

1,4-dioxane substituted 1,4-dioxanes as well as 1,3-dioxane and its 4-substituted derivatives readily reacts in nitric acid resulting in the formation of carboxylic acids.

The influence of electronic effects on reactivity of C—H bond at ether and acetal groups is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. 867688 (1953). ФРГ/Гайц Г.—С. А. 1954, v. 48, 11487 с.
2. Титов А. И.—Усп. хим., 1952, т. 21, вып. 8, с. 881.
3. Лебедев Н. Н., Козлов В. М.—ЖОрХ, 1966, т. 2, вып. 2, с. 261.
4. Sumerbell R. K., Stephens J. R.—J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, № 24, p. 6401.
5. Огородников С. К., Идлис Г. С.—Производство изопрена. Л., Химия, 1973, с. 12.
6. Огородников С. К., Идлис Г. С.—Производство изопрена. Л., Химия, 1973, с. 74.
7. Tschesche R., Mochleidt H.—Ann., 1960, v. 631, p. 61.
8. Hauser Ch. R., Ruterbaugh W. H.—J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 5, p. 1068.
9. Словарь орг. соедин./под ред. И. Хейльброна, Г. М. Бэнберн. М., ИЛ, 1949, т. 3, с. 322.
10. Словарь орг. соедин./под ред. И. Хейльброна, Г. М. Бэнберн. М., ИЛ, 1949, т. 1, с. 391.
11. Nelson B. A., Minsek R. C., Simon I. I.—J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 6, p. 1695.
12. Watanabe Sh., Kyoichi S., Teutomu F., Kazuhiko F.—Chem. and Ind., 1959, v. 50, p. 1811.

Армянский химический журнал, т. 44, № 7—8, стр. 448—454 (1991 г.)

УДК 547.853.859.4:547.467

СИНТЕЗЫ НА БАЗЕ 2-БЕНЗИЛ-4-ГИДРАЗИНОПИРИМИДИНА

Г. Г. ДАНАГУЛЯН, Л. Г. СААКЯН, П. Б. ТЕРЕНТЬЕВ и М. Г. ЗАЛИНЯН

Ереванский институт народного хозяйства

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

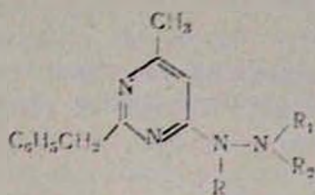
Поступило 22 IV 1991

Осуществлен синтез 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина и некоторых его производных N1-алкил, гидразида, гидразонов, а также конденсированных систем на его основе—триазоло/4,3-о/пиримидина и тетразола/1,5-с/пиримидина. Показано, что при взаимодействии 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина с этилгидразином получается лишь N1-этилгидразинопроизводное.

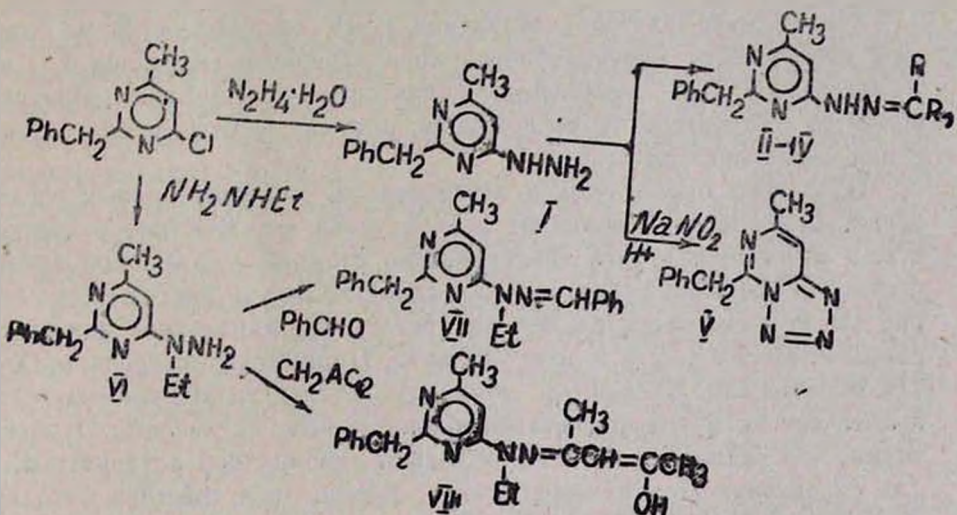
Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

В ряду производных 2-бензилпиримидина найдены вещества, проявляющие высокую биологическую активность. Так, известно, что 2-бензил-4-ди(β-оксиэтил)амино-6-метилпиримидин обладает гипотензивной, диуретической, спазмолитической и сосудорасширяющей активностью [1], а 2-бензил-4-(β-диметиламиноэтилтио)-6-метилпиримидин усиливает действие антибиотика флеомицина-G [2]. Отмеченное и определяет интерес к синтезу новых соединений—производных этого ряда.

