

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XVIII. 2-ОКСИМЕТИЛ-4-ОКСИ-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИНЫ И НЕКОТОРЫЕ ИХ РЕАКЦИИ

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

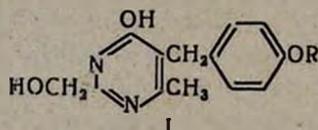
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XI 1969

Синтезирован ряд 2-оксиметил-4-окси- и 2-хлорметил-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов. Исследована реакция последних с метилатом натрия и пиперидином.

Табл. 2, библиограф. ссылок 2.

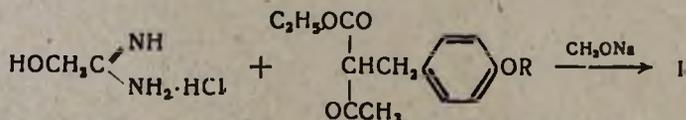
В настоящем сообщении описаны синтез и некоторые реакции 2-оксиметил-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов.



R = CH₃ — *изо*-C₄H₉

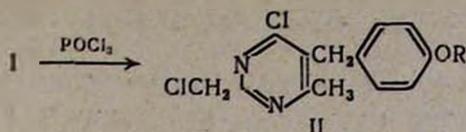
Биологическое исследование этих соединений, отличающихся от ранее синтезированных 2,6-диметил-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов [1] наличием оксиметильной группы во втором положении, даст возможность проследить за изменением их активности. Кроме того, превращения за счет оксиметильной и окси групп могут привести к получению различного типа соединений.

Синтез 4-оксипиримидинов (I) осуществлен взаимодействием *п*-алкоксибензиллацетоуксусных эфиров с гидрохлоридом оксиацетамина [2] в присутствии метилата натрия.



Полученные продукты — белые кристаллические вещества, не растворимые в воде и обычных органических растворителях.

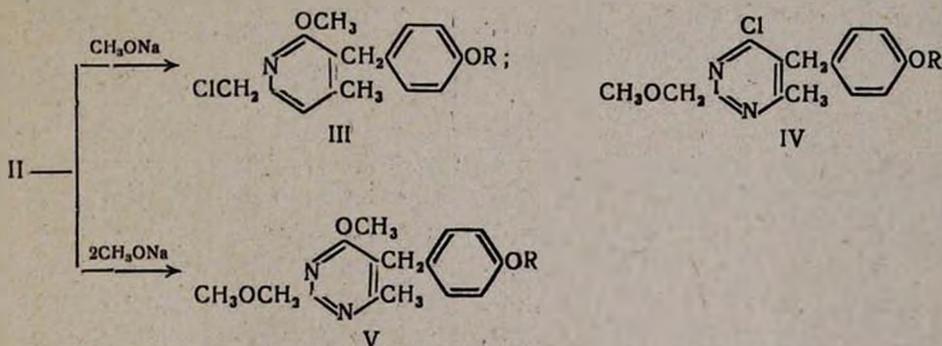
Действием избытка хлорокиси фосфора на соединения I получены 2-хлорметил-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (II), причем замена обеих окси групп атомами хлора происходит легче и в более мягких условиях, чем в монооксипириминах [1].



Далее было интересно исследовать взаимодействие 2-хлорметил-4-хлорпириимидинов с алкоголятом натрия, чтобы проверить возможность замещения одного или двух атомов хлора.

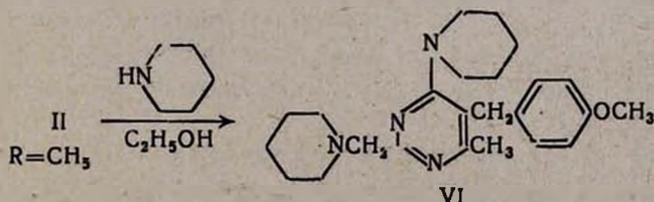
В литературе [3] описан случай, когда реакция 2-хлорметил-4-хлор-6-метилпириимидина с диметилацетиламиноmalонатом в присутствии одного эквивалента метилата натрия приводит к замене хлора в положении-4 на метокси группу.

При взаимодействии пириимидинов II с одним эквивалентом метилата натрия получается продукт, данные элементарного анализа которого подтверждают замену одного атома хлора, однако при хроматографировании в тонком слое окиси алюминия в системе эфир-петролейный эфир (1:3) выявляются два четких пятна с различными значениями R_f (0,25 и 0,64). Поэтому можно предположить, что полученный продукт, возможно, представляет смесь двух веществ III и IV.



Применение двойного количества метилата натрия приводит к полному замещению атомов хлора в соединении II.

Замещение атомов хлора в 2-хлорметил-4-хлор-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпириимидине на пиперидин удается при применении четырехкратного избытка последнего и нагревании в автоклаве при 200—230°.

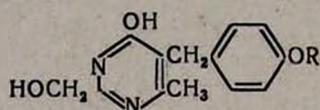


2-(Пиперидил-1)-метил-4-пиперидил-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпириимидин (VI)—густая желтая жидкость.

