

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XIV. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ
 2,6-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИ-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ

М. С. КРАМЕР и А. А. АРОЯН

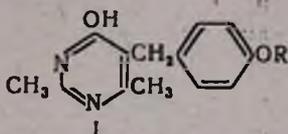
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 6 VI 1969

Взаимодействием *п*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с гидрохлоридом ацетамидина в присутствии метилата натрия синтезированы 2,6-диметил-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)пириимидины, которые переведены в 4-хлор- и 4-метоксипроизводные.

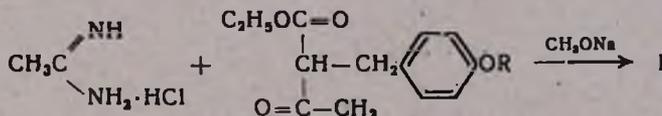
Табл. 3, библи. ссылок 4.

В продолжение начатых работ по синтезу производных пириимидина [1] мы задались целью исследовать некоторые реакции ряда оксипириимидинов, отличающихся от ранее синтезированных наличием во втором положении метильной группы, с общей формулой:



R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉.

Синтез 2,6-диметил-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)пириимидинов проведен циклизацией эквимолекулярных количеств *п*-алкоксибензилацетоуксусных эфиров с гидрохлоридом ацетамидина в присутствии метилата натрия.



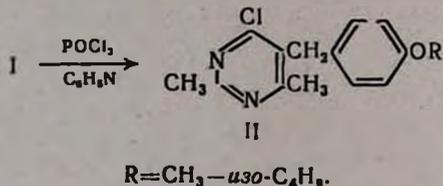
Оксипириимидины — белые кристаллические вещества, не растворимые в воде и в органических растворителях — получают с 65—70% выходами. Попытка повысить их выходы при помощи увеличения количества метилата натрия или гидрохлорида ацетамидина не дала удовлетворительных результатов. Такие же результаты получаются и при применении этилата натрия.

Осаждение оксипроизводных пириимидина из водных растворов их натриевых солей следует проводить при pH не ниже 6—7. Избыток уксусной кислоты приводит к растворению значительной части продукта реакции.

Аналогичную циклизацию на примере ацетоуксусного эфира и ацетамида в присутствии водного раствора едкого натра проводили Фостер и Свайдер [2]. Мы также попытались получить вышеуказанные 4-оксипиримидины этим методом, однако выходы последних не превышали 15—20%.

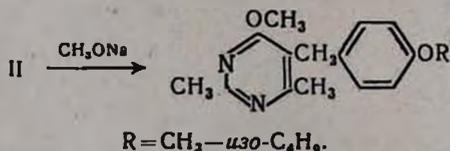
Необходимые для циклизации *n*-алкоксибензилацетоуксусные эфиры получены взаимодействием ацетоуксусного эфира с *n*-алкоксибензилхлоридами [3], а гидрохлорид ацетамида — из ацетонитрила по известной прописи [4].

Нагреванием 2,6-диметил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов с избытком хлорокиси фосфора были синтезированы 4-хлорпиримидины с 85—90% выходами



При этом важна температура реакции, так как повышение ее до температуры кипения хлорокиси фосфора приводит к образованию маслообразных некристаллизующихся продуктов. Для успешной кристаллизации хлоридов необходимо тщательное удаление из реакционной среды хлорокиси фосфора. 2,6-Диметил-4-хлор-5-(*n*-изопропокси- и *n*-бутоксibenзил)пиримидины удалось закристаллизовать лишь после вакуум перегонки.

Взаимодействие 4-хлорпиримидинов с метилатом натрия в среде метанола приводит к замещению хлора на метоксильную группу.



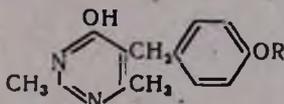
Полученные с 55—60% выходами 2,6-диметил-4-метокси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины перегоняются без разложения и при стоянии кристаллизуются. Чистота и индивидуальность последних подтверждены данными элементарного анализа и хроматографией в тонком слое окиси алюминия II активности в системе эфир—петролейный эфир (1 : 1).

Экспериментальная часть

2,6-Диметил-4-окси-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (I). К охлажденному раствору метилата натрия, приготовленному из 4,6 г (0,2 г-ат) натрия и 100 мл метанола, прибавляют последовательно 9,45 г (0,1 моля) гидрохлорида ацетамида [4] и 0,1 моля *n*-алкоксибензилацетоуксусного эфира [3]. Реакционную смесь нагревают при

перемешивании на водяной бане 2—3 часа. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл воды и водный раствор осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой при охлаждении до pH=6—7. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, хорошо промывают холодной водой, высушивают и перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 1).

