

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЕ И РЕГИОСПЕЦИФИЧНЫЕ РЕАКЦИИ (E)-7-(2-ДИМЕТИЛАМИНО-1-ВИНИЛ)-6-ЭТОКСИКАРБОНИЛ[1,2,4,] ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНОВ С ГИДРАЗИН-ГИДРАТОМ

А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, Х. С. Шихалиев, А. С. Шестаков, Н. И. Коптева

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 17.03.10 г.

Аннотация. Изучены особенности реакций аннелирования пиридинового и диазепинового циклов для 2-R-6-этоксикарбонил-7-[(E)-2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинов взаимодействием с гидразин-гидратом.

Ключевые слова: диметилацеталь диметилформаида, 6-этоксикарбонил-7-[(E)-2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидины, гидразин-гидрат, аннелирование, пиримидопиридины, пиримидодиазепины.

Abstract. The features of annelation reactions of pyridine and diazepine cycles for 2-R-6-carboethoxy-7-[(E)-2-dimethylamino-1-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine interaction with hydrazine hydrate.

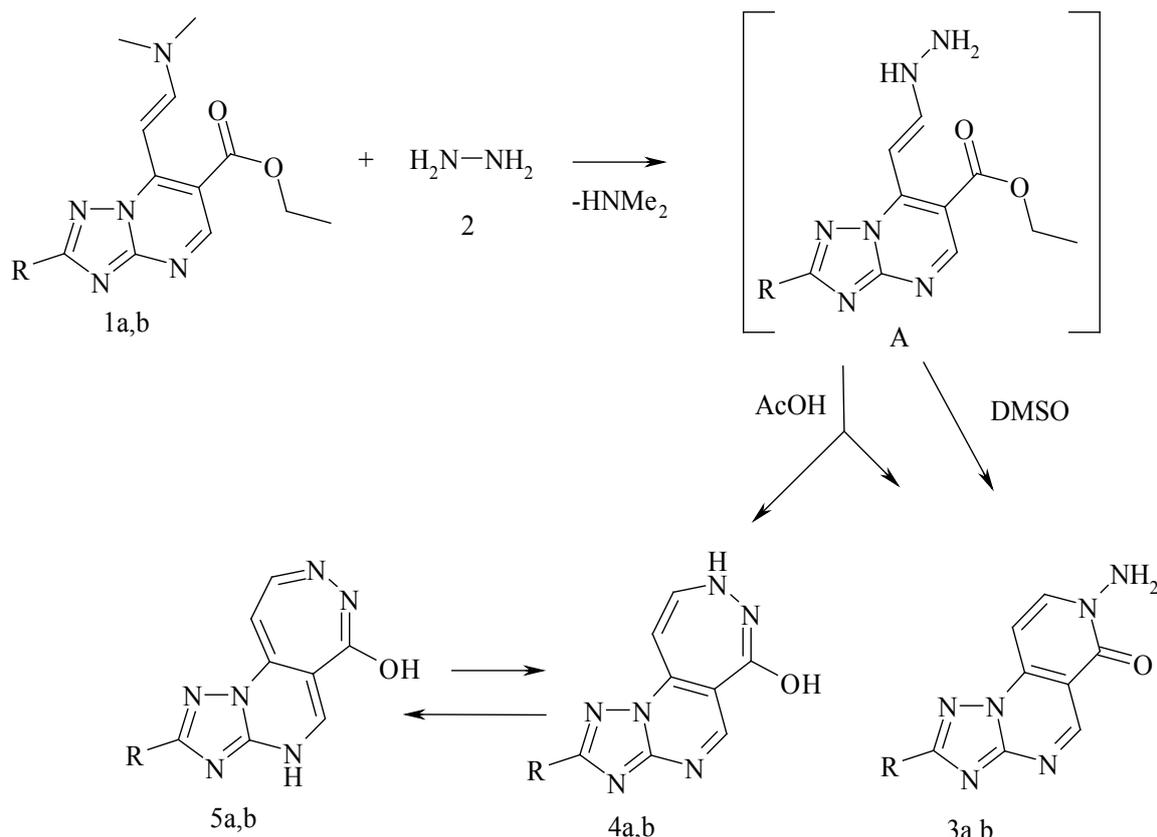
Keywords: dimethylacetal dimethylformamide, 2-R-6-carboethoxy-7-[(E)-2-dimethylamino-1-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, hydrazine hydrate, annelation, pirimidopiridines, pirimidodiazepines.

