



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87608 (13) C2

(51) МПК (2009)
C07D 239/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЦІАНОМЕТИЛПІРИМІДИНІВ

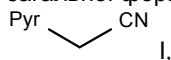
1

(21) а200714877

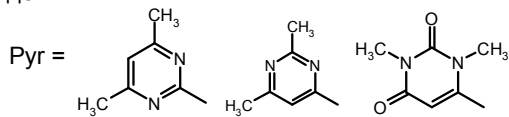
(22) 27.12.2007

(24) 27.07.2009

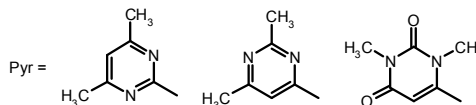
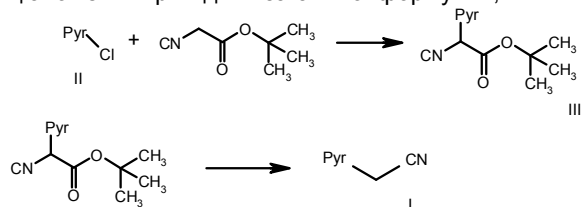
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

(72) НЕСТОРАК ІГОР ЮРІЙОВИЧ, ВОЛОВНЕНКО
ТЕТЯНА АНАТОЛІЙВНА, ТОЛМАЧЕВ АНДРІЙ
ОЛЕКСІЙОВИЧ, ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН
МИХАЙЛОВИЧ(73) КІЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА(56) Takao Sakamoto, Ken-Ichi Tanji, Setsuko
Niitsuma, Takayasu Ono and Hiroshi Yamanaka,
"Studies on Pyrimidine Derivatives. XX.) Synthetic
Utility of Hydroxymethylpyrimidines and Related
Compounds", Chem. Pharm. Bull, vol. 28, (1980), pp.
3362-3368(57) 1. Спосіб отримання ціанометилпіримідинів
загальної формули I

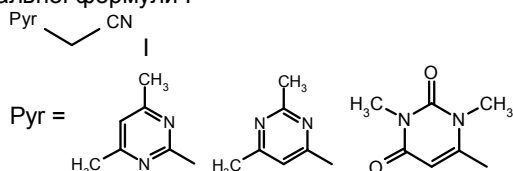
де

який відрізняється тим, що хлорпіримідини
загальної формули II піддають взаємодії з трет-
бутилціаноацетатом в присутності основ з

2

утворенням трет-бутил-2-ціано-2-
(піримідиніл)ацетатів загальної формули III, які в
кислотному середовищі утворюють
ціанометилпіримідини загальної формули I,

де Pyr має значення, як визначено вище.

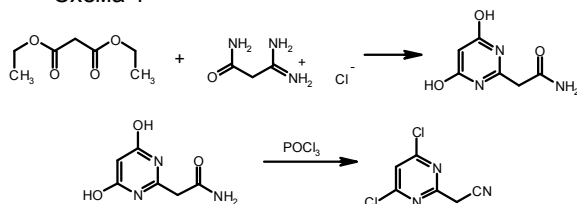
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що
першу стадію проводять в диметилформаміді або
диметилсульфоксиді в присутності карбонату
калію.3. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що
другу стадію проводять в суміші етанолу та
соляної кислоти.4. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що
другу стадію проводять в оцтовій кислоті.Даний винахід стосується галузі органічної
хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме
способу отримання ціанометилпіримідинів
загальної формули Iякі можуть бути використані як фізіологічно
активні речовини в медицині або проміжні
продукти при їх синтезі.Відомі такі способи отримання
ціанометилпіримідинів.Отримання 4,6-дихлор-2-
ціанометилпіримідину та конденсацією
діетилмалонату та гідрохлориду
карбоксамідоацетамідину в присутності етилату
натрію з утворенням 4,6-дигідрокси-2-
карбоксамідометилпіримідину, та взаємодія
останнього з оксохлоридом фосфору в присутності
N,N-диметиланіліну [S.M. McElvan, Bryce E. Tate//
Further Observations on the Alcoholysis of Diethyl
Diiminomalonate Monohydrochloride. Some New
Pyrimidines// J. Amer. Chem. Soc. - 1951. -Vol. 73. -
P. 2760.] як зображено на схемі 1

