

НОВЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИМИДИНОВ И ПИРАЗОЛО[5,1-*C*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ

В. В. Диденко, Х. С. Шихалиев, С. М. Медведева, И. В. Леденёва

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 12.05.2008 г.

Аннотация. Взаимодействием производных пиразолоазинов с диметилацеталем диметилформамида и последующей циклизацией с аминами получены новые пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-оны и пиразоло[5,1-*c*]пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазин-6-оны.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины, диметилацеталь N,N-диметилформамида, 2-пиридинон, аминометиленирование, внутримолекулярное амидирование.

Abstract. New pyrazolo[1,5-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidin-6-ones and pyrazolo[5,1-*c*]pyrido[4,3-*e*][1,2,4]triazin-6-ones were obtained by action of the pyrazoloazines derivatives with dimethyl formamide dimethylacetal and following cyclization with amines.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines, N,N-dimethylformamide dimethyl acetal, 2-pyridinone, aminomethylation, intramolecular amidation.

Гетероциклические системы, содержащие фрагменты пиразоло[1,5-*a*] пиримидина и пиразоло [5,1-*c*][1,2,4]триазина, представляют большой интерес для исследователей. Во-первых, обладая структурным подобием индолам и природным пуриновым основаниям, эти соединения проявляют широкий спектр биологической активности и применяются в качестве лекарственных препаратов [1, 2]. Во-вторых, препаративно доступные методы синтеза пиразолоазинов позволяют за короткий срок получить обширные «библиотеки» веществ с разнообразными функциональными группами в обоих фрагментах.

Весьма актуальным в настоящее время представляется дальнейшая модификация указанных систем с целью получения новых сложно построенных азагетероциклов и изучения их биологической активности.

Известно, что протоны алкильных групп γ -метилпиримидинов и δ -метил-*as*-триазинов обладают повышенной подвижностью [3, 4]. Мы нашли, что полученные нами [5] производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **1** подвергаются региоселективному аминометиленированию с образованием аддуктов **2** при кратковременном нагревании с диметилацеталем диметилформамида (ДМАДФА). С

помощью синтезированных диметиламинометиле-новых производных возможно построение разнообразных конденсированных циклов. Так, при введении в реакцию с ними N-нуклеофилов **3** (гидразин, алифатические и ароматические амины) в уксусной кислоте *in situ* образуются енамины **4** за счёт отрыва легко уходящей диметиламиногруппы (схема 1).

Последующее внутримолекулярное амидирование в уксусной кислоте приводит к замыканию α -пиридинонового цикла с образованием пиразоло [1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-онов ($X = \text{CH}$) и пиразоло[5,1-*c*]пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазин-6-онов ($X = \text{N}$) **5**.

Подтверждением предлагаемой схемы служит возможность выделения интермедиатов **4** при проведении реакции в ДМФА с менее активными ароматическими аминами. Последующее нагревание этих продуктов в уксусной кислоте, как и ожидалось, приводит к целевым α -пиридонам **5**.

Структура всех полученных соединений подтверждена методом ЯМР ^1H -спектроскопии и данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей в процессе реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Merck), элюенты — индивидуальные растворите-

