (0,02 моля) триэтиламина и 80 мл абсолютного диоксана оставляют стоять 8—9 часов при комнатной температуре. Отфильтровывают осадок, отгоняют диоксан, а оставшуюся маслообразную массу после многократного промывания петролейным эфиром высушивают в вакуум-эксикаторе в течение 150—160 часов. Выход 2-амино-4-этиленимино-6-хлор-5-(*n*-метоксибензил)пиримидина 92,9%, т. пл. 120—121°. Найдено %: N 18,74; Cl 12,64. C₁₄H₁₂ClN₄O. Вычислено %: N 18,92; Cl 12,32.

Выход 2-амино-4-этиленимино-6-хлор-5-(*n*-этоксibenзил)пиримидина 92,1%, т. пл. 90—91°. Найдено %: N 18,59; Cl 11,92. C₁₅H₁₄ClN₄O. Вычислено %: N 18,56; Cl 11,75.



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	50,1	218—220	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ ClO	24,71	25,03	12,47	12,68
C ₂ H ₅	55,4	200—202	C ₁₃ H ₁₆ N ₃ ClO	23,93	23,84	11,77	12,07
C ₃ H ₇	55,6	210—211	C ₁₄ H ₁₈ N ₃ ClO	22,90	22,75	11,79	11,51
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	54,6	198—199	C ₁₄ H ₁₈ N ₃ ClO	23,01	22,75	11,31	11,51
C ₄ H ₉	41,2	214—215	C ₁₅ H ₂₀ N ₃ ClO	21,99	21,76	10,80	11,01
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	60,3	212—213	C ₁₅ H ₂₀ N ₃ ClO	21,45	21,76	11,10	11,01

ՊԵՐԻՄԻՏԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԿՆԵՐ

XVII. 2-ԱՄԻՆԱ-4,6-ԴԻՕՔՍԻ-5-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻՔԵՆՉԻԼ) ՊԵՐԻՄԻՏԻՆԵՆԵՐ Լ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԿՐԻԿՅԱՆ Լ Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սինթեզված են 2-ամինա-4,6-դիօքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)պիրիմիդիններ, որոնք ֆոսֆորի օքսիբլորիդի հետ փոխազդմամբ վեր են ածված դիբլոր-ածանցյալների: Վերջիններից ստացված են մոնոէթօքսի-, մոնոհիդրազինա-և մոնտեթիլենիմինապիրիմիդիններ:

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, 401 (1969).
2. D. E. O'Brien, C. Wayne Noell, R. K. Robins, C. C. Cheng, J. Med. Chem., 9, 12 (1966); D. E. O'Brien, C. C. Cheng, J. Med. Chem., 9, 573 (1966); D. E. O'Brien L. P. Weinstock, C. C. Cheng, J. Med. Chem., 11, 387 (1968).
3. P. R. Russell, G. H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc., 73, 3763 (1951).
4. А. А. Кропачева, Н. В. Сазанов, ЖОХ, 32, 8796 (1962).