(13) C2

(11) 87608

(19) UA

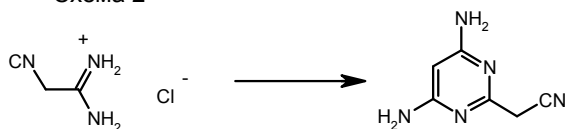
Схема 1



Недоліками цього способу є низький вихід цільового продукту (13%) необхідність використання токсичного оксохлорида фосфору та вкрай обмежений перелік цільового продукту.

Спосіб отримання 4,6-діаміно-2-ціанометилпіримідину самоконденсацією гідрохлориду ціанацетамідину в насиченому аміаку спирті [S.M. McElvan, Bryce E. Tate// Further Observations on the Alcoholysis of Diethyl Diiminomalonate Monohydrochloride. Some New Pyrimidines// J. Amer. Chem. Soc. - 1951. - Vol. 73. - P. 2760.] як зображено на схемі 2

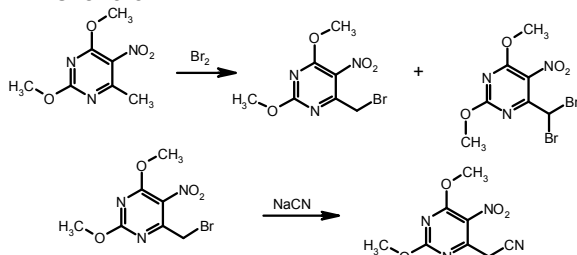
Схема 2



Недоліками цього способу є необхідність використання токсичного спиртового розчину аміаку та вкрай обмежений перелік цільового продукту.

Спосіб отримання 2,6-диметокси-5-нітро-4-ціанометилпіримідину шляхом bromування 2,6-диметокси-4-метил-5-нітропіримідину з утворенням 2,6-диметокси-5-нітро-4-бромометилпіримідину та взаємодія останнього з ціанідом натрію у водному етанолі [Thomas L. Cupps, Dean S. Wise, Leroy B. Townsend// Synthetic Strategies toward the Synthesis of 2,4-Dimethoxypyrrolo[3,2-d]pyrimidine// J. Org. Chem. - 1983. - Vol. 48. - P. 1060.] як зображено на схемі 3

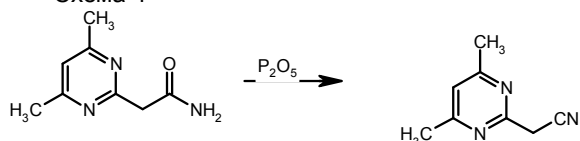
Схема 3



Недоліками цього способу є низький вихід цільового продукту (24%), необхідність розділяти суміш продуктів на першій стадії за допомогою колонкової хроматографії, використання сильноотруйного ціаніду натрію, та вкрай обмежений перелік цільового продукту.

Отримання 2-ціанометил-4,6-диметилпіримідину дегідратацією 2-карбоксамідометил-4,6-диметилпіримідину під дією оксиду фосфору [Г.Г.Данагулян, Л.Г.Саакян, Д.А.Тадевосян// Исследование нуклеофильной перегруппировки иодида 2-(цианометил)-1,4,6-триметилпиридиния в нитрил 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты// ХГС. - 2004. - С.560.] як зображено на схемі 4

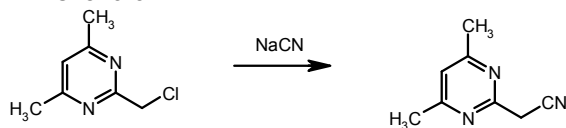
Схема 4



Недоліками цього способу є низький вихід цільового продукту (33%), використання сильно дратівливого оксиду фосфору, необхідність проведення сублимації у вакуумі, та вкрай обмежений перелік цільового продукту.