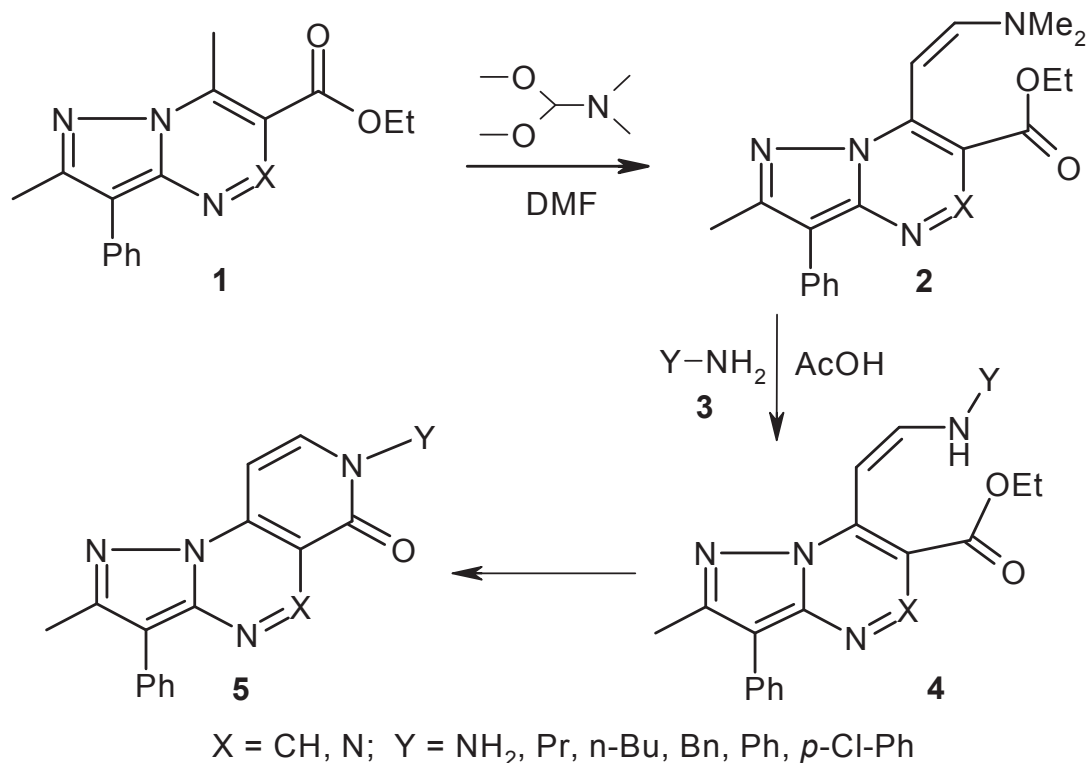


Схема 1

ли (петролейный эфир, хлороформ, этилацетат, изопропиловый спирт) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм — в парах йода и УФ-свете. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ с внутренним стандартом Me₄Si. Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500.

Общая методика синтеза этиловых эфиров 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновой (2, X=CH) и 4-[(E)-2-(диметиламино)винил]-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоновой (2, X=N) кислот. Пиразолоазины (1) нагревали с 10%-ным избытком ДМАДФА в диметилформамиде до кипения. Выпавший осадок соединений (2) отжимали на фильтре, промывали изопропиловым спиртом и сушили. Выход: 90—92%.

Общая методика синтеза пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6-онов (5, X=CH) и

пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин-6-онов (5, X=N). Эквимольные количества (2) и (3) кипятили в AcOH 5-30 минут. Осадок трициклического пиразолоазина (5) отжимали, промывали изопропиловым спиртом, перекристаллизовывали из диметилформамида. Выходы: 85—91%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альберт А. Избирательная токсичность: в 2-х т. Т. 1. Физико-химические основы терапии, М.: Медицина, 1989, с. 139.
2. Gregg B.T., Tymoshenko D.O., Razzano D.A., Johnson M.R. J. Comb. Chem., 2007, 9, 507.
3. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений, 2-е переработан. изд. Пер. с англ. под ред. М.А. Юровской. М.: Мир, 2004, с. 61.
4. Джейкобс Т. В кн.: Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Эльдерфилда. М.: ИЛ, 1960, 6, 207.
5. Диденко В.В., Воронкова В.А., Шихалиев Х.С., в сб. науч. тр-в Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых учёных, изд-во АГУ, 2006, с. 64.

Диденко Виталий Владимирович — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433, e-mail: Snowby@yandex.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор кафедры органической химии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208-433 e-mail: shikh@online.ru

Медведева Светлана Михайловна — к.х.н., доцент каф. органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433, E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Леденёва Ирина Владимировна — магистрант кафедры органической химии Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Didenko V.V. — PhD student, organical chemistry department, Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433; e-mail: Snowby@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor, organical chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433 e-mail: shikh@online.ru

Medvedeva S.M. — assistant professor, organical chemistry department, Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433

Ledenyova I.V. — student, organical chemistry department, Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru