

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

ХV. НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 4,6-ДИХЛОР-2-МЕТИЛМЕРКАПТО-4,6-ДИХЛОР-И 2,4,6-ТРИОКСИ-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ

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

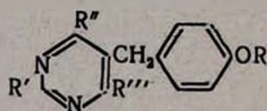
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 1 VIII 1969

Показано, что при комнатной температуре один атом хлора в 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинах замещается этиленимино группой. Нагревание 4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов с эквимольным количеством этилата натрия приводит к 4-хлор-6-этоксипиримидинам, а с двумя эквивалентами — к 4,6-диэтоксипроизводным. 2,4,6-Триокси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины кипячением с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина превращены в 2,4,6-трихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины.

Табл. 4, библи. ссылок 6.

Ранее были описаны синтез и некоторые превращения 4,6-дихлор- и 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов [1]. Продолжая исследования в этой области с целью выяснения влияния различных заместителей в положениях 2, 4, 6 на возможную физиологическую активность 5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов, мы синтезировали другие производные с общей формулой



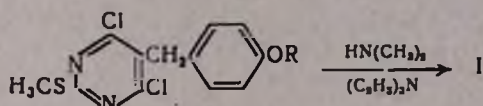
- | | | | | |
|-----|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| I | $R = CH_3 \dots \text{изо-C}_4H_9$; | $R' = CH_2S$; | $R'' = Cl$; | $R''' = N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$; |
| II | $R = CH_3, C_2H_5$; | $R' = H$; | $R'' = R''' = C_2H_5O$; | |
| III | $R = CH_3, C_2H_5$; | $R' = H$; | $R'' = Cl$; | $R''' = C_2H_5O$; |
| IV | $R = CH_3 \dots \text{изо-C}_4H_9$; | $R' = CH_2S$; | $R'' = R''' = C_2H_5O$; | |
| V | $R = CH_3 \dots \text{изо-C}_4H_9$; | $R' = CH_2S$; | $R'' = Cl$; | $R''' = C_2H_5O$; |
| VI | $R = CH_3 \dots \text{изо-C}_4H_9$; | $R' = R'' = R''' = Cl$; | | |

Известно, что этилениминные производные пиримидина, например этимидин-2-6-диэтиленимино-4-хлорпиримидин [2], представляют интерес как вещества, обладающие противоопухолевым действием.

Этилениминопроизводные пиримидина обычно получают при взаимодействии соответствующих хлорпиримидинов с этиленимином как в водном растворе в присутствии соды по методу Бестиян [3], так и в сухом бензоле, в присутствии триэтиламина. Для относительно малореакционноспособных атомов хлора иногда применяют также

N-этиленимином [4]. Температура реакционной смеси не должна превышать 30—45°, так как более высокие температуры приводят к полимеризации этиленимина или продукта реакции.

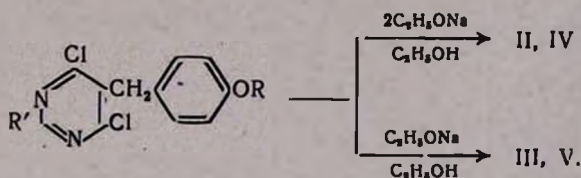
Для получения соединений I в качестве исходного вещества использованы ранее синтезированные 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксibenзил)пириимидины, при взаимодействии которых с этиленимином в сухом бензоле в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в течение 10—15 часов удалось заместить один атом хлора на этиленимино группу.



2-Метилмеркапто-4-хлор-6-этиленимино-5-(*n*-алкоксibenзил)пириимидины представляют собой слегка желтоватые кристаллические вещества, перекристаллизовывающиеся из петролейного эфира.