Найбільш близьким за технічним результатом є наступний спосіб отримання 2-ціанометил-4,6-диметилпіримідину, який полягає у взаємодії 2-хлорметил-4,6-диметилпіримідину з ціанідом натрію у водному етанолі [Takao Sakamoto, Ken-ichi Tanji, Setsuko Niitsuma, Takayasu Ono, Hiroshi Yamanaka// Studies on Pyrimidine Derivatives. XX. Synthetic Utility of Hydroxymethylpyrimidines and Related Compounds// Chem. Pharm. Bull. -1980. - Vol. 28. - P.3362.] як зображено на схемі 5

Схема 5

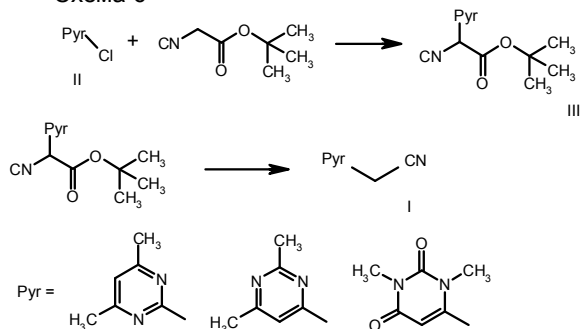


Недоліками цього способу є використання сильноотруйного ціаніду натрію та вкрай обмежений перелік цільового продукту.

В основу винаходу поставлено задачу створити більш зручний спосіб отримання ціанометилпіримідинів, внаслідок усунення токсичних реагентів та довготривалих і трудомістких операцій, розширити асортимент сполук типу I, та підвищити вихід цільового продукту.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб отримання ціанометилпіримідинів загальної формули I, згідно винаходу, що заявляється, хлорпіримідини загальної формули II піддають взаємодії з трет-бутилціаноацетатом в присутності основ з утворенням трет-бутил-2-ціано-2-(піримідиніл)ацетатів загальної формули III, які в кислому середовищі утворюють ціанометилпіримідини загальної формули I. При цьому першу стадію проводять в диметилформаміді або диметилсульфоксиді в присутності карбонату калію, а другу стадію проводять в суміші етанолу та соляної кислоти або в оцтовій кислоті, як зображено на схемі 6

Схема 6



Винахід підтверджується нижченаведеними прикладами.

Приклад 1

Методики синтезу трет-бутил-2-ціано-2-(піримідиніл)ацетатів.

Методика А

Суміш 10ммоль хлорпіримідину, 11ммоль трет-бутилціаноацетату 25мл сухого диметилформаміду і 22ммоль безводного карбонату калію гріють при 120°C при перемішуванні 8 годин. Суміш упарюють у вакуумі, додають 30мл води, і обережно підкислюють 20% соляною кислотою до припинення виділення бульбашок вуглекислого газу. Осад, що випав, відфільтровують, перекристалізують з водного етанолу.

Методика В

До 5ммоль хлорпіримідину в 5мл сухого диметилсульфоксиду додають 5ммоль трет-бутилціаноацетату та 10ммоль сухого перетертого карбонату калію. Суміш витримують при температурі 50-60°C впродовж 48 годин. Кінець реакції визначають за ТШХ. Реакційну суміш виливають в 50мл води, підкислюють соляною кислотою до рН 3. Екстрагують хлороформом, висушують хлоридом кальцію. Розчинник упарюють. Утворюються кристали, які відфільтровують і на фільтрі промивають декілька разів водою.

Приклад 2

Трет-бутил-2-ціано-2-(4,6-диметил-2-піримідиніл)ацетат.

Методика А.

Жовті кристали, вихід 72%. Т.топл. 198°C. ^1H ЯМР (DMSO d-6, 500 MHz), δ , м.ч: 1.47 (с, 9H), 2.38 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 6.68 (с, 1H), 13.25 (с, 1H).

