

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXXIV. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОВ

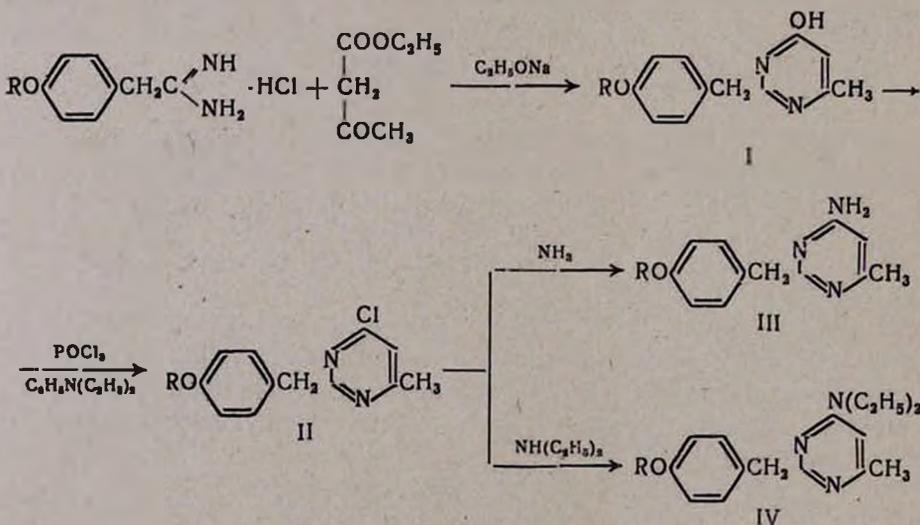
А. А. АРОЯН<sup>1</sup>, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, В. Э. ХАЧАТРЯН и  
 Р. Г. МИРЗОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 1 IV 1973

С целью изучения противоопухолевых свойств синтезирован ряд 2-(4'-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов, содержащих хлор-, окси- и аминогруппы в положении 4. Рис. 1, табл. 1, библи. ссылок 3.

Настоящая работа является продолжением исследований [1] по синтезу потенциальных антиметаболитов нуклеинового обмена среди производных пиримидина. Описывается ряд 4-замещенных 2-(4'-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов (I—IV), синтезированных по следующей схеме:



R=CH<sub>3</sub>...C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=OH, Cl, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

Реакцию амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты проводили в условиях, аналогичных конденсации вышеуказанных амидинов с малоновым эфиром [1].

Синтезированные 2-(4'-алкоксибензил)-4-окси-6-метилпириимидины—белые кристаллические вещества, не растворимые в бензоле, эфире, ацетоне. Их можно перекристаллизовывать из спирта. Чистота и индивидуальность их установлена ТСХ на микропластинке ( $\text{SiO}_2\text{-G}$ , эфир—метанол, 4:1, проявление парами йода).

Известно, что замещение гидроксильных групп оксипириимидинов хлором, действием хлорокиси фосфора может быть проведено быстрее и при более низких температурах в присутствии диметиланилина [2]. Попытка хлорирования 2-(4'-алкоксибензил)-4-окси-6-метилпириимидинов хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина оказалась безуспешной. Повышение температуры и увеличение продолжительности реакции не привело к желаемым результатам. Удовлетворительные результаты были достигнуты при использовании диэтиланилина вместо диметиланилина.

Все хлоропириимидины—белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления (их можно перегонять в вакууме); хорошо растворимы в эфире, бензоле, хлороформе. Их можно перекристаллизовывать из спирта. Хроматографированием в тонком слое  $\text{SiO}_2\text{-G}$  (система эфир-петролейный эфир, 1:1) выявлено одно пятно (табл.)

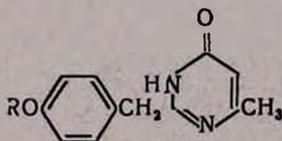
Нами изучено аминирование 2-(4'-алкоксибензил)-4-хлор-6-метилпириимидинов аммиаком и диэтиламином. Синтез 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-6-метилпириимидинов проводился взаимодействием соответствующих хлорпириимидинов с избытком метанольного раствора аммиака. Лучшие результаты—средний выход продуктов реакции 75%—получены при нагревании реакционной смеси в автоклаве при  $180^\circ$  в течение 7—8 час.

В аналогичных условиях синтезированы 2-(4'-алкоксибензил)-4-диэтиламино-6-метилпириимидины.

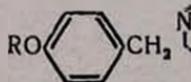
Чистота и индивидуальность полученных аминопириимидинов установлены ТСХ на микропластинке ( $\text{SiO}_2\text{-G}$ , метанол-вода, 4:1, проявление парами йода).

Строение соединений I, II и III вытекает из пути синтеза и подтверждается их ИК, ЯМР и масс-спектрами.

