

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

VIII СИНТЕЗ 2-(3'-ХЛОР-4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4,6-ДИОКСИ- И 4,6-ДИХЛОРПИРИМИДИНОВ

А. А. АРОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

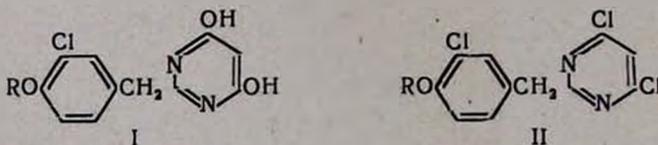
Поступило 27 XII 1968

Синтезирован ряд 4,6-диокси- и 4,6-дихлорпиримидинов, содержащих во втором положении 4-алкокси-3-хлорбензильные радикалы, а также некоторые промежуточные иминоэфиры и амидины.

Табл. 1, библи. ссылок 11.

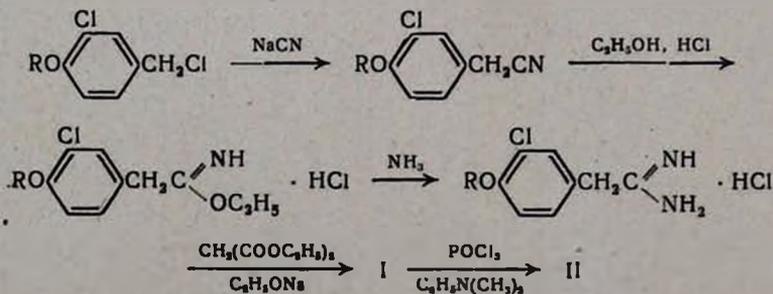
Ранее нами были описаны [1] производные пириимидина, содержащие в положении-2 пириимидинового ядра 4-алкоксибензильные радикалы, а в 4,5- и 6-положениях варьировались окси-, хлоро-, амино-, этиленимино- и азофенильные группы.

Поскольку предварительные исследования [2] полученных препаратов выявили активные соединения в отношении экспериментальных опухолей животных (саркома 45; М-1; 180), мы решили синтезировать производные пириимидина с общими формулами (I) и (II).



Биологическое исследование этих соединений дало бы возможность проследить за изменением активности этих соединений в результате введения атома хлора в положение-3 бензольного кольца.

Синтез вышеуказанных соединений осуществлялся по следующей схеме:

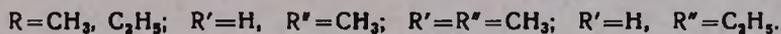
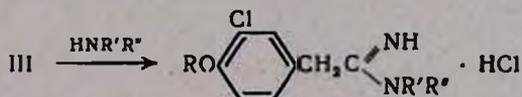


Взаимодействием 4-алкокси-3-хлорбензилхлоридов [3] с цианистым натрием синтезированы исходные нитрилы [4], которые превращены в гидрохлориды этиловых иминоэфиров 4-алкокси-3-хлорфенилуксусных кислот по общему методу синтеза иминоэфиров, разработанному Пиннером—пропусканием сухого хлористого водорода через смесь нитрила и абсолютного этанола [5]. Так как 4-алкокси-3-хлорбензилцианиды растворяются не полностью в эквимолекулярном количестве абсолютного этилового спирта, то выходы гидрохлоридов иминоэфиров получаются низкими, около 50—55%. Поэтому мы решили произвести небольшое изменение в методе Пиннера, т. е. найти смесь таких растворителей, в которой нитрилы растворились бы хорошо, а гидрохлориды осаждались бы полностью. Наилучший результат был получен при использовании смеси абсолютных бензола и эфира (1:2). Выходы при этом достигали 80—85%.

Гидрохлориды этиловых иминоэфиров 4-алкокси-3-хлорфенилуксусных кислот—кристаллические вещества, плохо растворяющиеся в обычных органических растворителях, хорошо—в воде.

Гидрохлориды 4-алкокси-3-хлорфенилацетамидинов, синтезированные взаимодействием гидрохлоридов иминоэфиров с аммиаком в среде абсолютного этанола с выходами 80—85%, представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления; хорошо растворимы в воде и спирте, плохо—в эфире и бензоле. Их можно перекристаллизовывать из абсолютного ацетона.

Взаимодействием гидрохлоридов иминоэфиров 4-алкокси-3-хлорфенилуксусных кислот с различными алифатическими аминами синтезирован ряд N-моно- и дизамещенных амидинов, представляющих определенный интерес для фармакологических испытаний [6].