Приклад 3

Трет-бутил-2-ціано-2-(2,6-диметил-4-піримідиніл)ацетат.

Методика А. Жовті кристали, вихід 77%. Т.топл. 184°C. ^1H ЯМР (DMSO d-6, 500 MHz), δ , м.ч: 1.41 (с, 6H), 1.47 (с, 3H), 2.22 (с, 2H), 2.31 (с, 1H), 2.34 (с, 2H), 2.51 (с, 1H) 6.72 (с, 0.3H), 7.60 (с, 0.7H), 12.63 (с, 0.7H), 13.20 (с, 0.3H). ^1H ЯМР (CDCl₃, 500 MHz), 5 1.52 (с, 9H), 2.34 (с, 3H), 2.52 (с, 3H), 6.76 (с, 1H), 13.67 (с, 1H).

Приклад 4

Трет-бутил-2-ціано-(1,3-диметил-2,6-діокси-1,2,3,6-тетрагідро-4-піримідиніл)-ацетат.

Методика В. Білі кристали, вихід 81%. Т.топл. 136°C. 14 спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 2205(CN), 1752, 1706, 1690 (C=O); ^1H ЯМР (CCl₄,

400 MHz) δ , м.ч: 1.57 (с, 9H), 3.28 (с, 3H), 3.40 (с, 3H), 4.54 (с, 1H), 5.77 (с, 1H).

Приклад 5

Методики синтезу ціанометилпіримідинів.

Методика С

10ммоль трет-бутил-2-ціано-2-(піримідиніл)ацетату поміщають у колбу на 100мл. Додають 40мл етанолу. Нагрівають до кипіння і за один раз додають 9мл концентрованої соляної кислоти. Суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 40хв, упарюють у вакуумі додають 30мл води і обережно присипають карбонат калію до припинення виділення бульбашок вуглекислого газу. Утворений розчин насхо упарюють у вакуумі, додають 30мл киплячого діетилового ефіру, відфільтровують від неорганічних солей, які промивають на фільтрі киплячим ефіром (тричі по 20мл). Ефірні витяжки упарюють у вакуумі. В колбі залишається маслянистий залишок, який швидко затвердіває, і являє собою чистий продукт.

Методика D

До 5ммоль трет-бутил-2-ціано-2-(піримідиніл)ацетату додають 10 мл суміші HOAc-H₂O (10:1). Кип'ятять 6 годин, розчинник упарюють, поступово додають розчин карбонату натрію до рН 8. Осад відфільтровують.

Приклад 6

2-ціанометил-4,6-диметилпіримідин

Методика С Жовті кристали, вихід 88%. Т.топл. 79°C. ^1H ЯМР (DMSO d-6, 500 MHz), δ , м.ч: 2.40 (с, 6H), 4.26 (с, 2H), 7.22 (с, 1H).

Приклад 7

4-ціанометил-2,6-диметилпіримідин

Методика С Жовті кристали, вихід 78%. Т.топл. 60°C. ^1H ЯМР (DMSO d-6, 500 MHz), δ , м.ч: 2.42 (с, 3H), 2.55 (с, 3H) 4.17 (с, 2H), 7.20 (с, 1H).

Приклад 8

1,3-диметил-2,6-діокси-1,2,3,6-тетрагідро-4-піримідинілацетонітрил

Методика D. Вихід 79% . Т.топл. 90°C. 14 спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 2205 (CN), 1690 (C=O); ^1H ЯМР (DMSO d-6, 400 MHz), δ , м.ч: 3.19 (с, 3H), 3.36 (с, 3H), 4.19 (с, 2H), 5.78 (с, 1H).

Таким чином, результатом винаходу є спрощення синтезу ціанометилпіримідинів загальної формули I, внаслідок усунення токсичних реагентів та довготривалих і трудомістких операцій, розширення асортименту сполук типу I, та підвищення виходу цільового продукту.