Таблица 1

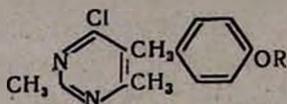


R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	69,5	168—169	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	68,81	68,83	7,00	6,60	11,30	11,46
C ₂ H ₅	64,8	189—190	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	69,70	69,74	7,28	7,02	11,15	10,84
C ₃ H ₇	71,6	155—156	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,57	70,56	7,60	7,36	10,57	10,20
изо-C ₃ H ₇	72,0	149—150	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,70	70,56	7,15	7,36	10,00	10,20
C ₄ H ₉	75,4	165—166	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	71,50	71,29	8,00	7,74	9,45	9,77
изо-C ₄ H ₉	70,5	145—146	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	70,90	71,29	7,70	7,74	9,81	9,77

2,6-Диметил-4-хлор-5-(*p*-алкоксибензил)пиримидины (II). К 30 г (0,2 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора прибавляют 1,58 г (0,02 моля) пиридина и 0,02 моля 2,6-диметил-4-окси-5-(*p*-алкоксибензил)пиримидина. Смесь нагревают на водяной бане с обратным холодильником 10—12 часов. После отгонки избытка хлорокиси фосфора остаток выливают на мелко измельченный лед и оставляют на 1—2 дня в холодильнике до кристаллизации продукта. Полученные кристаллы отфильтровывают, хорошо промывают водой и высушивают на воздухе (табл. 2).

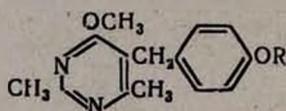
2,6-Диметил-4-метокси-5-(*p*-алкоксибензил)пиримидины (III). Смесь раствора метилата натрия [2,3 г (0,01 г-ат) натрия, 30 мл метанола] и 0,01 моля 2,6-диметил-4-хлор-5-(*p*-алкоксибензил)пиримидина нагревают 1 час на водяной бане. Образовавшийся осадок хлористого натрия отфильтровывают, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %	
					найдено	вычислено
CH ₃	85,6	—	95—96	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O	13,81	13,49
C ₂ H ₅	90,5	—	89—90	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O	12,85	12,81
C ₃ H ₇	93,3	—	78—79	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O	12,54	12,19
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	87,4	184—185	90—92	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O	13,92	12,19
C ₄ H ₉	75,0	190—192	40—41	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O	11,43	11,63
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	89,5	—	110—111	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O	11,83	11,63

Таблица 3



R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	R _f	Молекулярная формула	Анализ, %					
						C		H		N	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	56,5	145—147	—	0,51	C ₁₅ H ₁₉ N ₂ O ₂	69,60	69,74	6,92	7,02	11,01	10,85
C ₂ H ₅	53,2	152—155	51—52	0,55	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	71,03	70,56	7,85	7,38	10,35	10,28
C ₃ H ₇	60,0	166—168	45—46	0,58	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	71,50	71,29	7,40	7,74	9,70	9,77
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	62,9	157—158	65—66	0,59	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	71,00	71,29	7,33	7,74	9,70	9,77
C ₄ H ₉	57,5	175—180	47—48	0,60	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	71,56	71,96	8,01	8,05	8,95	9,32
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	58,7	176—178	42—43	0,65	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	72,32	71,96	8,06	8,05	9,35	9,32

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XIV. 2,6-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍԻ-5-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻՆ) ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՌԵԱԿՏԻԱՆԵՐ

Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ Է. Զ. Ա. ԶՈՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Շարունակելով հետազոտությունները պիրիմիդինի ածանցյալների բնագավառում, պ-ալկոքսիբենզիլացետոքացախաթթվի էսթերների և ացետամիդինի հիդրոքլորիդի փոխազդեցությամբ նատրիումի մեթիլատի ներկայու-

թլամբ սինթեզել ենք 2,6-դիմեթիլ-4-օքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինները, Վերջիններս ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ավելցուկի հետ տաքացնելիս ջրալին բաղնիքի վրա փոխարկվել են 85—90% ելքերով համապատասխան 4-քլորածանցյալներին: 4-Քլորպիրիմիդինների և նաարիումի մեթիլատի փոխազդեցությամբ մեթանոլի միջավայրում սինթեզել ենք 2,6-դիմեթիլ-4-մեթօքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինները, որոնք թորվելուց հետո բյուրեղանում են:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967); А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. А. Мелик-Оганджян, там же, 20, 61 (1967).
2. Н. М. Foster, Н. R. Snyder, J. Am. Chem. Soc., 76, 121 (1954).
3. Л. В. Гюльбудагян, Р. В. Карапетян, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 145 (1959).
4. А. В. Докс, „Синтезы органических препаратов“, Сб. 1, 1949, стр. 66.