Гидрохлориды моно- и дизамещенных амидинов—белые кристаллические вещества, за исключением гидрохлоридов N-метил- и N-этил-4-метокси-3-хлорфенилацетамидинов, которые получают в виде масел.

Взаимодействием гидрохлоридов 4-алкокси-3-хлорфенилацетамидинов с малоновым эфиром в присутствии этилата натрия с 80—85%-ными выходами синтезированы 2-(4'-алкокси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиридинны—светло-желтые кристаллические вещества, плохо растворяющиеся в воде и в обычных органических растворителях. Натриевые соли диоксипиридиннов хорошо растворяются в горячей воде.

Нагреванием 2-(4'-алкокси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиридиннов с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина синтезированы с 70—75%-ными выходами 2-(4'-алкокси-3'-хлорбензил)-4,6-дихлорпиридинны.

Экспериментальная часть

Гидрохлорид этилового иминоэфира 4-метокси-3-хлорфенилуксусной кислоты. К раствору 36,3 г (0,2 моля) 4-метокси-3-хлорбензилцианида в смеси 20 мл абсолютного бензола и 40 мл абсолютного эфира добавляют 9,2 г (0,2 моля) абсолютного этанола. Через смесь при охлаждении водой пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения, оставляют на день при комнатной температуре, затем к выпавшему осадку прибавляют 50 мл абсолютного ацетона и отфильтровывают. Кристаллы промывают абсолютным ацетоном и сушат. Выход 45 г (85,2%); т. пл. 118—119°. Найдено %: С 49,73; Н 5,92; Cl 26,55; N 5,25. $C_{11}H_{15}Cl_2NO_2$. Вычислено %: С 50,01; Н 5,72; Cl 26,84; N 5,30.

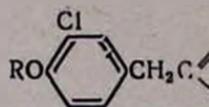
Гидрохлорид этилового иминоэфира 4-этокси-3-хлорфенилуксусной кислоты получен аналогичным образом из 39,1 г (0,2 моля) 4-этокси-3-хлорбензилцианида в смеси 20 мл абсолютного бензола, 40 мл абсолютного эфира и 9,2 г (0,2 моля) абсолютного этанола. Выход 48,1 г (86,4%); т. пл. 122—123°. Найдено %: С 51,74; Н 6,08; Cl 25,18; N 4,9. $C_{12}H_{17}Cl_2NO_2$. Вычислено %: С 51,81; Н 6,16; Cl 25,49; N 5,03.

Гидрохлориды 4-алкокси-3-хлорфенилацетамидинов. Смесь 0,1 моля гидрохлорида этилового иминоэфира 4-алкокси-3-хлорфенилуксусной кислоты и 100 мл этилового спирта насыщают аммиаком до полного растворения осадка (около 20 минут), отгоняют этиловый спирт досуха, добавляют 15 мл абсолютного ацетона и отфильтровывают полученные кристаллы (см. табл.).

Гидрохлориды N-метил-, N-этил- и N,N-диметиламидинов 4-алкокси-3-хлорфенилуксусных кислот получены аналогичным способом из 0,01 моля гидрохлорида этилового иминоэфира 4-алкокси-3-хлорфенилуксусной кислоты и соответствующего амина (метиламина, этиламина или диметиламина) в 10 мл абсолютного этанола (см. табл.).

2-(4'-Метокси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиримидин. Смесь 5,3 г (0,02 моля) гидрохлорида 4-метокси-3-хлорфенилацетамидина, 3,2 г (0,02 моля) малонового эфира и этилата натрия, приготовленного из 1,38 г (0,06 г-ат) натрия и 50 мл абсолютного этанола, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов, отгоняют 2/3 спирта, добавляют 100 мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. После охлаждения фильтруют, кристаллы промывают водой и сушат при 100°. Выход 4,8 г (90%); т. пл. 263—264°. Найдено %: С 53,82; Н 4,01; Cl 13,20; N 10,29. $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$. Вычислено %: С 54,03; Н 4,12; Cl 13,29; N 10,50.

