

УДК 547.495.9

АМИНОАЗОЛЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ МАЛОНДИНИТРИЛА В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

© 2005 г. Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, А.В. Фалалеев, Ю.А. Ковыгин

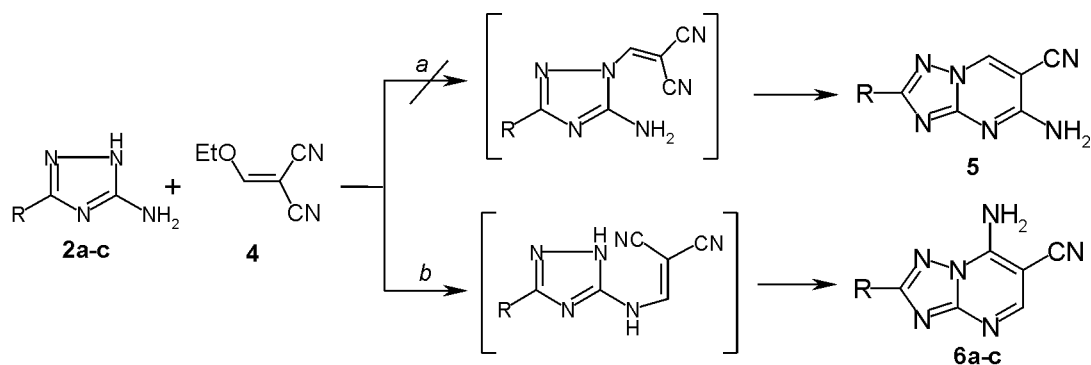
Воронежский государственный университет

Взаимодействием 3-амино-1,2,4-триазола и его 5-алкилпроизводных с этокси-метиленамалондинитрилом получены 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы, а с этоксиметиленцианусным эфиром – этил-7-амино [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилаты. Присоединение аминотриазола и аминобензимидазола к бензилиденмалонитрилу приводит к 5-амино-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло [1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилу и 2-амино-4-фенил-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбонитрилу, соответственно.

Малондинитрил (**1**) и его производные широко используются в синтезе азотистых гетероциклов различного назначения [1,2]. В настоящей работе изучено взаимодействие этоксиметилен- и бензилиденпроизводных **1** с аминотриазолами **2a-c**, аминобензимидазолом **3**. Найдено, что взаимодействие 3-амино-1,2,4-триазола (**2a**) и 5-метил-3-амино-1,2,4-триазола (**2b**) с этоксиметиленмалондинитрилом (**4**) при кипячении в этаноле в течение 10-15 мин с выходом 52-58% приводит к соответствующим 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилам (**6a,b**).

Акцепторная трифторметильная группировка в молекуле аминотриазола (**2c**) существенно затрудняет процесс, для которого в данном случае требуется кипячение в *n*-бутаноле в течение 10-12 ч.

Реакция начинается, очевидно, с нуклеофильного замещения легко уходящей этокси-группы, после чего следует внутримолекулярная циклизация. Выбор структуры конечного продукта (**5** или **6**) на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H затруднителен. Для сравнительной оценки реакционной способности эндо- и экзо-атомов азота, определяющей возможный путь (*a* или *b*) реакции, проведены



R = H (**2a**, **6a**); Me (**2b**, **6b**); CF₃ (**2c**, **6c**).

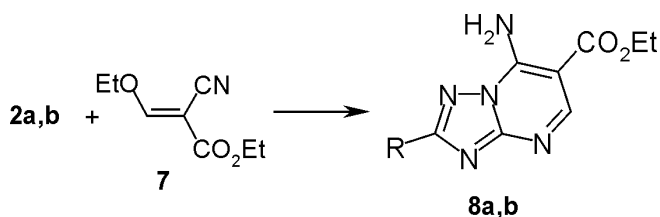
Таблица

Величины зарядов на эндо- и экзо- атомах азота в молекуле 3-амино-1,2,4-триазола

Атом N	MINDO /3	MNDO	AM1	PM3	3-21G	6-31G*	6-31 G**	6-31 G**/M P2
эндо	-0.007	-0.233	-0.199	0.314	-0.652	-0.568	-0.464	-0.464
экзо	-0.185	-0.359	-0.280	0.105	-0.853	-0.917	-0.740	-0.740

квантово-химические расчеты молекулы 3-амино-1,2,4-триазола как полуэмпирическими методами, так и *ab initio* в базисах различного порядка (программный комплекс HyperChem 7.0). Полуэмпирические расчеты проводились с оптимизацией геометрии молекулы, в расчетах *ab initio* геометрия соответствовала равновесной в приближении РМ3. Целью вычислений являлось определение величин зарядов на реакционных центрах по Малликену.