В настоящем сообщении описан синтез ряда производных 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина нижеприведенной формулы:



Взаимодействием 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина и гидрата гидразина с высоким выходом получено соответствующее гидразинопроводное, реакцией которого с некоторыми кетонами синтезированы (2-бензил-4-метилпиримидинил-6)гидразоны кетонов (II—IV). Реакцией того же гидразинопиримидина I с нитритом натрия в кислой среде получен 7-бензил-5-метил-1,2,3,4-тетразоло[1,5-с]пиримидин (V), строение которого подтверждено спектрами ПМР и элементарным анализом. Отметим, что в масс-спектре не зафиксирован пик молекулярного иона, что связано, по-видимому, с известной лабильностью тетразолопроизводных [3].

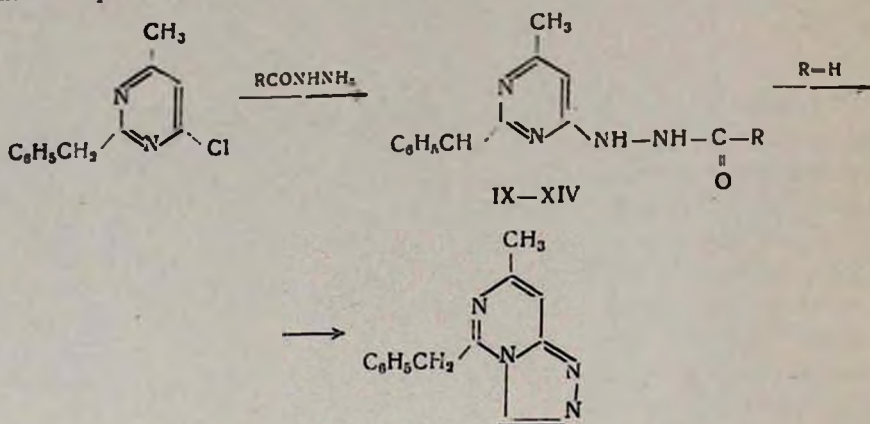


Взаимодействием исходного хлорпиримидина с этилгидразином был синтезирован 2-бензил-4-метил-6-(1'-этилгидразино) пиримидин (VI), строение которого однозначно доказано, в частности, реакцией с бензальдегидом и ацетилацетоном, приведшей к образованию соответствующих гидразонов VII, VIII, что подтверждает наличие у них аминогруппы в гидразиновой части молекулы.

В спектре ПМР гидразонов VII, VIII отмечены сигналы, подтверждающие их строение.

Необходимо отметить, что в спектре ПМР соединения VIII, т. е. производного ацетилаcetона присутствует сигнал метинового протона при 5,2 м. д., указывающий на наличие в растворе исследуемого образца в основном енольной формы.

Реакцией того же хлорпиримидина с гидразидами некоторых алифатических и ароматических кислот получены замещенные пиримидинилгидразиды кислот IX—XIV. При кипячении гидразида IX ($R=H$) в уксусной кислоте образуется 7-бензил-5-метил-1, 2, 4-триазоло[4,3-с]пиримидин, полученный альтернативным путем реакцией гидразинопиримидина I с ортомуравьиным эфиром.



Анализ масс-спектров соединений I—IV свидетельствует о большей устойчивости молекулярного иона исходного гидразина I. Для масс-спектров всех соединений характерны общие ионы, образующиеся за счет потери атома водорода, разрыва N-N-связи или отщепления бензольного остатка.

Проведено биологическое исследование синтезированных соединений. Соединение I обладает противовирусной активностью, в частности, в отношении вируса везикулярного стоматита и высокой активностью в отношении респираторно-синциального вируса. Соединение III незначительно влияет на уровень артериального давления, повышая его на 5—7% в дозе 125 мг/кг. Пиримидинилгидразиды IX—XIV обнаружили умеренную мембраноальтерирующую, слабую холинолитическую, а также гистаминоблокирующую активность. Отметим также, что гидразоны II и III обладают гербицидной активностью, а для соединения II характерно также фунгицидное действие в подавлении роста *Botrytis cinerea* на 89%.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР полученных соединений сняты на приборе «Variat T-60», внутренний стандарт ТМС, съемка масс-спектров осуществлена на приборе «КВ-2091» (Швеция) при энергии ионизации 70 эВ, с прямым вводом вещества в источник, с автоматической обработкой данных на ЭВМ. ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254», элюент—а) метанол, б) ацетон: бензол, 1:1, проявитель—пары йода.

