

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЕНАМИНОВ НА ОСНОВЕ 2-R-7-МЕТИЛ-6-АЦЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНОВ

А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, А. Л. Сабынин, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев

*Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 28.10.10 г.

**Аннотация.** Разработан синтез и изучены свойства 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов. Установлено что взаимодействие последних с 1,2- и 1,3-азабинуклеофилами сопровождается нуклеофильной перегруппировкой проходящей через рециклизацию пиримидинового цикла.

**Ключевые слова:** енамины, 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин, диметилацеталь диметилформаида, 2-R-6-ацетил-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины, 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины, гидразиолиз, 2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины, пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины.

**Abstract.** The synthesis and study the properties of 2-R-6-acetyl-7-[2-dimethylamino-1-vinyl] — [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyrimidines. It was established that the interaction of the latter with 1,2 — and 1,3 — azabinuclеophiles accompanied by nucleophilic rearrangement passing through recycling pyrimidine cycle.

**Keywords:** Enamines, 6-acetyl-7-methylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine, dimethylformamide dimethyl acetal, 2-R-6-acetyl-7-methyl [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyrimidines, 2-R-6-acetyl-7-[2-dimethylamino-1-vinyl] — [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyrimidines, hidrazinoliz, 2-R-7-methyl-6-(2-R1-pyrimidin-4-yl) [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyrimidines, pyrazol-2H (1H)-3 (5)-yl [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines.

Енамины являются универсальными и легкодоступными синтонами, широко применяемыми для построения ряда гетероциклических соединений [1—3]. В работе [4] описана нуклеофильная перегруппировка с участием енамина полученного на основе взаимодействия 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидина с диметилацеталем диметилформаида. Исследуемые нами 2-R-6-ацетил-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **1a,b** легко получающиеся конденсацией аминотриазолов с этоксиметилацетилацетоном [5], также содержат в своей структуре две активные метильные группы, каждая из которых может вступить в реакцию с диметилацеталем диметилформаида **2**.

Для оценки реакционной способности метильных групп выполнены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности с помощью программы GAUSSIAN. Как показывают расчеты, энтальпия образования аниона по 7-метильной группе на 67 Дж ниже, чем энергия образования аниона по ацетильной метильной группе.

Это позволяет заключить, что реакция с диметилацеталем диметилформаида будет протекать

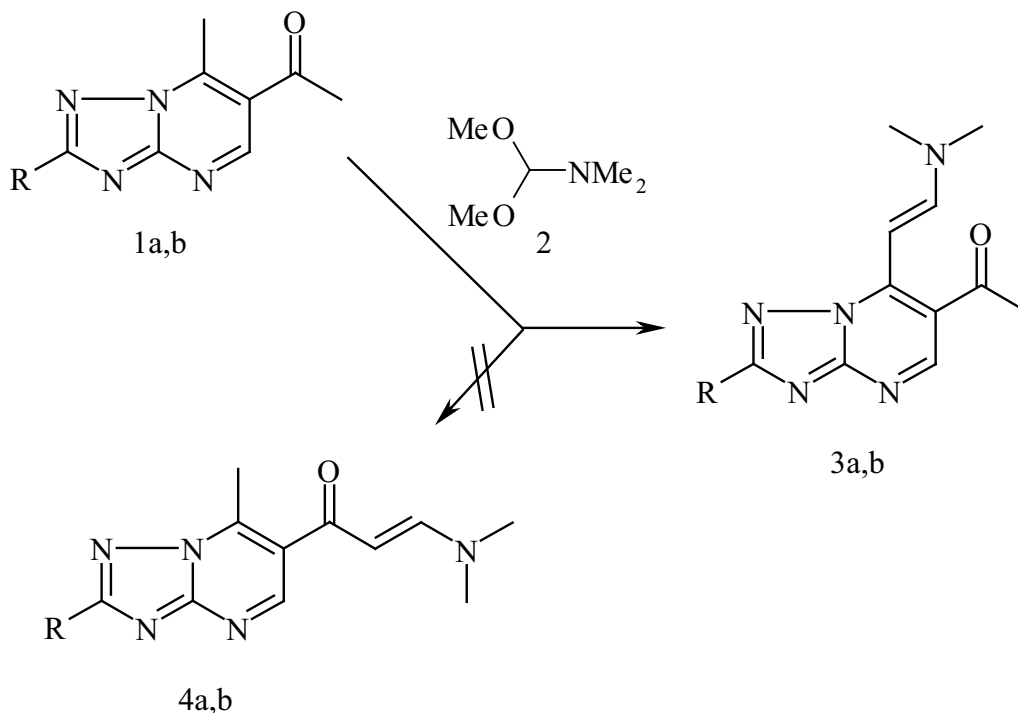
по 7-метильной группе с образованием енаминов **3a,b** (схема 1), что согласуется с данными, полученными для аналогичных пиразолопиримидинов [4].

