

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

## XLIV. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 2-ФЕНИЛ-4-ОКСИ-5-(*n*-АЛКОКСИ-БЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН, М. С. КРАМЕР и А. Г. СААКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Маджояна  
 АН Армянской ССР

Поступило 3 XII 1974

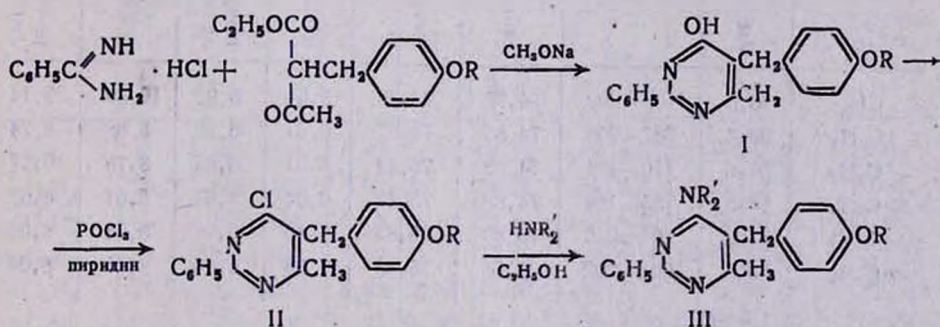
Взаимодействием *n*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с гидрохлоридом бензамидина в присутствии метилата натрия синтезированы 2-фенил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины, которые переведены в соответствующие 4-хлор- и 4-аминопиримидины.

Табл. 4, библиограф. ссылок 4.

В предыдущих работах описан синтез диэтиленимидов 2,6-диметил-5-(*n*-алкоксибензил)пириимидил-4-амидофосфорных кислот, из которых наиболее эффективными оказались соединения с *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> радикалами, угнетающие рост саркомы 45 и карциномы Уокера на 97—98% [1,2].

В продолжение исследований в этом направлении в настоящей работе осуществлен синтез 4-аминопиримидинов III, являющихся исходными для диэтиленимидопроизводных, отличающихся от ранее полученных наличием во втором положении фенильной группы.

III получены нами по схеме



R=CH<sub>3</sub>, ..., *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, NR'<sub>2</sub>=NH<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 1-пиперидил

*n*-Алкоксибензилацетоуксусные эфиры получены взаимодействием ацетоуксусного эфира с *n*-алкоксибензилхлоридами [3], гидрохлорид бензамидина—из бензонитрила по известной методике [4].

Реакция получения II первоначально осуществлялась нагреванием компонентов при температуре кипения хлорокиси фосфора. Однако выходы хлорпиримидинов II при этом не превышали 30—35%. Понижение температуры реакционной смеси до 70—80°, а также применение пиридина позволили повысить выход II до 70—85%.

При получении III варьированием условий реакции показано, что замещение аммиаком протекает труднее и в более жестких условиях (нагревание в автоклаве при 200° 14—15 час.), чем вторичными аминами (5—6 час. при 150—160°).

### Экспериментальная часть

Чистота синтезированных пиримидинов II и III проверена хроматографированием на силуфол в системе эфир-петролейный эфир, 1:2 и 2:1, соответственно (табл. 2 и 4).

**2-Фенил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (I).** К охлажденному раствору метилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,02 *г-ат*) натрия и 100 мл метанола, прибавляют последовательно 9,45 г (0,1 моля) гидрохлорида бензамидина и 0,1 моля *n*-алкоксибензил-ацетоуксусного эфира. Реакционную смесь нагревают при перемешивании на водяной бане 2—3 часа. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл воды и водный раствор при охлаждении подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 6—7. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, хорошо промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 1).

