

РЕАКЦИИ 2-АМИНО-4-МЕТОКСИ-6-МЕТИЛПИРИМИДИНА И СИММ-ТРИАЗИНА

В. В. ДОВЛАТЯН, Э. Н. АМБАРЦУМЯН, Т. А. ГОМКЦЯН,
А. С. ВОРСКАНЯН, Н. Х. ХАЧАТРЯН и А. П. ЕНГОЯН

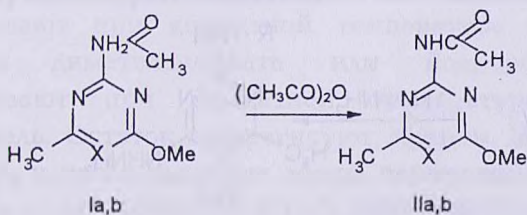
Армянская сельскохозяйственная академия, Ереван

Поступило 25 XII 1998

Действием уксусного ангидрида на 2-амино-4-метокси-6-метилазины (пиримидин, симм-триазин) I получены 2-ацетиламино-4-метокси-6-метилазины II, калиевые соли которых проалкилированы. Полученные при этом 2-N-ацетил- N-метил (аллил, бензил)-4-метокси-6-метилазины III деацетилированы в 2-алкиламино-4-метокси-6-метилазины IV. Показано, что гидразингидрат по отношению к соединению II ведет себя как деацетилирующий, так и гидразинолизирующий агент, приводя к образованию 2-амино-4-гидразино-6-метилазинов V, идентичных с продуктами гидразинолиза соединений I. Соединения IIa под действием N-галогенсукцинимидов переведены в 2-ацетиламино-4-метокси-5-галоген-6-метилпиримидины VI, которые далее проалкилированы в VII.

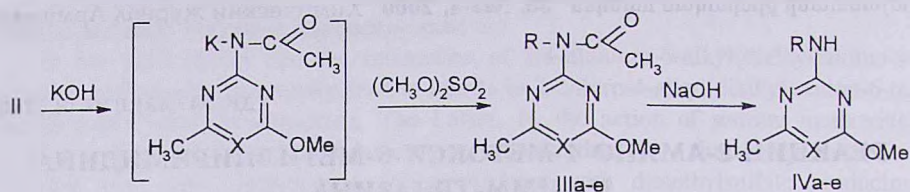
Табл. 3, библиограф. ссылок 5.

В продолжение исследований по функционализации азинов [1] нами осуществлены некоторые превращения 2-амино-4-метокси-6-метилпиримидинов и симм-триазинов (I). Показано, что соединения I под действием уксусного ангидрида ацетируются с образованием 2-ацетиламинопроизводных (II), причем максимальные выходы продуктов получают при 140°C.



Ia, IIa X = CH; Ib, IIb X = N

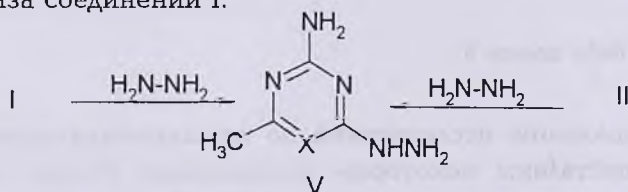
Соединения II с едким кали в ацетоне образуют калиевые соли, которые под действием диметилсульфата или галоидных алкилов легко переходят в 2-N-ацетил-N- алкиламиноазины III. Последние под действием разбавленной водной щелочи при комнатной температуре деацетилируются в 2-алкиламинопроизводные IV.



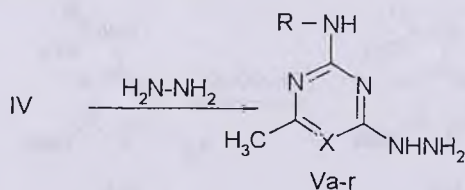
IIIa, IVa X = CH, R = CH₃; IIIб, IVб X = CH, R = CH₂CH = CH₂;
 IIIв, IVв X = CH, R = CH₂C₆H₅; IIIг, IVг X = N, R = CH₃;
 IIIд, IVд X = N, R = CH₂CH = CH₂; IIIе, IVе X = N, R = CH₂C₆H₅.

Эти превращения легко осуществимы, протекают с хорошими выходами, поэтому могут быть предложены в качестве нового, более удобного метода синтеза соединений типа IV [2], тем более что описанный в литературе метод основан на применении сравнительно труднодоступных веществ, а целевые продукты образуются с низкими выходами [3,4].

Гидразингидрат при 100°C в среде диоксана действует на соединение II как в качестве деацетилирующего, так и гидразинолизирующего, по месту метоксигруппы, агента. Полученные при этом соединения V оказались идентичными с продуктами гидразинолиза соединений I.