Экспериментальная часть

2-Оксиметил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (I). К охлажденному раствору метилата натрия, приготовленному из 200 мл метанола и 36 г (0,16 г-ат) натрия, последовательно прибавляют 0,08 моля *n*-алкоксибензилацетоуксусного эфира и 8,8 г (0,08 моля) гидрохлорида оксиацетамидина. Реакционную смесь нагревают при перемешивании 1—2 часа на водяной бане. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирный слой отделяют от водного и последний подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 5—6. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают и перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

Таблица I



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	50,0	164—165	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,64	64,60	5,99	6,19	10,71	10,76
C ₂ H ₅	55,9	181—182	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	65,81	65,67	6,60	6,61	9,91	10,21
C ₃ H ₇	59,2	158—159	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	66,72	66,64	6,62	6,92	9,51	9,71
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	54,4	147—148	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	66,44	66,64	6,72	6,92	9,46	9,71
C ₄ H ₉	65,0	146—147	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	67,25	67,52	7,63	7,32	8,96	9,26
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	58,7	156—157	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	67,38	67,52	7,25	7,33	9,14	9,26

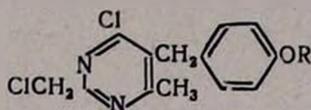
2-Хлорметил-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (II).

Смесь 0,01 моля 2-оксиметил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидина и 15,3 г (0,1 моля) свежепереплавленной хлорокиси фосфора нагревают при температуре кипения 1—1,5 часа. Реакционную смесь охлаждают, выливают на мелко измельченный лед и экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты осторожно нейтрализуют 30% ным раствором едкого кали, промывают несколько раз водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

2-Метоксиметил-4-метокси-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиримидин (V). К раствору метилата натрия, приготовленному из 30 мл метанола и 0,24 г (0,01 г-ат) натрия, добавляют 1,5 г (0,005 моля) II (R=CH₃). Реакционную смесь нагревают на водяной бане 2—3 часа. Образующийся осадок хлористого натрия отфильтровывают, отгоняют растворитель, а к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный

слой отделяют и высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 2-метоксиметил-4-метокси-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпириимидина 0,67 г (42,8%); т. кип. 213—215°/1 мм. Найдено %: С 66,46; Н 6,99; N 9,71. C₁₆H₂₀N₂O₃. Вычислено %: С 66,54; Н 6,76; N 9,51.

Таблица 2



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	R _f [*]	Анализ, %	
						Сl	
						найде-но	вычис-лено
CH ₃	59,0	200—202	68—69	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ Cl ₂ O	0,58	24,07	23,85
C ₂ H ₅	58,9	208—210	63—64	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ Cl ₂ O	0,65	22,80	22,78
C ₃ H ₇	59,7	218—220	61—62	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ Cl ₂ O	0,67	21,81	21,80
<i>нзо</i> -C ₂ H ₇	60,0	213—215	70—71	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ Cl ₂ O	0,51	21,60	21,80
C ₄ H ₉	70,5	225—228	62—63	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ Cl ₂ O	0,62	21,05	20,90
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	55,4	220—221	67—68	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ Cl ₂ O	0,64	20,70	20,90

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

2-(Пиперидил-1)-метил-4-пиперидил-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпириимидин (VI). Смесь 1,9 г (0,005 моля) (II, R=CH₃) и 1,7 г (0,02 моля) пиперидина в 30 мл этанола нагревают в автоклаве при 200—230° 5—6 часов. Затем отгоняют спирт, к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор сушат над безводным сульфатом натрия, эфир отгоняют, а продукт перегоняют при 210—215°/1 мм. Выход VI составляет 1,26 г (52,5%). Найдено %: С 72,16; Н 8,95; N 14,65. C₂₃H₃₄N₄O. Вычислено %: С 72,32; Н 8,76; N 14,45.

ԳԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XVIII. 2-ՕՔՍԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍԻ-5-(պ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-6-ՄԵԹԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

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

Ա մ փ ո փ ո լ մ

պ-Ալկոքսիբենզիլացետոքացախաթթվի էսթերի և օքսիացետամիդինի հիդրոքլորիդի փոխազդմամբ սինթեզված են 2-օքսիմեթիլ-4-օքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդիններ, որոնք ֆոսֆորի (օքսիդորիդի հետ

տաքացնելիս փոխարկված են համապատասխան 2-քլորմեթիլ-4-քլորպիրիմիդիններին Ուսումնասիրված է նատրիումի ալկոհոլատի հետ վերջիններին փոխներգործությունը Պարզված է, որ մեկ համարժեք նատրիումի մեթիլատի ազդմամբ համարժեք ստացված արգասիքի էլեմենտար անալիզի տվյալները հաստատում են մեկ քլորի տեղակալումը, սակայն քրոմատոգրաֆիական ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ այն 2 նյութերի խառնուրդ է՝ Երկու համարժեք նատրիումի մեթիլատի օգտագործումը հանգեցնում է երկու քլորների տեղակալման:

2-Քլորմեթիլ-4-քլոր-5-(սլ-ալկօքսիբենզիլ)-6-մեթիլ-պիրիմիդիններում քլորի ատոմների տեղակալումը պիպերիդինով տեղի է ունենում ավտոկլավում, 200—230°-ում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Ա. Ароян, Մ. Ս. Крамер, Арм. хим. ж., 23, 69 (1970).
2. J. E. Carbell, M. S. Casland, J. Am. Chem. Soc., 68, 2393 (1946).
3. Ю. П. Швачкин, Л. А. Сырцова, ЖОХ, 32, 3144 (1962).