Таблица 1  
2-Фенил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины I

| R                                         | Выход, % | Т. пл., °C | А н а л и з, % |                |              |                |              |                |
|-------------------------------------------|----------|------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|                                           |          |            | С              |                | Н            |                | N            |                |
|                                           |          |            | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |
| CH <sub>3</sub>                           | 93,5     | 199—200    | 74,77          | 74,48          | 5,54         | 5,92           | 10,00        | 9,14           |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | 93,4     | 207—208    | 74,56          | 74,97          | 6,51         | 6,29           | 8,88         | 8,74           |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>             | 87,6     | 170—171    | 74,92          | 75,42          | 7,01         | 6,63           | 8,78         | 8,37           |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 88,5     | 185—186    | 74,88          | 75,42          | 6,94         | 6,63           | 8,61         | 8,37           |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>             | 83,2     | 204—205    | 75,89          | 75,83          | 7,40         | 6,94           | 8,04         | 8,04           |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 80,3     | 201—202    | 75,66          | 75,83          | 7,54         | 6,94           | 8,10         | 8,04           |

**2-Фенил-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (II).** К 30 г (0,02 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора прибавляют 1,58 г (0,02 моля) пиридина и 0,02 моля I. Смесь нагревают на водяной бане 10—12 час. После отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток выливают на мелко измельченный лед и экстрагируют эфиром. Соеди-



нейные эфирные экстракты осторожно нейтрализуют 30% раствором едкого натра, промывают несколько раз водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Таблица 2  
2-Фенил-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириидины II

| R                                         | Выход, % | Т. пл., °C | R <sub>f</sub> | %, Cl        |                |
|-------------------------------------------|----------|------------|----------------|--------------|----------------|
|                                           |          |            |                | найде-<br>но | вычис-<br>лено |
| CH <sub>3</sub>                           | 88,4     | 152—153    | 0,59           | 10,80        | 10,91          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | 87,8     | 94—95      | 0,77           | 10,94        | 10,46          |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>             | 71,6     | 99—100     | 0,67           | 10,13        | 10,04          |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 67,7     | 115—116    | 0,79           | 9,90         | 10,04          |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>             | 86,5     | 60—61      | 0,86           | 9,31         | 9,66           |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 83,7     | 70—71      | 0,71           | 9,44         | 9,66           |

2-Фенил-4-амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириидины (III). К 0,01 моля 2-фенил-4-амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириидина прибавляют 30 мл этанольного раствора аммиака (0,85 г, 0,04 моля). Смесь нагревают в автоклаве 14—15 час. при 200°. По окончании реакции этанол отгоняют, к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор промывают 5% раствором едкого натра, водой и высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток кристаллизуется (табл. 3). Перекристаллизация из этанола.

Таблица 3  
2-Фенил-4-замещенные амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириидины III

| R                                         | Выход, % | Т. пл., °C | R <sub>f</sub> | А н а л и з, % |                |              |                |              |                | Т. пл. гидрохлоридов, °C |
|-------------------------------------------|----------|------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------------------|
|                                           |          |            |                | C              |                | H            |                | N            |                |                          |
|                                           |          |            |                | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |                          |
| CH <sub>3</sub>                           | 91,6     | 147—148    | 0,63           | 74,44          | 74,72          | 6,59         | 6,27           | 13,38        | 13,76          | 82—83                    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | 76,2     | 160—162    | 0,61           | 74,70          | 75,20          | 6,25         | 6,62           | 13,34        | 13,15          | 70—71                    |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>             | 66,4     | 155—156    | 0,83           | 76,03          | 75,64          | 7,15         | 6,95           | 12,94        | 12,60          | 68—69                    |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 68,5     | 158—159    | 0,82           | 75,17          | 75,64          | 7,20         | 6,95           | 12,86        | 12,60          | 121—122                  |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>             | 77,2     | 126—127    | 0,81           | 75,89          | 76,05          | 7,50         | 7,25           | 12,61        | 12,09          | 143—144                  |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 77,3     | 153—154    | 0,73           | 76,53          | 76,05          | 7,65         | 7,25           | 12,44        | 12,09          | 79—80                    |

\* Система эфир—метанол (1:1).