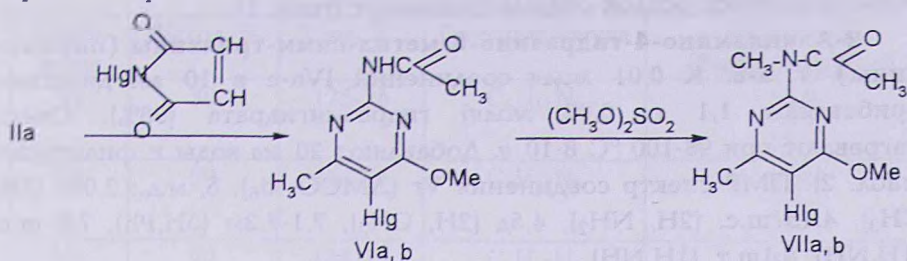


Осуществлен также гидразинолиз соединений IV. Фактически был разработан новый метод синтеза гидразиноазинов, конкурентноспособный с описанным в литературе методом, основанным на взаимодействии хлоразинов с гидразином [5].



Va X = CH, R = CH₃; Vг X = N, R = CH₃,
 Vд X = N, R = CH₂CH = CH₂; Ve X = N, R = CH₂C₆H₅

С целью повышения физиологической активности осуществлено галогенирование соединения IIa галогенсукцинимидами. В результате получены 5-галогенпиримидины VI, которые далее проалкилированы в VII.



VIa, VIIa Hlg = Cl; VIb, VIIb Hlg = Br.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-10" в вазелиновом масле, спектр ПМР — на приборе "Mercury-300", ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» (ацетон-гексан, 1:2), проявление. 2% $AgNO_3 + 2\% BFC$; 4% лимонной кислоты. Спектры ПМР приведены в табл. 3.

2-Ацетиламино-4-метокси-6-метил-симм-триазин (IIб). Смесь 1,4 г (0,01 моля) соединения Ib и 3 мл уксусного ангидрида нагревают при 135-140°C 3 ч. Избыток уксусного ангидрида отгоняют при низком давлении, остаток обрабатывают эфиром и фильтруют. Получают 1,5 г (83%) соединения IIб, т. пл. 114-115 °C (октан-бензол). Найдено, %: N 30,9. $C_7H_{10}N_4O_2$. Вычислено, %: N 30,7. M^+ 182. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1790 (C=O); 3180, 3250 (NH); 1550, 1580 (C=N).

Аналогично из 1,4 г (0,01 моля) соединения Ia и 3 мл уксусного ангидрида получено 1,7 г (96%) соединения IIa, т. пл. 96-97 °C (октан-бензол). Найдено, %: N 22,9. $C_8H_{11}N_3O_2$. Вычислено, % : N 23,2. M^+ 181. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1540 (C=N), 1700 (C=O), 3250 (NH).

2-N-алкил-N-ацетиламино-4-метокси-6-метил-симм-триазины (пиримидины) III а-е. К смеси 0,7 г (0,01 моля) 84 % едкого кали и 10 мл ацетона прибавляют 1,8 г (0,01 моля) соединений II а,б, перемешивают при комнатной температуре 1 ч и прибавляют 0,011 моля диметилсульфата или йодопроизводного. Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, отгоняют растворитель. Остаток экстрагируют эфиром. Эфирный слой сушат над $MgSO_4$ и после удаления эфира перегоняют в вакууме (табл. I). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1080-1100 (COC), 1580-1600 (C=C).

2-Алкиламино-4-метокси-6-метил-симм-триазины (пиримидины) IV а-е. 0,01 моля соединений IIIа-е растворяют в 5 мл воды и прибавляют 0,4 г (0,01 моля) едкого натра. На следующий день образовавшийся осадок отфильтровывают (табл. 1).

2-Алкиламино-4-гидразино-6-метил-симм-триазины (пиримидины) V а-е. К 0,01 моля соединений IVа-е в 10 мл диоксана прибавляют 1,1 г (0,02 моля) гидразингидрата (98%). Смесь нагревают при 98-100 °С 8-10 ч. Добавляют 20 мл воды и фильтруют (табл. 2). ПМР спектр соединения Vг (ДМСО- d₆), δ, м.д.: 2,08с (3H, CH₃), 4,15 ш.с. (2H, NH₂), 4,5д (2H, CH₂), 7,1-7,3м (5H, Ph), 7,6 ш.с. (1H, NH), 8,1ш.т. (1H, NH).