Ранее показано, что взаимодействие 7-метил-6-этоксикарбонил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов с диметилацеталем диметилформаида приводит к образованию 6-карбоэтокси-7-[(E)-2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинов, последующее взаимодействие которых с первичными аминами позволяет получить N-замещенные 6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны[1]. В другой работе[2] описана циклизация 2-фенил-6-ацетил-7-метил-пиразолопиримидина (через стадию образования диметиламиновинил производного) с гидразин-гидратом приводящая к 6-метил-2-арил-8Н-пиразоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]диазепинам. В настоящей работе данная реакция успешно распространена на 2-R-6-карбоэтокси-7-[(E)-2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидины (**1a,b**).

Установлено что кипячение енаминов (**1a,b**) в ДМСО приводит к образованию 2-R-7-амино-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-онов (**3a,b**). В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений исчезают сигналы двух виниловых протонов в районе 7 и 9 м.д. а также сигнал диметиламиногруппы в районе 3,5 м.д. Вместо них появляются сигналы пиридиновых протонов, дающие дублеты в области 7,05 и 7,12 м.д, а также 8,32 и 8,4 м.д. В этих условиях циклизация идет регио-

специфично с участием вторичной аминогруппы предполагаемого интермедиата (**A**) и аннелированием пиридинового цикла. Как оказалось, применение ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя меняет направление реакции. Здесь в качестве основного продукта образуются 2-R-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]диазепин-6-олы (**5**). Спектры 2D ЯМР ¹H-¹H этих соединений содержат сигналы NH, CH и OH групп, дающих между собой кросс-пики, что свидетельствует в пользу таутомерной формы 2-R-4Н-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]диазепин-6-олов (**5a,b**). В качестве примеси в реакционной массе присутствует 5—10% продукта (**3a,b**). Таким образом, установлено, что в уксусной кислоте происходит региоселективная циклизация с участием в основном первичной аминогруппы предполагаемого интермедиата (**A**) и аннелированием диазепинового цикла.

Найдено что проведение реакции в ближайших гомологах уксусной кислоты также ведет к синтезу 2-R-4Н-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]диазепин-6-олов(**5a,b**). При переходе к другим растворителям установлено, что кипячение в СНCl₃ не обеспечивают необходимой температуры для проведения синтеза. В ТГФ, диоксане, ацетоне, спиртах, углеводородах исходные (**1a,b**) не растворяются. Применение ДМФА, ДМАА приводит к 2-R-7-амино-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-онам (**3a,b**) с меньшими выходами.



R=H, CF₃ (**1,3,4,5a,b**)

Схема 1

Структура полученных веществ подтверждена методами ЯМР ¹H, 2D ЯМР ¹H-¹H, масс-спектро-скопией и данными элементного анализа.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внут-ренний стандарт — Me₄Si; масс-спектры — на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Исходные енамины (**1a-c**) получали по описанному ранее методу¹.

2-R-7-амино-6,7-дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны 3a,b (общая методика).

Смесь 4ммоль 6-карбэтокси-7-[(E)-2-диметил-амино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидина **1a,b**, 4,5ммоль гидразин-гидрата **2** и 3 мл DMSO кипятили с обратным холодильником до полного превращения **1a,b** в пиримидопиридин **3a,b** (ТСХ), что занимает 2—3 часа. Выпавший при охлаждении продукт фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из ДМФА.