ИК спектры соединений I содержат в области двойных связей поглощение  $1600$  (колебание бензольного ядра),  $1660$  (ассоц.  $\text{C}=\text{O}$ ) [3],  $1580$  (пириимидиновое ядро),  $1030$  (алкоксильная группа),  $3350$  (валентные колебания оксигруппы),  $3170 \text{ см}^{-1}$  (иминогруппа). Исходя из этих данных, можно сделать заключение о том, что соединения I в кристаллическом виде находятся в двух таутомерных формах.



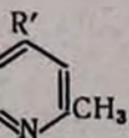
В спектрах соединений II бензольное кольцо характеризуется поглощением  $1605 \text{ см}^{-1}$  (колебание скелета). Интенсивность поглощения



R	R'	Т. пл., °C	Выход, %	R <sub>f</sub>	Молекулярная формула	найдено
CH <sub>3</sub>	OH	160—161	61,0	0,77	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	67,97
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	180—181	81,9	0,73	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68,92
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OH	145—146	76,5	0,75	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	69,93
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OH	155—256	78,5	0,82	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,01
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OH	147—148	80,5	0,85	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,31
CH <sub>3</sub>	Cl	78—79	56,0	0,40	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	63,02
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	75—76	62,3	0,46	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	64,20
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl	40—41	61,6	0,49	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	65,21
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> *	Cl	—	65,0	0,43	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	64,82
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl	60—61	40,0	0,48	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O	65,80
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	177—178	71,8	0,81	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	68,40
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	185—186	71,7	0,84	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	69,40
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	169—170	87,4	0,88	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	70,27
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	158—159	79,8	0,80	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	70,13
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	NH <sub>2</sub>	148—149	96,2	0,87	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	70,64

\* Т. кип. 182—183°/1 м.м.

Таблица



А н а л и з, %						
С	Н		N		Cl	
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
67,81	6,43	6,13	11,89	12,17	—	—
68,83	6,87	6,60	11,26	11,47	—	—
69,74	7,11	7,02	11,18	10,85	—	—
69,74	7,22	7,02	11,15	10,85	—	—
70,56	7,56	7,40	10,63	10,29	—	—
62,78	5,52	5,27	11,53	11,24	14,34	14,25
64,00	5,86	5,78	11,05	10,66	13,74	13,49
65,09	6,14	6,19	10,31	10,12	13,04	12,81
65,09	6,30	6,19	10,23	10,12	13,14	12,81
66,08	6,79	6,58	9,91	9,63	12,47	12,19
68,10	6,59	6,59	18,31	18,33	—	—
69,11	7,35	7,04	17,47	17,27	—	—
70,01	7,80	7,44	16,07	16,33	—	—
70,01	7,38	7,44	16,62	16,33	—	—
70,82	7,83	7,80	15,81	15,49	—	—

пиридинового ядра ( $1575 \text{ см}^{-1}$ ), как и следовало ожидать, здесь максимальна.

В соединениях III 3280 и 3100 (валентные колебания аминогруппы), 1665 (деформационные колебания аминогруппы), 1600 (бензольное ядро) и  $1585 \text{ см}^{-1}$  (пиридиновое кольцо).

Ароматические протоны (спиновая система  $A_2B_2$ ) соединений I и II образуют в спектрах ЯМР группу линий, напоминающую квартет АВ (6,7—7,2 м. д.). Метиленовые протоны в виде синглета проявляются в области 3,6—4,15 м. д.

Интересно, что в оксипиридинах синглет протона, находящегося в 5 положении пиридинового ядра (5,86—5,9 м. д.), смещен в сторону сильного поля, по сравнению с сигналом этого же протона в хлорпиридинах (6,82—7,00 м. д.). Это говорит о том, что электронная плотность в 5 положении в оксипиридинах по сравнению с соответствующими хлорпиридинами значительно повышена. Сигнал метильной группы находящейся в 6 положении пиридинового ядра дает синглет в области 2—2,5 м. д.

На рис. приведены масс-спектры соединений I, II и III ( $R = \text{CH}_3$ ).

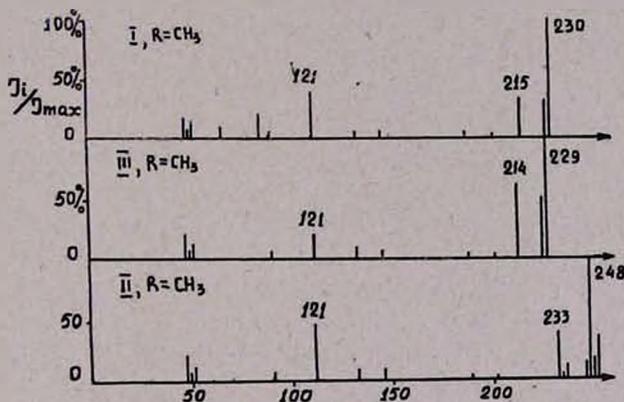


Рис. 1. Масс-спектры пиридинов I, III, II ( $R = \text{CH}_3$ ).