Таблица 1

2-N-алкил-N-ацетиламино- и 2-алкиламино-4-метокси-6-метил-симм-триазины (пиримидины) III а, г, д, е. IVа-е

Соединение	Выход, %	Т. пл. °С, Т. кип., °С/мм	Rf	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %, N
III а	59	63-65	0,6	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>21,8</u> 21,5
III г	60	125/1	0,53	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>28,9</u> 28,57
III д	55	133-35/1	0,51	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>25,00</u> 25,22
III е	58	170-72/1	0,56	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>20,15</u> 20,58
IVа	85	114-15	0,40	C ₇ H ₁₁ N ₃ O	<u>27,1</u> 27,4
IVб	84	143-45	0,44	C ₉ H ₁₃ N ₃ O	<u>23,0</u> 23,4
IVв	83	116-17	0,41	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O	<u>17,9</u> 18,3
IVг	84	160-62	0,40	C ₆ H ₁₀ N ₄ O	<u>36,5</u> 36,3
IVд	70	83-84	0,46	C ₈ H ₁₂ N ₄ O	<u>30,8</u> 31,1
IVе	80	116-17	0,43	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	<u>24,1</u> 24,2

Таблица 2

2-Алкиламино-4-гидразино-6-метил-симм-триазины (примидины)

Va, г. д. е.

Соединение	Выход, %	Т. пл. °C	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %, N
Va	80	125-26	C ₆ H ₁₁ N ₅	<u>54,8</u> 54,7
Vг	90	244-45	C ₅ H ₁₀ N ₆	<u>53,95</u> 54,5
Vд	90	124-25	C ₇ H ₁₂ N ₆	<u>46,2</u> 46,6
Ve	91	175-76	C ₁₁ H ₁₄ N ₆	<u>36,4</u> 36,5

Таблица 3

Соединение	Спектр ПМР, в, м. д. Растворитель (ДМСО)
III a	2,35 c (3H, COCH ₃); 2,40c (3H, 6-CH ₃); 3,33c (3H, NCH ₃); 3,9c (3H, OCH ₃); 6,52c (1H, 5-CH)
IV a	2,40c (3H, 6-CH ₃); 3,15c (3H, NCH ₃); 3,92c (3H, OCH ₃); 6,45c (1H, 5-CH); 7,2ш.с. (1H, NH)
III г	2,45 c (3H, COCH ₃); 2,57c (3H, 6-CH ₃); 3,32c (3H, NCH ₃); 3,95c (3H, OCH ₃)
IV д	2,55c (3H, CH ₃); 3,92c (3H, OCH ₃); 4,12 ш.с. (2H, CH ₂); 4,21м (2H, CH ₂ - аллил); 5,04м (1H, CH); 7,05 ш.с. (1H, NH)
IV е	2,50c (3H, CH ₃); 3,92c (3H, OCH ₃); 4,32c (2H, CH ₂); 7,15-7,75м (5H, Ph); 7,35 ш.с. (1H, NH)
IV г	2,57c (3H, 6-CH ₃); 3,20c (3H, NCH ₃); 3,90 c (3H, OCH ₃); 7,15 ш.с. (1H, NH)

2-Ацетиламино-4-метокси-5-хлор(бром)-6-метил-пиримидины
VIa,б. Растворяют 1,3 г (0,01 моля) соединений IIa,б в 5-6 мл
 хлороформа, прибавляют 1,3 г (0,01 моля) хлорсукцинимид (1,9 г
 бромсукцинимид). Смесь нагревают при 45-50°C 2-3 ч, отгоняют
 растворитель, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают.
 Выход VIa 2,0 г (90%), т. пл. 118-120 °C. Найдено, %: N 19,0, Cl 12,5.
 C₈H₁₀ClN₃O₂. Вычислено, % : N 19,5, Cl 11,8. ПМР спектр (ДМСО d₆),
 δ, м.д. 2,23c (3H, COCH₃), 2,42c (3H, 6-CH₃), 4,0c (3H, OCH₃), 10,15
 уш.с (1H, NH). Выход VIб бромпроизводного 1,9 г (70%), т.пл. 144-146
 °C. Найдено, %: N 16,60; Br 31,1. C₈H₁₀BrN₃O₂. Вычислено, %: N 16,15;
 Br 30,1. ПМР спектр (ДМСО - d₆), δ, м.д.: 2,25c (3H, COCH₃), 2,47c
 (3H, 6-CH₃), 4,0c (3H, OCH₃), 10,2 уш.с (1H, NH).