Как оказалось, наилучшими условиями для синтеза енаминов **3a,b** является кипячение эквимолярной смеси реагентов в диметилформаиде. Диметиламиновинилтриазолопиримидины **3a,b** представляют собой желтые кристаллические вещества нерастворимые в большинстве органических растворителей за исключением подогретых ДМФА и ДМСО

В результате гидразиолиза продуктов аминометиленирования **3a,b** в кипящем диметилформаиде неожиданно были получены пиразолилпроизводные **5a,b**, а не трициклические диазепины **6a,b** (схема 2). Несмотря на то, что нам не удалось зафиксировать интермедиаты этой реакции, совершенно очевидно, что она проходит согласно механизму ANRORC. Первоначально образующийся в процессе переаминирования енгидразин **A** замыкается в спиропиразолин **B** в результате нуклеофильной атаки по электронодефицитному положению триазина. Последующая рециклизация шестичленного фрагмента через интермедиат **B** приводит к продукту перегруппировки.

Аналогично, при введении в реакцию с енаминами **3a,b** карбамидинов **7a,b** получались линей-

© Потапов А. Ю., Полухин Е. Л., Сабынин А. Л., Шестаков А. С., Шихалиев Х. С., 2010



R= H (1a,3a,4a), R= Me (1b,3b,4b)

Схема 1

носвязанные 2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **8a-d**.

Пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **5a,b** и пиримидин-4-ил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **8a-d** представляют собой бесцветные кристаллические вещества нерастворимые в большинстве органических растворителей за исключением хлороформа и подогретых ДМФА и ДМСО.

Структура полученных веществ подтверждена данными элементного анализа, а также ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрокопией.

#### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

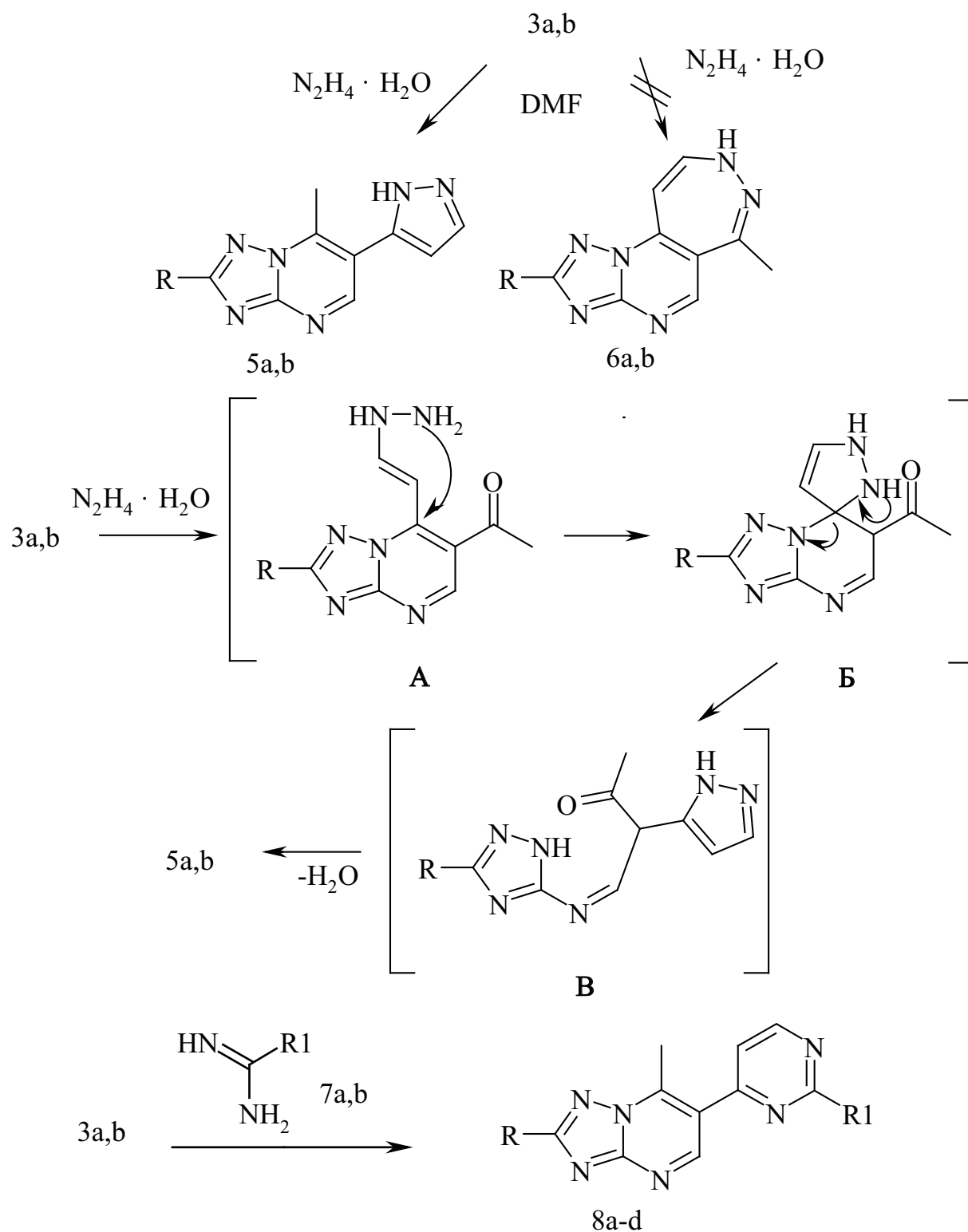
Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт —  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Спектры 2D ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в аналогичных условиях, масс-спектры — на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500.