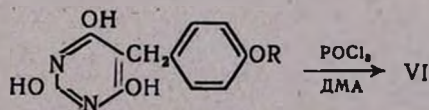
Определенный интерес представляют соединения II, III, IV, V, так как за последнее время часто встречаются работы, особенно в патентной литературе [5], относящиеся к синтезу и применению производных пириимидинов с алкокси заместителями в различных положениях как промежуточных продуктов при создании новых сульфамидных препаратов. Кроме того, наличие атома хлора в соединениях III, V позволяет перейти к различным полифункциональным производным пириимидина.

4,6-Диэтоксипириимидины II и IV получены нагреванием соответствующих дихлорпириимидинов с двумя эквивалентами этилата натрия в среде абсолютного этанола. Замещение атомов хлора на этоксильные группы протекает легко и практически завершается в течение 1,5—2 часов. Продукты реакции перегоняются в вакууме без разложения; соединение II при стоянии кристаллизуется.



Выяснилось, что взаимодействие дихлорпириимидинов с одним эквивалентом этилата натрия при комнатной температуре (30—35 часов) приводит к моноэтоксипроизводным III и V с 70—90% выходами. Такие же результаты получаются при непродолжительном (1 час) нагревании реакционной смеси. Этоксихлорпириимидины III, V перегоняются в вакууме без разложения и при стоянии кристаллизуются.

Исходя из сообщения [6] о противоопухолевой и антибактериальной активности 2,4,6-трихлор-5-замещенных пириимидинов, мы нашли целесообразным превратить ранее полученные 2,4,6-триокси-5-(*n*-алкоксibenзил)пириимидины в трихлорпроизводные



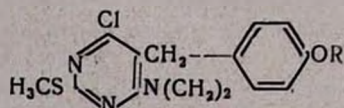
Замещение окси группы на хлор протекает легко при нагревании смеси триоксипиримидина, хлорокиси фосфора и диметиланилина.

Чистота и индивидуальность всех синтезированных соединений I—VI установлены данными элементарного анализа и хроматографированием в тонком слое окиси алюминия II активности.

Экспериментальная часть

2-Метилмеркапто-4-хлор-6-этиленимино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (I). Смесь 0,005 моля 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина, 0,9 мл (0,015 моля) этиленимиона, 2,4 мл триэтиламина и 25 мл сухого бензола оставляют при комнатной температуре на 10—15 часов, отфильтровывают осадок, отгоняют растворитель; масляобразный остаток после промывания абсолютным эфиром кристаллизуется. Кристаллы высушивают в вакуум-эксикаторе и перекристаллизовывают из петролейного эфира (табл. 1).

Таблица 1

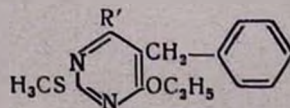


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _f *
				Cl		N		S		
				найденo	вычислено	найденo	вычислено	найденo	вычислено	
CH ₃	91,0	150—151	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ OS	11,28	11,01	12,80	13,07	9,68	9,96	0,45
C ₂ H ₅	92,0	155—156	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ OS	10,25	10,56	12,79	12,51	9,23	9,54	0,49
C ₃ H ₇	90,1	120—121	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ OS	10,49	10,13	11,74	12,01	9,41	9,16	0,46
цзо-C ₃ H ₇	72,2	130—131	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ OS	10,46	10,13	11,70	12,01	8,80	9,16	0,44
C ₄ H ₉	71,0	110—111	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ OS	9,99	9,74	11,46	11,54	8,93	8,80	0,50
цзо-C ₄ H ₉	85,4	128—129	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ OS	10,00	9,74	11,80	11,54	8,92	8,80	0,59

* Система диэтиловый эфир—петролейный эфир (6:1).

4,6-Диэтоксид-, 2-метилмеркапто-4,6-диэтоксид-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (II, IV). К этилату натрия (из 0,02 г-ат натрия и 50 мл абсолютного спирта) прибавляют 0,01 моля соответствующего 4,6-дихлорпиримидина. Смесь нагревают в течение 2 часов. Отфильтровывают осадок, отгоняют спирт, экстрагируют эфиром и высушивают безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира вещество перегоняют в вакууме (табл. 2,3).