**2-N-метил-N-ацетиламино-4-метокси-5-хлор(бром)-6-метил-
 пиримидин VIIa.** К 0,01 моля мелкоизмельченного едкого кали в 10

мл ацетона прибавляют 0,01 моля соединений VIa,б и перемешивают 2-3 ч. К полученной соли при охлаждении льдом прибавляют 1,3 г (0,01 моля) диметилсульфата. Смесь нагревают при 40-50°C 5-6 ч, удаляют растворитель, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают. Выход VIIa- 75%. Т. пл. 64-65 °С. Найдено, %: N 18,3; Cl 15,0. $C_9H_{12}ClN_3O_2$. Вычислено, %: N 18,2; Cl 15,4. Выход VIIб- 58%. Т.пл. 50-52 °С. Найдено, %: N 15,0; Br 28,96. $C_9H_{12}BrN_3O_2$. Вычислено, %: N 15,3; Br 29,1. ПМР спектр VIIa, ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,5 с (3H, COCH₃), 2,55с (3H, 6-CH₃); 3,45 с (3H, NCH₃), 4,02 с (3H, OCH₃).

2-ԱՄԻՆ-4-ՄԵԹՕՔՍԻ-6-ՄԵԹԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ(ՍԻՄ-ՏՐԻԱԶԻՆԻ) ՌԵԱԿՏԻՎՆԵՐԸ

Վ. Վ. ԴՈՎԼԱՏՅԱՆ, Է. Ն. ՀԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Տ. Ա. ԳՈՄԿՏՅԱՆ, Ա. Ս. ՈՐՍՎԱՆՅԱՆ,
Ն. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ և Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ

2-Ամին-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրին(պիրիմիդին, սիմ-տրիպիրին) և քացախանհիդրիդի փոխազդմամբ ստացվել են 2-ացետիլամինա-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրիններ, որոնց կալիումական աղերը ենթարկվել են ալկիլման: Այս փոխազդմամբ ստացված 2-N-ացետիլ-N-մեթիլ(ալիլ, բենզիլ)-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրինները դեալկիլվել են առաջացնելով Համապատասխան 2-N-ալկիլամին-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրիններ:

Ցույց է տրվել, որ ՀիդրազինՀիդրատը 2-ացետիլամինազինների Հետ փոխազդելիս Հանդես է գալիս և որպես դեալկիլող, և որպես Հիդրազինալիզող ագենտ՝ առաջացնելով 2-ամին-4-Հիդրազինա-6-մեթիլպիրիններ, որոնք իդենտիկ են 2-ամին-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրինների Հիդրազինոլիզի արգասիքների Հետ:

2-Ացետիլամին-4-մեթօքսի-6-մեթիլպիրինի N-Հալոգեն սուլցինիմիդի ազդեցությամբ ենթարկվել են Հալոգենման, առաջեցնելով Համապատասխան 5-Հալոգենպիրիմիդիններ, որոնց ալկիլմամբ ստացվել են 2-N-ալկիլ-N-ացետիլամին-5-Հալոգեն-6-մեթիլպիրիններ:

THE INTERACTION OF 2-AMINO-4-METHOXY-6-METHYLPYRIMIDINES (TRIAZINES)

V. V. DOVLATYAN, E. N. HAMBARDZUMYAN, T. A. GOMKTSYAN,
A. S. VOSKANYAN, N. Kh. KHACHATRYAN and A. P. YENGOYAN

2-Acethylamino-4-methoxy-6-methylazines are obtained by the interaction of 2-amino-4-methylazines (of pyrimidine, s-triazine) with acetic anhydrides. The potassium salts of these compounds were alkylated. The obtained 2-N-acetyl-N-methyl(allyl, benzyl)-4-methoxy-6-methylazines were dealcylated forming 2-N-alkylamino-4-methoxy-6-methylazines.

It has been established that the interaction of hydrazine hydrate with 2-acetylaminazines results 2-amino-4-hydrazino-6-methylazines identical with products of hydrazinolise of 2-amino-4-methoxy-6-methylazines.

5-Haloidpyrimidines have been synthesized by the interaction of 2-acetylamino-4-methoxy-6-methyl pyrimidines with N-haloidsukcinimides. The resulting products were alkylated forming the corresponding 2-N-alkyl-N-acetylamino-4-methoxy-5-haloid-6-methoxypyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Довлатян В.В., Гомкцян Т.А. // Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, №3-4, с. 77.
- [2] Пат. 339 (1997). Р.А. Бюлл. пром. собственность, 1997, №1, с. 27.
- [3] Hirt R., Nidecher H. Berchtold R. // Helv. chim. Acta, 1950, v. 33, p. 1365.
- [4] Joshihiro Nitta // Chem. pharm. Bull., 1965, v. 13, №5, p. 557 // C.A., 1965, v. 63, №11556.
- [5] Довлатян В.В., Хачатрян Н.Х. // Арм. хим. ж., 1971, т. 24, №2, с. 164.