2-Бензил-4-гидразино-6-метилпиримидин (I). Раствор, полученный смешиванием 22,0 г (0,1 моля) 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина, 70 мл этанола, 10 г (0,17 моля) 85% гидрата гидразина и 4 мл воды, кипятят 6—8 ч. Реакционную смесь досуха отгоняют в вакууме

водоструйного насоса, добавляют бензол, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой, сушат на воздухе (табл. 1, 2).

Масс-спектр соединения I, m/z , %: 214 (100), 213 (33), 198 (21), 183 (12), 117 (5), 91 (27), 68 (7), 67 (9), 66 (7), 65 (9).

2-Бензил-4-алкилиденгидразино-6-метилпиримидины (II—IV). К раствору 2,14 г (0,01 моля) 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина в 15 мл абс. этанола добавляют 0,01 моля соответствующего кетона и кипятят 5—6 ч. Ход реакции контролируют хроматографически. По окончании отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из водного этанола (табл. 1 и 2).

Масс-спектр соединения II: 254 (24), 253 (5), 239 (100), 212 (4), 198 (15), 122 (5), 117 (4), 116 (4), 91 (25), 65 (6), 56 (6).

Масс-спектр соединения III: 268 (12), 253 (14), 239 (100), 214 (4), 198 (15), 122 (3), 91 (22), 67 (3), 66 (3), 65 (5), 56 (5).

Масс-спектр соединения IV: 316 (100), 315 (93), 301 (56), 239 (31), 225 (26), 198 (32), 118 (17), 103 (14), 91 (63), 77 (48), 65 (14).

7-Бензил-5-метил-1,2,3,4-тетразолол-1,5-с/пиримидин (V). В колбу, снабженную мешалкой, помещают 2,14 г (0,01 моля) соединения I и 20 мл уксусной кислоты. К полученному раствору прикапывают водный раствор нитрита натрия [3 мл воды и 1 г (0,015 моля) нитрита натрия]. Наблюдается разогревание смеси. Охлаждают до комнатной температуры и перемешивают еще 48 ч. Отгоняют в вакууме водоструйного насоса на водяной бане уксусную кислоту, остаток промывают гексаном, сливают, приливают воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 0,8 г (40%) соединения V, т. пл. 157—159°. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 ; СД₃ОД) δ , м. д.: 2,44 с (5—CH₃), 4,1 с (CH₂), 6,62 с (4—H), 7,3 с (C₆H₅). Найдено, %: С 63,56; Н 5,61; N 30,83. С₁₂H₁₁N₅. Вычислено, %: С 63,98; Н 4,92; N 31,09.

2-Бензил-4-метил-6-(N¹-этилгидразино)пиримидин (VI). В колбу помещают 5,4 г (0,025 моля) 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина, 20 мл этанола, 3 г (0,05 моля) перегнанного этилгидразина и кипятят 16—17 ч. Реакционную смесь отгоняют досуха, приливают воду, нейтрализуют раствором едкого натра, фильтруют. Получают 4,3 г (71%) соединения VI (табл. 1, 2).

2-Бензил-4-метил-6-(N¹-этил-2¹-бензилибенгидразино)пиримидин (VII) В колбу, снабженную обратным холодильником, помещают спиртовый раствор 1,21 г (0,005 моля) соединения VI в 5 мл этанола, приливают 0,53 г (0,005 моля) бензальдегида и кипятят 2 ч. Отгоняют часть спирта, выпавшие после охлаждения кристалы фильтруют. Получают 0,85 г (51,5%) соединения VII, т. пл. 215—217°.

1-(2-Бензил-4-метилпиримидинил-6)-1-этилгидразина ацетилацетона (VIII). Раствор 0,6 г (0,0025 моля) соединения VI, 0,25 г (0,0025 моля) ацетилацетона в 5,5 мл абс. этанола кипятят 3 ч. Отгоняют спирт до конца, к остатку приливают гексан, выпавшие кристаллы фильтруют и сушат. Получают 0,6 г (75%) соединения VIII (табл. 1 и 2).