4-Хлор-6-этоксид-, 2-метилмеркапто-4-хлор-6-этоксид-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (III, V). Смесь 0,01 моля 4,6-дихлорпиримидина и этилата натрия, приготовленного из 0,01 г-ат натрия и 50 мл абсолютного



R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула
CH ₃	OC ₂ H ₅	80,1	230—232/2	—	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	82,3	225—227/1	—	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ S
C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	85,0	236—237/1	—	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	89,1	227—228/2	—	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅	73,4	236—237/1	—	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ S
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅	74,2	235—236/1	—	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ S
CH ₃	Cl	77,1	225—226/1	64—65	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S
C ₂ H ₅	Cl	86,1	226—227/1	65—66	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S
C ₃ H ₇	Cl	85,0	233—235/1	72—73	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	Cl	74,6	200—202/1	62—63	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S
C ₄ H ₉	Cl	70,2	252—254/1	58—59	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	Cl	70,4	227—228/1	74—75	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S

* Система диэтиловый эфир—петролейный эфир (1:4).

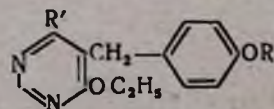
Таблица 2

OR

А н а л и з, ‰						R _i
N		S		Cl		
найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
8,40	8,13	9,63	9,31	—	—	0,58
7,88	7,81	9,05	8,94	—	—	0,73
7,77	7,52	8,95	8,60	—	—	0,50
7,60	7,52	8,96	8,60	—	—	0,61
7,62	7,25	8,52	8,29	—	—	0,68
6,94	7,25	8,33	8,29	—	—	0,78
8,92	8,62	10,15	9,84	11,05	10,92	0,62
8,00	8,30	9,82	9,46	10,16	10,47	0,66
8,12	7,93	8,77	9,08	10,28	10,06	0,80
7,60	7,93	8,74	9,08	9,76	10,06	0,70
7,50	7,63	9,04	8,74	10,02	9,67	0,69
7,51	7,63	9,00	8,74	10,00	9,67	0,67

Производные пиримидина

Таблица 3



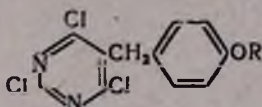
R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %								R _f *
						C		H		N		Cl		
						най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	
CH ₃	OC ₂ H ₅	93,0	195—196/1	45—46	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	66,34	66,64	6,67	6,99	10,06	9,72	—	—	0,40
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	80,3	196—197/1	50—51	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	67,96	67,62	7,60	7,33	9,57	9,26	—	—	0,48
CH ₃	Cl	92,1	192—193/1	42—43	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	—	—	—	—	9,67	10,05	12,40	12,73	0,36
C ₂ H ₅	Cl	79,4	176—178/1	46—47	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	—	—	—	—	9,88	9,56	12,37	12,11	0,52

* Система диэтиловый эфир—петroleumный эфир (1:4).

спирта, нагревают в течение 1,5 часа. Обработку производят аналогично предыдущему (табл. 2,3).

2,4,6-Трихлор-5-(п-алкоксибензил)пиридины (VI). Смесь 73 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора, 7,3 мл диметиланилина, 0,02 моля 2,4,6-триокси-5-(п-алкоксибензил)пиридина нагревают в течение 10—12 часов. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса. Остаток вливают в стакан со льдом, оставляют 10 часов в холодильнике. Отфильтровывают кристаллы, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %				R _f *
				Cl		N		
				най­дено	вы­чис­лено	най­дено	вы­чис­лено	
CH ₃	86,6	79—80	C ₁₂ H ₉ Cl ₃ N ₂ O	35,28	35,03	9,57	9,22	0,56
C ₂ H ₅	92,3	103—104	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O	33,32	33,48	9,12	8,80	0,61
C ₃ H ₇	94,0	72—73	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	31,99	32,07	8,56	8,44	0,68
нзо-C ₃ H ₇	80,9	64—65	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	32,36	32,07	8,19	8,44	0,65
C ₄ H ₉	89,1	69—70	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	30,50	30,77	8,08	8,10	0,67
нзо-C ₄ H ₉	89,2	70—71	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	31,07	30,77	8,33	8,10	0,68

* Система диэтиловый эфир—петролейный эфир (1:3).