Как следует из таблицы, на экзо-атоме азота сосредоточен больший отрицательный заряд, поэтому можно предположить его большую нуклеофильность и предпочтительный путь реакции *b*.



Этоксиметиленциануксусный эфир **7**, реагируя с аминотриазолами **2a,b** в аналогичных условиях, дает этил-7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилаты **8a,b**.

Взаимодействие аминотриазолов **2a,b** с бензилденмалоннитрилом **9** протекает при кипячении в этаноле в условиях основного катализа. На основании данных ЯМР ¹H спектроскопии продукту реакции можно однозначно приписать структуру 5-амино-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло [1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **10**. В ее пользу гово-

рят: синглет одного С-Н протона в положении 7 дигидропиримидинового цикла, $\delta = 5.32$ м.д., синглет 2-х протонов аминогруппы с $\delta = 7.22$ м.д., синглет протона NH-группы пиримидина, $\delta = 8.80$ м.д.

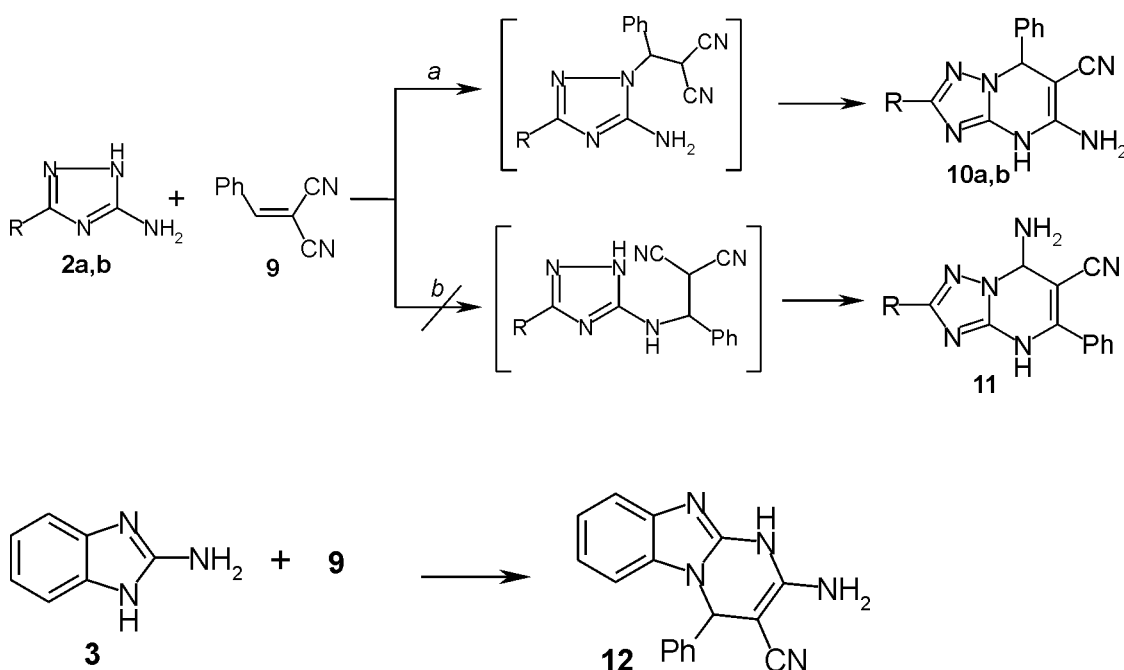
Реакция начинается, по-видимому, с присоединения по Михаэлю к активированной двойной связи, после чего следует внутримолекулярная циклизация. Реализация пути *a* в данном случае также может быть объяснена с позиций величин зарядов на реакционных центрах: в условиях основного катализа легче протекает депротонирование атома азота с меньшим значением отрицательного заряда.