7-амино-6,7-дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-он(3a).

Выход 77%, т.пл. 274—276 °С. Найдено (%): С, 47,54; Н, 2,99; N, 41,55. С₈H₆N₆O. Вычислено (%): С, 47,52; Н, 2,97; N, 41,58. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 6,25(с, 2 H, NH₂); 7,05(д, 1 H, H пирид.); 8,32(д, 1 H, H пирид.); 8,72 (с, 1 H, H триаз.); 9,37(с, 1 H, H пиримид.). Масс-спектр, m/z 202 [M]⁺.

2-трифторметил-7-амино-6,7-дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-он(3b).

Выход 71%, т.пл. 231—233 °С. Найдено (%): С, 40,02; Н, 1,45; N, 31,09. С₉H₄F₃N₆O. Вычислено (%): С, 40,00; Н, 1,48; N, 31,11. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 6,39(с, 2 H, NH₂); 7,12(д, 1 H, H пирид.); 8,40(д, 1 H, H пирид.); 9,50(с, 1 H, H пиримид.). Масс-спектр, m/z 270 [M]⁺.

2-R-4H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепин-6-олы 5a,b (общая методика).

Смесь 4ммоль 6-карбэтокси-7-[(E)-2-диметил-амино-1-винил]-[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидина **1a,b**, 4,5ммоль гидразин-гидрата **2** и 5мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником до исчезновения енамина **1a-c** в течении 30—60 мин. Выпавший при охлаждении осадок **5a,b**, с приме-

стью **3a,b**(ТСХ, данные спектрального анализа неочищенного продукта) фильтровали, промывали водой. От примеси **3a,b** избавлялись перекристаллизацией из ДМФА.

4H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепин-6-ол (5a).

Выход 75 %, т.пл. 199—201 °С. Найдено (%): С, 47,53; Н, 2,98; N, 41,56. $C_8H_6N_6O$. Вычислено (%): С, 47,52; Н, 2,97; N, 41,58. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 6,88(с, 1 H, СН диаз.); 7,76(с, 1 H, СН диаз.); 8,31(с, 1 H, триаз.); 8,47(с, 1 H, Н пиримид.); 13,24(уш. с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z 202 $[M]^+$.

2-трифторметил-4H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепин-6-ол (5b).

Выход 70 %, т.пл. 171—173 °С. Найдено (%): С, 40,04; Н, 1,46; N, 31,08. $C_9H_4F_3N_6O$. Вычислено (%): С, 40,00; Н, 1,48; N, 31,11. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 6,88(с, 1 H, СН диаз.); 7,75(с, 1 H, Н пиримид.); 8,58(с, 1 H, СН диаз.); 13,50(уш. с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z 270 $[M]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Полухин Е.Л., Сливкин А.И. Аннелирование пиримидинового цикла к вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам // Известия Академии наук. Серия химическая, 2009, №9.
2. Bruni F., Chimichi S., Costanzo A., Guerrini G., Selleri S. 8H-Pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1,2]diazepine: A New Tricyclic System. Heterocycles, 1993, Vol.36, Issue 1, pp.

Потапов Андрей Юрьевич — Воронежский госуниверситет, кафедра органической химии, научный сотрудник; тел.: (910) 3464169

Полухин Евгений Леонидович — студент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 752075

Шихалиев Хидмет Сафарович — заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433

Шестаков Александр Станиславович — доцент каф. высокомолекулярных соединений и коллоидов, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208956, e-mail: schas@online.ru

Коптева Наталья Ивановна — доцент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433

Potapov A. U. — Researcher, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Chemistry; tel.: (910) 3464169

Polukhin E. L. — student, Department of Chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732) 752075

Shikhaliev Kh. S. — Professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433

Shestakov Alexander S. — Associate professor of high-molecular compound and colloidal chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208956, e-mail: schas@online.ru

Kopteva N. I. — assistant professor, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433