2-Фенил-4-замещенные амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириидины (III). Смесь 0,01 моля 2-фенил-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-ме-

2-Фенил-4-амино-6-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины III

Таблица 4

| R                                 | NR <sub>2</sub> '                              | Выход, % | Т. кип.,<br>°C/1 мм | Т. пл.,<br>°C | R <sub>f</sub> | А н а л и з, % |                |              |                |              |                | Т. пл.<br>гидро-<br>хлорида,<br>°C |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|----------|---------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|------------------------------------|
|                                   |                                                |          |                     |               |                | C              |                | H            |                | N            |                |                                    |
|                                   |                                                |          |                     |               |                | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |                                    |
| CH <sub>3</sub>                   | N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 78,8     | 240—245             | —             | 0,65           | 77,24          | 77,18          | 7,18         | 7,53           | 11,86        | 11,62          | 89—90                              |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | •                                              | 75,4     | —                   | 89—90         | 0,71           | 78,00          | 77,48          | 7,92         | 7,78           | 10,94        | 11,19          | 101—102                            |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | •                                              | 60,8     | 260—263             | —             | 0,69           | 78,18          | 77,77          | 8,24         | 8,02           | 11,13        | 10,78          | —                                  |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | •                                              | 45,4     | 255—257             | —             | 0,74           | 78,11          | 77,77          | 8,40         | 8,02           | 11,06        | 10,78          | 159—160                            |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | •                                              | 75,2     | 275—276             | —             | 0,78           | 77,89          | 78,03          | 8,63         | 8,24           | 10,00        | 10,41          | —                                  |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | •                                              | 85,3     | —                   | 84—85         | 0,59           | 78,38          | 78,03          | 8,38         | 8,24           | 10,14        | 10,41          | 151—152                            |
| CH <sub>3</sub>                   | 1-пиперидин                                    | 68,6     | —                   | 111—112       | 0,67           | 74,77          | 74,48          | 6,94         | 7,28           | 11,31        | 10,26          | 131—132                            |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | •                                              | 61,7     | —                   | 116—117       | 0,78           | 74,56          | 74,97          | 7,70         | 7,54           | 11,12        | 10,84          | 102—103                            |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | •                                              | 77,2     | 258—260             | —             | 0,71           | 74,99          | 75,42          | 8,11         | 8,10           | 10,18        | 10,46          | 103—104                            |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | •                                              | 78,8     | 254—256             | —             | 0,73           | 75,69          | 75,42          | 7,97         | 8,10           | 10,22        | 10,46          | 126—127                            |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | •                                              | 91,1     | 270—272             | —             | 0,72           | 76,14          | 75,83          | 8,09         | 8,00           | 9,85         | 10,11          | 113—114                            |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | •                                              | 55,6     | 265—267             | —             | 0,68           | 75,45          | 75,83          | 8,01         | 8,00           | 10,06        | 10,11          | 114—115                            |

тилпиримидина и 0,03 моля вторичного амина в 30 мл этанола нагревают в автоклаве при 150—160° 5—6 час. После удаления растворителя к остатку прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор высушивают над сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме (табл. 4).

### ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XLIV. 2-Ֆենիլ-4-օքսի-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինի սինթեզ եւ մի քանի ռեակցիաներ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ և Ա. Գ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ

Սինթեզված են 2-ֆենիլ-4-օքսի-6-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդիններ՝ պ-ալկօքսիբենզիլացետաքսախաթթվի էսթերներից և բենզամիդինի հիդրոքլորիդից նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ: Նրանք ֆոսֆորի օքսիդիդիդով փոխարկվել են 4-քլորպիրիմիդինների: Ուսումնասիրված է վերջիններիս ռեակցիան ամինների հետ:

### PYRIMIDINE DERIVATIVES

XLIV. SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF 2-PHENYL-4-OXY-5-(*p*-ALKOXYBENZYL)-6-METHYLPYRIMIDINES

H. A. HAROYAN, M. S. KRAMER and A. G. SAHAKIAN

Synthesis of 2-phenyl-4-oxy-5-(*p*-alkoxybenzyl)-6-methylpyrimidines by the interaction of *p*-alkoxybenzyl acetoacetic ester with benzamidine hydrochloride in the presence of sodium methylate.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. С. Крамер, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23, 269 (1970).
2. Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Биол. ж. Армении, 26, 27 (1959).
3. Л. В. Гюльбудагян, Р. В. Карапетян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 12, 145 (1959).
4. А. В. Докс, Синтезы органических препаратов, Сб. 1, ИЛ, М., 1943, стр. 66.