

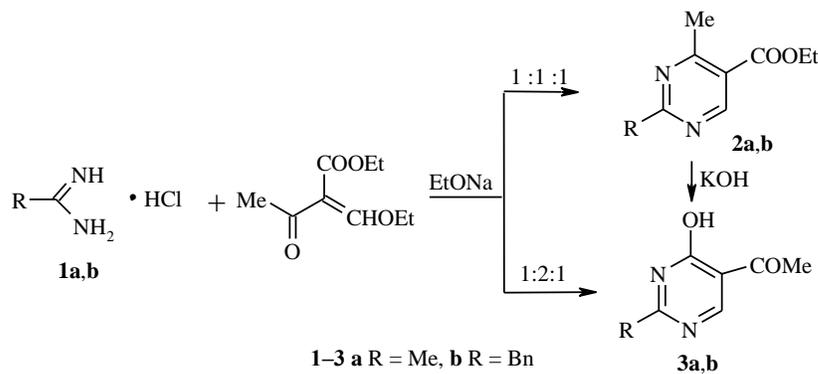
## ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЭТИЛАТА НАТРИЯ НА НАПРАВЛЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ В РЕАКЦИЯХ АМИДИНОВ С ЭТОКСИМЕТИЛЕНАЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

**Ключевые слова:** 5-ацетил-4-гидроксипиримидины, гидроксид калия, 5-этоксикарбонилпиримидины, этилат натрия, рециклизация.

Ранее сообщалось о рециклизации пиримидинов, протекающей с замещением эндоциклического атома углерода C<sub>(4)</sub> 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].

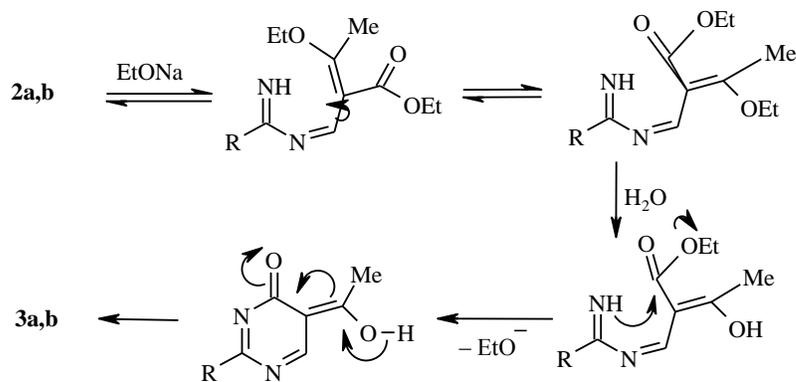
При изучении конденсации гидрохлоридов ацетамида (**1a**) и фенил-ацетамида (**1b**) с этоксиметиленациетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия, замечено существенное влияние количества этилата натрия на направление гетероциклизации. Выяснилось, что при эквимолярном соотношении амидинов, этоксиметиленациетоуксусного 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<sup>–</sup>, 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  $^1\text{H}$  соединения **2b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.4 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2.81 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 4.29 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.38 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 7.19–7.40 (5H, м, Ph); 9.07 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц),  $\delta$ , м. д.: 14.30 ( $\text{CH}_3$ ); 24.50 (4- $\text{CH}_3$ ); 46.06 ( $\text{CH}_2$ ); 61.55 ( $\text{OCH}_2$ ); 121.17 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 126.78 ( $p$ -Ph); 128.63 ( $o$ -Ph); 129.31 ( $m$ -Ph); 137.82 ( $ipso$ -Ph); 159.22 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 165.09 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 169.03 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 171.65 (CO). Найдено, %: N 10.58.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . 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  $^1\text{H}$  соединения **3a** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.53 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.65 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 8.88 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 МГц),  $\delta$ , м. д.: 23.68 ( $\text{CH}_3$ ); 25.36 (2- $\text{CH}_3$ ); 120.77 (5- $\text{C}$ ); 158.34 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 165.88 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 167.49 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 168.80 (CO). Найдено, %: N 18.28.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: N 18.41.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.95 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.46 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.13–7.43 (5H, м, Ph); 9.16 (1H, с, Н-6); 12.25 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 МГц),  $\delta$ , м. д.: 24.69 ( $\text{CH}_3$ ); 45.79 ( $\text{CH}_2$ ); 120.52 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 127.04 ( $p$ -Ph); 128.79 ( $o$ -Ph); 129.40 ( $m$ -Ph); 137.38 ( $ipso$ -Ph); 159.85 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 168.69 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 170.37 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 172.05 (CO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 228 [ $\text{M}]^+$  (78), 227 [ $\text{M}-\text{H}]^+$  (100), 226 [ $\text{M}-\text{H}-1]^+$  (11), 213 [ $\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (4), 185 [ $\text{M}-\text{COCH}_3]^+$  (5), 91 [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ] (20). Найдено, %: N 12.48.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . 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.

---