2-(4'-Этокси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиримидин получен аналогично из 5,6 г (0,02 моля) гидрохлорида 4-этокси-3-хлорфенилацетамидина, 3,2 г (0,02 моля) малонового эфира и этилата натрия, приготовленного из 1,38 г (0,06 г-ат) натрия и 50 мл абсолютного этанола. Выход 4,2 г (74%); т. пл. 260—262°. Найдено %: С 55,03;



R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	С
					найдено
CH ₃	NH ₂	80,2	194—195	C ₉ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O	45,67
C ₂ H ₅	NH ₂	85,6	79—80	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	47,96
CH ₃	NHCH ₃	78,1	масло	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	48,30
C ₂ H ₅	NHCH ₃	77,2	175—176	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	50,45
CH ₃	NHC ₂ H ₅	77,8	масло	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	50,15
C ₂ H ₅	NHC ₂ H ₅	79,2	203—204	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	52,07
CH ₃	N(CH ₃) ₂	78,6	209—210	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	49,98
C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	75,7	187—188	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	51,42

Таблица

NH
· HCl
R'

А н а л и з, %						
	H		N		Cl	
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
45,97	4,71	5,14	11,97	11,91	29,87	30,16
48,20	5,50	5,66	11,30	11,24	28,11	28,46
48,20	5,44	5,66	11,44	11,24	27,87	28,46
50,20	6,14	6,12	10,32	10,64	27,04	26,94
50,20	6,27	6,12	10,53	10,64	27,02	26,94
51,99	6,35	6,54	10,24	10,10	25,33	25,58
50,20	6,52	6,12	10,96	10,64	26,68	26,94
51,99	6,37	6,54	9,69	10,10	25,83	25,58

H 4,95; Cl 13,01; N 10,25. $C_{13}H_{13}ClN_2O_3$. Вычислено %: C 55,61; H 4,66; Cl 12,63; N 9,98.

2-(4'-Метокси-3'-хлорбензил)-4,6-дихлорпиримидин. Смесь 2,67 г (0,01 моля) 2-(4'-метокси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиримидина, 15,3 г (0,1 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 3 мл диметиланилина нагревают на водяной бане до полного растворения диоксипиримидина (около часа), отгоняют избыток хлорокиси фосфора, добавляют ледяную воду, экстрагируют хлороформом и высушивают безводным серноокислым натрием. Закристаллизовавшийся после удаления хлороформа остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход 2,35 г (77,2%); т. пл. 81—82°. Найдено %: C 46,98; H 3,24; Cl 35,33; N 9,01. $C_{12}H_9Cl_2N_2O$. Вычислено %: C 47,49; H 2,98; Cl 35,04; N 9,23.

2-(4'-Этоккси-3'-хлорбензил)-4,6-дихлорпиримидин получен аналогично из 2,81 г (0,01 моля) 2-(4'-этоккси-3'-хлорбензил)-4,6-диоксипиримидина, 15,3 г (0,1 моля) хлорокиси фосфора и 3 мл диметиланилина. Выход 2,34 г (73,5%); т. пл. 101—102°. Найдено %: C 48,79; H 3,25; Cl 33,31; N 8,79. $C_{13}H_{11}Cl_2N_2O$. Вычислено %: C 49,17; H 3,46; Cl 33,49; N 8,82.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

VIII. 2-(3'-Քլոր-4'-Ալկոքսիբենզիլ)-4,6-Դիօքսի- և 4,6-Դիֆլոր-Պիրիմիդինների սինթեզ:

2. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕՂԱՆՋԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մինթեզված են 2-դիրքում 4-ալկոքսի-3-քլորբենզիլ ռադիկալներ պարունակող մի շարք 4,6-դիօքսի- և 4,6-դիքլորպիրիմիդիններ՝ նրանց հակառակը քային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

Իբրև ելանյութեր օգտագործված են 4-ալկոքսի-3-քլորբենզիլցիանիդները, որոնք Պիների ռեակցիայի միջոցով փոխարկված են նախ համապատասխան իմինաէսթերների, ապա ամիդինների: Մալոնաթթվական էսթերի հետ վերջիններիս փոխազդեցությամբ սինթեզված են 2-(4'-ալկոքսի-3'-քլորբենզիլ)-4,6-դիօքսիպիրիմիդիններ:

4,6-Դիքլորպիրիմիդինները ստացված են 4,6-դիօքսիպիրիմիդինների վրա դիմեթիլանիլինի ներկայությամբ ֆոսֆորի օքսիքլորիդ ազդելով:

Մինթեզված են նաև 4-ալկոքսի-3-քլորքայտաթթուների մի քանի փոխարկված ամիդիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян Арм. хим. ж., 21, 868 (1968); А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Л. В. Хажакян, Арм. хим. ж., 22, 245 (1969).
2. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 22, 57 (1969).
3. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. В. Лебяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).
4. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 14, 157 (1961).
5. А. Pinner, Ber., 16, 1654 (1882); 17, 178 (1884).
6. F. N. Fastler, Pharmacol. Rew., 14, 1, 37 (1962).