Реагируя в аналогичных условиях, аминобензи-мидазол **3** дает 2-амино-4-фенил-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбонитрил **12**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254, элюент – этилацетат. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС.

7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (6a), **7-амино-3-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (6b)**, **этил-7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (8a)**, **этил-7-амино-3-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (8b)**. 0.01 моль аминотриазола **2a,b** растворяют в 10 мл этанола и добавляют к раствору 0.01 моль этоксиметиленмалондинитрила (**4**) или этоксиметиленциануксусно-



го эфира (7) в 10 мл этанола. Кипятят 15 минут, охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диметилформамида.

6a: Выход 57%. Т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 8.60 с (1H, СН, триазол); 8.67 с (1H, СН, пиримидин); 9.30 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 45.12; Н 2.36; N 52.39. С₆H₄N₆. Вычислено, %: С 45.00; Н 2.52; N 52.48.

6b: Выход 53%. Т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.31 с (3H, СН₃); 8.69 с (1H, СН, пиримидин); 9.35 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 48.16; Н 3.36; N 48.33. С₇H₆N₆. Вычислено, %: С 48.27; Н 3.47; N 48.25.

8a: Выход 64%. Т.пл. 241-243 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.41 т (3H, СН₃); 4.42 кв (2H, ОСН₂); 8.62 с (1H, СН, триазол); 8.72 с (1H, СН, пиримидин); 9.40 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 46.52; Н 4.26; N 33.59. С₈H₉N₅O₂. Вычислено, %: С 46.38; Н 4.38; N 33.80.

8b: Выход 56%. Т.пл. 234-235 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.35 т (3H, СН₃); 2.24 с (3H, СН₃); 4.38 кв (2H, ОСН₂); 8.71 с (1H, СН, пиримидин); 9.43 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 48.82; Н 5.12; N 31.59. С₉H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: С 48.87; Н 5.01; N 31.66.

7-амино-3-трифторметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрил (6c). Смесь 0.01 моль 5-трифторметил-3-амино-1,2,4-триазола (2c) и 0.01 моль 4 в 10 мл н-бутанола кипятят 10-12 ч. Выпавший после охлаждения осадок перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 45%. Т.пл. 231-233 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 8.78 с (1H, СН, пиримидин); 9.63 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 36.72; Н 1.38; N 36.79. С₇H₃F₃N₆. Вычислено, %: С 36.85; Н 1.33; N 36.84.

5-амино-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрил (10a), 5-амино-3-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрил (10b). К смеси 0.01 моль 2a,b и 0.01 моль бензилиденмалонитрила (9) в 10 мл этанола добавляют 3-4 капли триэтиламина и кипятят 2-3 ч. Выпавший осадок перекристаллизовывают из диоксана.

10a: Выход 63%. Т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.32 с (1H, СН-Ph); 7.22 с (2H, NH₂); 7.27-7.42 м (5H, аром.); 7.72 с (1H, СН, триазол); 8.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 60.62; Н 4.26; N 35.39. С₁₂H₁₀N₆. Вычислено, %: С 60.50; Н 4.23; N 35.27.

10b: Выход 59%. Т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.22 с (3H, СН₃); 5.27 с (1H, СН-Ph); 7.25 с (2H, NH₂); 7.32-7.47 м (5H, аром.); 8.97 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.67; Н 4.86; N 33.34. С₁₃H₁₂N₆. Вычислено, %: С 61.89; Н 4.79; N 33.31.

2-амино-4-фенил-1,4-дигидропиримидо[1,2-a]бензимидазол-3-карбонитрил (12). Получают аналогично соединениям 10. Выход 45%. Т.пл. 263-265 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.22 с (1H, СН-Ph); 6.86 с (2H, NH₂); 7.02 т (1H, аром.); 7.13 т (1H, аром.); 7.24-7.42 м (7H, аром.); 8.53 с (1H, NH). Найдено, %: С 71.64; Н 4.66; N 24.32. С₁₇H₁₃N₅. Вычислено, %: С 71.07; Н 4.56; N 24.37

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп / Под ред. Ф. С. Бабичева. Киев: Наук. Думка, 1987. 240 с.
2. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // Успехи химии. 1998. Т.67. Вып.5. С. 442.