2-Бензил-5-метилпиримидинил-4-гидразиды карбоновых кислот (IX—XIV). К раствору 5,46 г (0,025 моля) 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина в 20 мл абс. этанола приливают спиртовый раствор

Замещенные 2-бензил-4-(N¹-R-N²-R₁,R₂-гидразино)-6-метилпиримидины (I-IV и VI-XIV)

Таблица 1

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
						C	H	N		C	H	N
I	H	H	H	93,3	161—163	67,66	6,65	25,30	C ₁₂ H ₁₄ N ₄	67,29	6,54	26,17
II	H	H	=C(CH ₃) ₂	95	107—109	70,50	7,40	21,87	C ₁₆ H ₁₈ N ₄	70,87	7,09	22,05
III	H	H	=C(CH ₃)C ₂ H ₅	93	80—83	71,28	7,94	21,38	C ₁₆ H ₂₀ N ₄	71,64	7,46	20,90
IV	H	H	=C(CH ₃)C ₆ H ₅	85	84—86	75,47	6,64	18,03	C ₂₀ H ₂₀ N ₄	75,95	6,33	17,72
VI	C ₂ H ₅	H	H	71	85—88	69,84	7,83	22,33	C ₁₆ H ₁₈ N ₄	69,42	7,41	23,14
VII	C ₂ H ₅	H	=CHC ₆ H ₅	51,5	215—217	76,01	6,34	17,65	C ₂₁ H ₂₂ N ₄	76,36	6,37	16,97
VIII	C ₂ H ₅	H	=CH(CH ₃)CH ₂ COCH ₃	75	143—147	70,82	7,01	16,98	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,37	7,41	17,28
IX	H	H	CHO	50	171—173	64,80	5,85	23,21	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	64,46	5,76	23,14
X	H	H	CO-C ₂ H ₅	65	120—122	67,11	7,02	20,41	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	66,67	6,67	20,74
XI	H	H	CO-изоп-C ₃ H ₇	45	165—167	68,12	7,48	20,34	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O	67,61	7,04	19,72
XII	H	H	CO-C ₆ H ₅	57	66—68	67,98	7,69	18,56	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O	68,46	7,38	18,79
XIII	H	H	CO-C ₄ H ₉	55	161—165	71,24	5,18	18,11	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,7	5,66	17,61
XIV	H	H	CO-C ₆ H ₄ -n-NO ₂	72	110—112	63,64	5,11	19,58	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ O ₂	62,81	4,68	19,28

0,025 моля гидразиды соответствующей кислоты и кипятят до полного исчезновения хлорпиримидина [от 6 до 10 ч (хроматографический контроль)]. По окончании досуха отгоняют растворитель, образовавшийся гидрохлорид растворяют в воде и нейтрализуют раствором едкого кали (рН 7—8), выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из водного спирта (табл. 1 и 2).

Таблица 2

Спектры ПМ¹ замещенных 2-бензилпиримидинов (I—IV и VI—XIV)

Соединение	Растворитель	Шкала δ , м. д.
I	CDCl_3	2,23 с (3H), 3,5 у. с. (3H), 3,97 с (2H), 6,24 с (1H), 7,23 с (5H)
II	CDCl_3	2,0 с (6H), 2,6 с (3H), 4,2 с (2H), 7,1—7,55 у. м (7H)
III	CCl_4H	1,04 т (3H), 1,69 с (3H), 2,04 к (2H), 2,27 с (3H), 3,8 с (2H), 6,62 с (1H), 7,13 у. м (5H), 7,83 у. м (1H)
IV	CCl_4	2,11 с (3H), 2,36 с (3H), 3,93 с (2H), 6,87 с (1H), 7,7—7,8 у. м (10H)
VI	CDCl_3	1,2 т (3H), 2,24 с (3H), 3,8 к (2H), 4,12 с (2H), 6,73 с (1H), 7,2—7,55 м (5H)
VII	CDCl_3	1,3 т (3H), 2,75 с (3H), 3,78 с (2H), 4,3 к (2H), 7,4—7,95 м (11H), 8,22 с (1H)
VII	CCl_4	1,1 т (3H), 1,8 с (3H), 2,1 с (3H), 2,35 с (3H), 3,75 к (2H), 4,1 с (2H), 5,2 с (1H), 6,27 с (1H), 7,3 м (5H)
IX	$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$	2,23 с (3H), 3,9 с (2H), 6,2 с (1H), 7,17 с (5H)
X	$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$	1,1 т (3H), 2,2 к (2H), 2,26 с (3H), 3,93 с (2H), 6,17 с (1H), 7,2 с (5H)
XI	$\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$	1,2 д (6H), 2,27 с (3H), 2,4 с (1H), 3,07 с (2H), 6,2 с (1H), 7,23 с (5H)
XII	$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$	0,6—1,15 у. м (7H), 1,85—2,1 у. с. (CH_2), 2,33 с (3H), 3,99 с (2H), 6,07 с (1H), 7,2 с (5H)
XIII	$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$	2,22 с (3H), 4,04 с (2H), 6,4 с (1H), 7,3 с (5H), 7,25—8,0 м (5H)
XIV	$\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$	2,28 с (3H), 3,92 с (2H), 6,3 с (1H), 7,18 с (5H), 7,5—8,4 м (4H)