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XV. 4,6-ԴԻՔԼՈՐ-, 2-ՄԵԹԻԼՄԵՐԿԱՊՏՈՆ-4,6-ԴԻՔԼՈՐ- և 2,4,6-ՏՐԻՕՔՍԻ-5-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

Մ. Շ. ԿԱԼԻՐԻԿՅԱՆ, Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Շ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Հաղորդումը նվիրված է 2,4,6-տեղակալված 5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների սինթեզին: Սպասվում էր, որ այն հնարավորություն կտա ստուգելու 2,4,6 դիրքերում տարբեր խմբերի ազդեցությունը վերոհիշյալ պիրիմիդինների ֆիզիոլոգիական ակտիվության վրա: Այդ նպատակով ուսումնասիրել ենք տրիէթիլամինի ներկայությամբ էթիլենիմինի հետ նախկինում սինթեզված 2-մեթիլմերկապտոն-4,6-դիքլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների փոխազդեցությունը: Ցույց ենք տվել, որ սենյակային ջերմաստիճանում 10-15 ժամվա ընթացքում քլորի ատոմներից միայն մեկն է տեղակալվում էթիլենիմին

խմբով: 2 համարժեք նատրիումի էթիլատի հետ 4,6-դիբրոմ-, 2-մեթիլմերկապտո-4,6-դիբրոմ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների 1,5-2 ժամ տաքացումը հանգեցնում է 4,6-դիէթոքսի-, իսկ մեկ համարժեք նատրիումի էթիլատի հետ՝ համապատասխան 4-բրոմ-6-էթոքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ) պիրիմիդինների սինթեզին: Վերջին ռեակցիան տեղի է ունենում նաև առանց տաքացման, սենյակային ջերմաստիճանում, 30-35 ժամվա ընթացքում:

Հիմնվելով 2,4,6-տրիբրոմ-5-տեղակալված պիրիմիդինների հակառուց-բային և հակաբակտերիալ ակտիվության մասին Գերշոնի և Պարմեգլանի հաղորդման վրա, 2,4,6-տրիոքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների վրա դիմեթիլանիլինի ներկայությամբ ֆոսֆորի օքսիբրոմիդով ազդելով սինթեզել ենք 2,4,6-տրիբրոմ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Ա. Արոյան, Մ. Ա. Կալդրիկյան, Ք. Գ. Մелик-Оганджянյан, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); Ա. Ա. Արոյան, Մ. Ա. Կալդրիկյան, Լ. Ա. Գրիգորյան, Арм. хим. ж., 22, 341, 401 (1969).
2. J. A. Hendry, R. F. Homer, J. Chem. Soc., 1952, 328; Справочник «Лекарственные средства, применяемые в онкологической практике, Изд. «Медицина», Москва, 1966, стр. 68.
3. L. Bestian, Lieb. Ann., 566, 210 (1950).
4. H. Gilman, N. N. Crounse, S. P. Massie, Jr., R. A. Benkser, S. M. Spatz, J. Am. Chem. Soc., 67, 2106 (1945).
5. Япон. пат. 220 ('65), 1963 [С. А., 62, 11826h, (1965)]; 12,903 ('67), 1964 [С. А., 68, 12988 (1968)]; Англ. пат. 975,812, 1964 [С. А., 62, 9151b (1965)].
6. H. Gershon, R. Parmegiani, R. D'Ascoli, J. Med. Chem., 10, 113 (1967).