

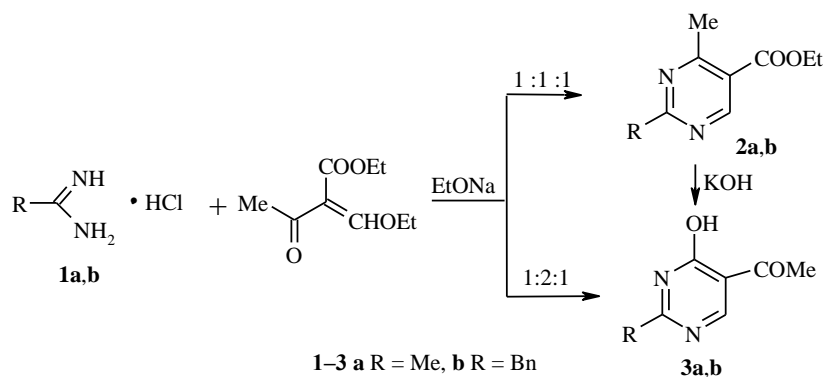
ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЭТИЛАТА НАТРИЯ НА НАПРАВЛЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ В РЕАКЦИЯХ АМИДИНОВ С ЭТОКСИМЕТИЛЕНАЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

Ключевые слова: 5-ацетил-4-гидрокси-пиримидины, гидроксид калия, 5-этоксикарбонилпиримидины, этилат натрия, рециклизация.

Ранее сообщалось о рециклизации пиримидинов, протекающей с замещением эндоциклического атома углерода C₍₄₎ внециклическим атомом углерода 5-этоксикарбонильной группы [1, 2]. Такого рода перегруппировки были классифицированы как C–C рециклизации пиримидинов, в отличие от N–N рециклизаций (перегруппировки Димрота) [3] и N–C рециклизаций (перегруппировки Коста-Сагитуллина) [4].

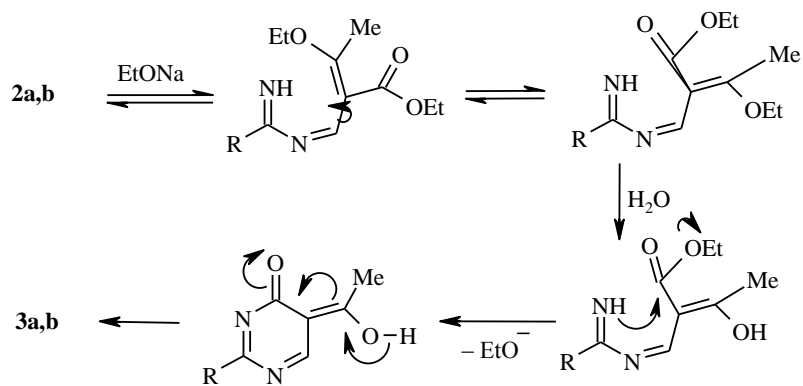
При изучении конденсации гидрохлоридов ацетамида (**1a**) и фенил-ацетамида (**1b**) с этоксиметиленациетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия, замечено существенное влияние количества этилата натрия на направление гетероциклизации. Выяснилось, что при эквимолярном соотношении амидинов, этоксиметиленациетоуксусного эфира и этилата натрия с высоким выходом получают 2-метил(2-бензил)-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидины **2a,b**, тогда как при двойном избытке этилата натрия к количествам взятых реагентов образуются 5-ацетил-4-гидрокси-2-метил(2-бензил)пиримидины **3a,b**.

Мы предполагаем, что в случае избытка этилата натрия, как и при эквимолярном соотношении реагентов реакция первоначально протекает с образованием соединений **2**. Однако в процессе обработки, образующаяся в присутствии воды щелочь (при избытке этилата натрия) приводит к рециклизации соединений **2** в пиримидины **3**.



Наши опыты показали, что действительно при взаимодействии 5-этоксикарбонилпроизводных **2** с KOH в спирте быстро (в течение 5–10 мин) с высоким выходом образуются 5-ацетилпиримидины **3a,b**. Путем хроматографического контроля реакционной смеси мы также выяснили, что в толуольно-спиртовом растворе этилата натрия соединения **2** практически не превращаются в пиримидины **3**. Однако добавление воды, т. е. образование в растворе ионов OH⁻, приводит к такой трансформации. Это подтверждает наше предположение о роли воды (точнее сказать, гидроксид-ионов) в данной перегруппировке [2].

Как и в описанных ранее примерах рассматриваемой перегруппировки, ни в процессе синтеза соединений **2** и **3**, ни при рециклизации соединений **2** мы не обнаружили образования изомерных пиримидинам **3a,b** 2-замещенных 4-гидрокси-6-метил-5-формилпиримидинов.