Исходные триазолопиримидины **1a,b** получали по описанному ранее методу [5].

**2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 3a,b (общая методика).** 4ммоль 2-R-6-ацетил-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина 1a,b растворяют при нагревании в 5мл диметилформаида и добавляют 4ммоль диметилацетата диметилформаида, выпавший при охлаждении продукт отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают из ДМФА.

**6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 3a.** Выход 70 %, т. пл. 174—176 °С. Найдено( %): С, 57.02; Н, 5.60; N, 30.35.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено( %): С, 57.13; Н, 5.67; N, 30.28. Спектр ЯМР $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 2,6 (3H, с.,  $\text{COCH}_3$ ), 2,7 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ ), 3,1 (3H, с.,  $\text{NCH}_3$ ), 3,3 (3H, с.,  $\text{NCH}_3$ ), 7,08 (1H, д., винил, J= 13), 8,54 (1H, с., триаз.), 8,70 (1H, с., пирим), 9,51 (1H, д.,винил., J= 13). Масс-спектр, m/z 231[M] $^+$ .

**2-Метил-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 3b.** Выход 65 %, т.пл. 181—183 °С. Найдено( %): С, 58.92; Н, 6.21; N, 28.25.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено( %): С, 58.76; Н, 6.16; N, 28.55. Спектр ЯМР $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 2,1 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ -триазол.) 2,6 (3H, с.,  $\text{COCH}_3$ ), 3,1 (3H, с.,  $\text{NCH}_3$ ), 3,3 (3H, с.,  $\text{NCH}_3$ ), 7,08 (1H, д., винил., J= 13), 8,70 (1H, с., пирим), 9,51 (1H, д.,винил., J= 13). Масс-спектр, m/z 245[M] $^+$ .



R=H (3,5,6a, 8a,b), R= Me (3,5,6b, 8c,d)  
 R1= Morpholin-4-yl (7a, 8a,b), Pyrrolidin-1-yl(7b, 8c,d)

Схема 2

**2-R-7-метил-6-[2H(1H)-пиразол-3(5)-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 5a,b (общая методика).** Смесь 4ммоль 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина 3a,b, 6ммоль гидразингидрата и 3мл диметилформамида кипятят 2 часа. Выпавший при охлаждении продукт отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана.

**7-Метил-6-[2H(1H)-пиразол-3(5)-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 5a.** Выход 65 %, т.пл. 175—176 °С. Найдено (%): С, 54.22; Н, 4.09; N, 41.75. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено (%): С, 54.00; Н, 4.03; N, 41.98. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 3,07 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 6,80 (1H, с., пираз.), 7,96 (1H, с., пираз.), 8,68 (1H, с., триаз.), 9,10 (1H, с., пирим.), 13,25 (1H, у.с., NH-пираз.). Масс-спектр, m/z 200[M]<sup>+</sup>.