7-Бензил-5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидин (XV). В 30 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 3 ч 2,4 г (0,01 моля) 2-бензил-6-метилпиримидинил-4-гидразиды муравьиной кислоты (IX). Реакционную смесь отгоняют при пониженном давлении, к остатку приливают 50 мл гексана и фильтруют образовавшиеся кристаллы. Перекристаллизовывают из смеси этанол-гексан, 5:1. Получают 1,3 г (64%) соединения XV, т. пл. 186—187°. Масс-спектр: 224 (100), 223 (52), 197 (7), 196 (20), 195 (46), 183 (4), 181 (7,3), 171 (5,2), 117 (16), 108 (62,5), 9 (27,1). Спектр ПМР (CCl_4) δ , м. д.: 2,48 с (CH_3 , 3H), 4,4 с (CH_2 , 2H), 7,23 с (C_6H_5 , 1-H и 4-H, 7H). Найдено, %: С 69,45; Н 5,61; N 24,71. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 69,62; Н 5,39; N 24,99.

Իրագործվել է 2-բենզիլ-4-հիդրազինո-6-մեթիլպիրիմիդինի և նրա միջառք ածանցիկների՝ տեղակալված N'-էթիլ, հիդրազոնների թթուների հիդրազոնների, ինչպես նաև նրա հիման վրա կոնդենսացված համակարգերի՝ 7-բենզիլ-5-մեթիլ-1, 2,4 տրիազոլո (4,3—C) պիրիմիդինի և 7-բենզիլ-5-մեթիլտեոթրազոլո (1,5—C) պիրիմիդինի սինթեզը։ Ապացուցվել է, որ 2-բենզիլ-4-մեթիլ-6-քլորպիրիմիդինի և էթիլհիդրազինի փոխադրեցությունից առաջանում է միմիայն համապատասխան N'-էթիլհիդրազինոպիրիմիդինը։

SYNTHESES ON THE BASIS OF 2-BENZYL-4-HYDRAZINOPYRIMIDINE

G. P. DANAGULIAN, L. G. SAHAKIAN, P. B. TERENT'EV and M. G. ZALINIAN

Synthesis of 2-benzyl-4-hydrazino-6-methylpyrimidine and some its derivatives-N'-alkyl hydrazides hydrazones as well as the condensed system on its basis—triazolo 4,3-c pyrimidine and tetrazolo 1,5-c pyrimidine has been carried out. It has been shown that interaction of 2-benzyl-4-methyl-6-chloropyrimidine with ethylhydrazine leads only to N'-ethylhydrazine's derivatives formation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. 1143167 (1969), Великобритания/Mateu J.—C. A., 1969, v. 70, 106552 s.
2. Brown D. J., Cronin B. J., Lan S. P., Nardo G. — Austral. J. Chem., 1985, v. 38, № 5, p. 825.
3. Bower J. D., Dojbeľ P. — J. Chem. Soc., 1957, № 2, p. 825.

Армянский химический журнал, т. 44, № 7—8, стр. 454—459 (1991 г.)

УДК 547.541.547.11.07

ХОЛИНОВЫЕ ЭФИРЫ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

IV. ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ О-АЦИЛИРОВАНИЯ 2-(ДИМЕТИЛАМИНО)-1-ЭТАНОЛА 2-ФЕНИЛ-4-БЕНЗАЛЬ-5-ОКСАЗОЛОНОМ

Н. С. НЕСУНЦ и В. О. ТОПУЗЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 26 XII 1993

На основе изучения данных некоторых модельных систем установлено, что реакция О-ацилирования 2-(диметиламино)-1-этанола 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном протекает по схеме общего основного катализа. Исследовано влияние диэлектрической проницаемости растворителя на скорость процесса.

Табл. 1, библиограф. ссылок 11.