2-Бензил-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидин (2b). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.46 г (0.02 моль) натрия в 30 мл этанола, добавляют 3.4 г (0.02 моль) гидрохлорида фенилацетамина и перемешивают 30 мин при ~20 °С. Отфильтровывают осадок NaCl, к фильтрату добавляют 3.7 г (0.025 моль) этилового эфира этоксиметиленацетоуксусной кислоты и кипятят 6 ч. Отгоняют спирт, остаток экстрагируют гексаном, объединенные экстракты хроматографируют на колонке с силикагелем. Получают 3.7 г (72%) пиримидина **2b**, масло, R_f 0.51 (бензол–ацетон, 8:1). Спектр ЯМР ¹H соединения **2b** (CDCl₃, 300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.4 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃CH₂O); 2.81 (3H, с, 4-CH₃); 4.29 (2H, с, CH₂); 4.38 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 7.19–7.40 (5H, м, Ph); 9.07 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц), δ, м. д.: 14.30 (CH₃); 24.50 (4-CH₃); 46.06 (CH₂); 61.55 (OCH₂); 121.17 (C₍₅₎); 126.78 (*p*-Ph); 128.63 (*o*-Ph); 129.31 (*m*-Ph); 137.82 (*ipso*-Ph); 159.22 (C₍₆₎); 165.09 (C₍₄₎); 169.03 (C₍₂₎); 171.65 (CO). Найдено, %: N 10.58. C₁₅H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: N 10.93.

Перегруппировка 2-замещенных 4-метил-5-этоксикарбонилпиримидинов 2a,b в 2-замещенные 5-ацетил-4-окси-пиримидины 3a,b под действием щелочи. В 10 мл этанола растворяют 0.5 г (9 ммоль) гидроксид калия, 3 ммоль пиримидина **2a** или **2b** и перемешивают при 20–25 °С. Через 10 мин выпавшие кристаллы соли оксипиримидина отфильтровывают, растворяют в воде и нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из водного спирта, получают 0.35 г (76%) белых кристаллов 5-ацетил-2-метил-4-окси-пиримидина **3a**, т. пл. 146–148 °С, R_f 0.55 (спирт). После нейтрализации соляной кислотой (в процессе выделения соединения **3b**) экстрагируют бензолом. Отгоняют растворитель и получают 0.5 г (73%) 2-бензил-4-окси-5-ацетилпиримидина **3b**, т. пл. 160–161 °С, R_f 0.59 (бензол–ацетон, 4:1). Спектр ЯМР ¹H соединения **3a** (DMCO-d₆, 300 МГц), δ, м. д.: 2.53 (3H, с, 2-CH₃); 2.65 (3H, с, COCH₃); 8.88 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 75 МГц), δ, м. д.: 23.68 (CH₃); 25.36 (2-CH₃); 120.77 (5-C); 158.34 (C₍₆₎); 165.88 (C₍₄₎); 167.49 (C₍₂₎); 168.80 (CO). Найдено, %: N 18.28. C₇H₈N₂O₂. Вычислено, %: N 18.41.

Спектр ЯМР ¹H соединения **3b** (CDCl₃, 300 МГц), δ, м. д.: 2.95 (3H, с, CH₃); 4.46 (2H, с, CH₂); 7.13–7.43 (5H, м, Ph); 9.16 (1H, с, Н-6); 12.25 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 75 МГц), δ, м. д.: 24.69 (CH₃); 45.79 (CH₂); 120.52 (C₍₅₎); 127.04 (*p*-Ph); 128.79 (*o*-Ph); 129.40 (*m*-Ph); 137.38 (*ipso*-Ph); 159.85 (C₍₆₎); 168.69 (C₍₄₎); 170.37 (C₍₂₎); 172.05 (CO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 [M]⁺ (78), 227 [M–H]⁺ (100), 226 [M–H–1]⁺ (11), 213 [M–CH₃]⁺ (4), 185 [M–COCH₃]⁺ (5), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (20). Найдено, %: N 12.48. C₁₃H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: N 12.27.

Работа выполнена в рамках научной темы 0471 Министерства науки и образования Республики Армения, а также при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA–US CRDF, грант N CH 090-02 / 12040).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. С. Варганян, Ж. В. Казарян, С. А. Варганян, *ХГС*, 1558 (1982).
2. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, *ХГС*, 1735 (2003).
3. D. J. Brown, *Mechanisms of Molecular Migrations*, J. Wiley, N. Y., **1**, 209 (1968).
4. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419 (2000).

Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, Л. Г. Саакян

Поступило в редакцию 10.06.2004

**Институт органической
химии НАН РА,**

*Ереван 375091, Республика Армения
e-mail: gdanag@email.com*

ХГС. – 2005. – № 2. – С. 294.