Как видно из этих спектров, самым интенсивным пиком для всех трех соединений является молекулярный ион, масса которого соответствует брутто-формуле данных соединений. Второй по интенсивности пик в спектрах имеет массу  $M-15$ , что соответствует потере метильной группы. Кроме того, во всех спектрах этих соединений имеется пик с  $m/e$  121 (третий по интенсивности), что указывает на наличие метоксибензильного радикала.

### Экспериментальная часть

ИК спектры соединений в виде суспензии в вазелиновом масле сняты на приборе UR-20, ЯМР спектры—на приборе «Вариан Т-60» с рабочей частотой 60 мГц. Спектры соединений I получены в стандартных условиях

(7% растворы в гексадегидроэтанол), а соединений II—в  $CCl_4$ . Внутренним эталоном служил (ГМДС). Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник.

2-(4'-Аллоксибензил)-4-окси-5-метилпиримидины (I). Смесь 0,1 моля гидрохлорида 4-аллоксифенилацетамида, 0,1 моля этилового эфира ацетоуксусной кислоты и этилата натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия и 100 мл абс. этанола, при перемешивании нагревают на водяной бане 6—8 час. Отгоняют 2/3 спирта, добавляют 100 мл воды и подкисляют конц. соляной кислотой до pH 5. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат при 100° (табл.).

2-(4'-Аллоксибензил)-4-хлор-6-метилпиримидины (II). Смесь 0,01 моля I, 6,12 г (0,04 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 3 мл диэтилаланина нагревают на водяной бане до полного растворения (около 1 часа). Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, добавляют ледяную воду, экстрагируют эфиром и сушат над безводным серноокислым натрием. После удаления эфира остаток закристаллизовывается (табл.).

2-(4'-Аллоксибензил)-4-амино-6-метилпиримидины (III). Стальной автоклав емкостью 100 мл загружают 0,01 моля II, 50 мл метанольного раствора аммиака (содержащего 0,025—0,03 моля аммиака) и нагревают при 180° около 6 час. После охлаждения кристаллы отсасывают, промывают водой, затем эфиром и сушат (табл.).

2-(4'-Метоксибензил)-4-диэтиламино-6-метилпиримидин. Смесь 2,5 г (0,01 моля) 2-(4-метоксибензил)-4-хлор-6-метилпиримидина, 1,46 г (0,02 моля) диэтиламина и 30 мл абс. метанола нагревают в стальном автоклаве при 180°. Отгоняют спирт досуха, к остатку добавляют воду, экстрагируют эфиром и высушивают безводным серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 2,0 г (70%). Т. кип. 185—186°/1 мм.  $n_D^{20}$  1,5656;  $d_4^{20}$  1,0699.  $R_f=0,68$ . Найдено %: С 71,44; Н 8,22; N 14,78.  $C_{17}H_{23}N_3O$ . Вычислено %: С 71,55; Н 8,12; N 14,72.

2-(4'-Этоксibenзил)-4-диэтиламино-6-метилпиримидин. Получен аналогично из 2,63 г (0,01) моля 2-(4-этоксibenзил)-4-хлор-6-метилпиримидина, 1,46 г (0,02 моля) диэтиламина и 30 мл абс. метанола. Выход 2,1 г (70%). Т. кип. 197—198°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5601;  $d_4^{20}$  1,0653.  $R_f=0,74$ . Найдено %: С 72,45; Н 8,64; N 14,30.  $C_{18}H_{25}N_3O$ . Вычислено %: С 72,21; Н 8,42; N 14,04.

#### ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՅՑԱԼՆԵՐ

XXXIV. ՄԻ ՔԱՆԻ 4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՅ 2-(4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-6-ՄԵԹԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԵՆՔԵԶ

**Է. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ**, Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ Ե Ռ. Գ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ

Աշխատանքը նվիրված է հակառուսցրային հատկություններն ունեցող նասիրելու նպատակով կատարված 4 դիրքում քլոր-, օքսի- և ամինախմբեր պարունակող մի շարք 2-(4-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինների սինթեզին:

Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների իչ, ՊՄՌ և մասս-սպեկտրները:

## PYRIMIDINE DERIVATIVES

## XXXIV. SOME 4-SUBSTITUTED 2-(4'-ALKOXYBENZYL)-6-METHYLPYRIMIDINES

H. A. HAROYAN, R. G. MELIK-OHANJANIAN,

B. E. KHACHATRIAN and R. G. MIRZOYAN

For the purpose of pharmacological studies 2-(4'-alkoxybenzyl)-6-methylpyrimidines have been synthesized having of chloro, hydroxy and amino groups in the 4th position.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).
2. G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd, A. Torham, J. Chem. Soc., 1943, 574.
3. Ю. Н. Шейнкер, Т. В. Гертицкая, Т. П. Сычева, ЖОХ, 31, 599 (1957).