**2,7-диметил-6-[2H(1H)-пиразол-3(5)-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 5a.** Выход 61 %, т.пл. 181—182 °С. Найдено (%): С, 56.12; Н, 4.79; N, 39.36. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено (%): С, 56.07; Н, 4.71; N, 39.23. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 2,1 (3H, с., CH<sub>3</sub>-триазол.), 3,07 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 6,80 (1H, с., пираз.), 7,96 (1H, с., пираз.), 9,10 (1H, с., пирим.), 13,25 (1H, у.с., NH-пираз.). Масс-спектр, m/z 214[M]<sup>+</sup>.

**2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 8a-d (общая методика).** Смесь 4ммоль 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина 3a,b, 4ммоль карбамида 7a,b и 4мл диметилформамида кипятят 2 часа. Выпавший при охлаждении продукт отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана.

**7-метил-6-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 8a.** Выход 73 %, т.пл. 209—210 °С. Найдено (%): С, 56.73; Н, 5.59; N, 32.81. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено (%): С, 56.56; Н, 5.09; N, 32.98. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 3,30 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 3,48 (4H, м., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, J=56), 3,54 (4H, м., CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, J=64), 6,92 (1H, д., пирим., J=6), 8,43 (1H, д., пирим., J=6), 8,55 (1H, с., триаз.), 9,01 (1H, с., пирим.). Масс-спектр, m/z 297[M]<sup>+</sup>.

**2,7-диметил-6-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 8b.** Выход 79 %, т.пл. 211—212 °С. Найдено (%): С, 57.71; Н, 5.57; N, 31.61. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O. Вычисле-

но (%): С, 57.87; Н, 5.50; N, 31.49. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 2,55 (3H, CH<sub>3</sub>-триазол.), 3,29 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 3,49 (4H, м., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, J=56), 3,54 (4H, м., CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, J=64), 6,90 (1H, д., пирим., J=6), 8,43 (1H, д., пирим., J=6), 8,98 (1H, с., пирим.). Масс-спектр, m/z 311[M]<sup>+</sup>.

**7-метил-6-[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 8c.** Выход 68 %, т.пл. 201—202 °С. Найдено (%): С, 59.63; Н, 5.41; N, 38.78. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено (%): С, 59.77; Н, 5.37; N, 38.85. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 2,01 (4H, м., CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=78), 3,28 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 3,50 (4H, м., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, J=63), 6,92 (1H, д., пирим., J=6), 8,43 (1H, д., пирим., J=6), 8,55 (1H, с., триаз.), 9,00 (1H, с., пирим.). Масс-спектр, m/z 281[M]<sup>+</sup>.

**2,7-диметил-6-[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин 8d.** Выход 70 %, т.пл. 204—205 °С. Найдено (%): С, 59.81; Н, 5.86; N, 33.28. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено (%): С, 61.00; Н, 5.80; N, 33.20. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д., J/Гц): 2,00 (4H, м., CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=78), 2,55 (3H, CH<sub>3</sub>-триазол.), 3,27 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 3,50 (4H, м., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, J=63), 6,92 (1H, д., пирим., J=6), 8,43 (1H, д., пирим., J=6), 8,55 (1H, с., триаз.), 9,00 (1H, с., пирим.). Масс-спектр, m/z 295[M]<sup>+</sup>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balog M., Hermecz I., Simon K., Pusztay L. J. *Heterocyclic Chem.*, 1989, 26, 1755.
2. Шихалиев Х. С., Потапова А. Ю., Полухин Е. Л., Сливкин А. И. Аннелирование пиридинового цикла вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам // Известия Академии наук. Серия химическая, 2009, № 9.
3. Потапов А. Ю., Полухин Е. Л., Шихалиев Х. С., Шестаков А. С., Контева Н. И. Региоселективные региоспецифичные реакции (E)-7-(2-диметиламино-1-винил)-6-этоксикарбонил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов с гидразин-гидратом // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация, 2010, № 1.
4. Chimichi S., Cosimelli B., Brun F., Selleri S., Costanzo A., Guerrini G., Valle G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1994.
5. Крыльский Д. В., Шихалиев Х. С., Потапов А. Ю. // Изв. Вузов. Химия и хим. Технология, 2005, 48.

Потапов Андрей Юрьевич — к.х.н. старший научный сотрудник кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: piston@mail.ru

Potapov A. U. — PhD, senior researcher, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: piston@mail.ru

*Полухин Евгений Леонидович* — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: dartalf@gmail.com

*Poluchin E. L.* — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: dartalf@gmail.com

*Сабынин Артем Леонидович* — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433

*Sabyinin A. L.* — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433

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

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

*Шихалиев Хидмет Сафарович* — д.х.н., профессор, заведующий кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

*Shikhaliev Kh. S.* — Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru