

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 75, №1, 2022 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.855 + 547.88 + 547.64: 54.027
DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.1-80

СИНТЕЗ И РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ
ЗАМЕЩЕННЫХ 4-(1H-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ПИРИМИДИНОВ,
ПИРАЗОЛО[1,5-a]- И 1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-a]ПИРИМИДИНОВ

Г.Г. ДАНАГУЛЯН^{а,с*}, В.А. ОСТРОВСКИЙ^б, Г.А. ПАНОСЯН^с,
В.К. ГАРИБЯН^а, М.Р. АРАКЕЛЯН^с и А.П. БОЯХЧЯН^с

^а Российско-Армянский университет, 0051, Армения, г. Ереван, ул. Овсепя Эмина 123

^б Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия;
e-mail: va_ostrovskii@mail.ru

^с Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26
e-mail: gdanag@email.com

Поступило 15.12.2021

Взаимодействием замещенных 5-аминопиразолов и 5-амино-1,2,4-триазола с этоксиметилиденацетилацетоном, а также с натриевой солью этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, осуществлен синтез ряда замещенных пиразоло[1,5-a]- и 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов. Реакцией того же этоксиметилиденацетилацетона с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином синтезирован соответствующий замещенный 4-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин. Изучено алкилирование конденсированных и неаннелированных пиримидинов, содержащих пятичленное азоловое кольцо. Доказано, что алкилирование замещенных 4-(пиразол-1-ил)пиримидинов, а также конденсированных пиразоло[1,5-a]пиримидинов идет по атому азота пиримидинового кольца. При введении еще одного атома азота в азольный фрагмент направление электрофильной атаки смещается в сторону пятичленного кольца и в молекуле замещенного 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина алкилируется атом азота не пиримидинового, а триазольного цикла.

Библ. ссылок 18.

Азоло[1,5-a]пиримидины могут быть рассмотрены как модифицированные аналоги биогенного пурина, но с иным сочленением колец. Из-за близости строения пуринов и данного ряда соединений последние могут включаться в синтез нуклеиновых кислот, замещая пурино-

вые основания нуклеозидов, тем самым подавляя синтез белка в различных болезнетворных организмах, как и в самом организме при различных социально опасных, как например, опухолевых заболеваниях, они также обладают способностью ингибировать ГАМКА-рецепторы [1, 2]. Исходя из изложенного выше, можно ожидать, что замещенные пиразоло- и 1,2,4-триазолопиримидины должны обладать биологической, в том числе, противовирусной и антибактериальной активностями. Высокой биологической активностью обладают и многие неаннелированные азолилпиримидины, которые известны также своей комплексообразующей способностью и люминесцентными свойствами [3-5].

Алкилирование азинов, включая конденсированные системы на их основе, является способом повышения растворимости исследуемых препаратов. Известно также, что алкилированные производные азинов нашли применение в медицине качестве алкилирующих противоопухолевых препаратов [6, 7].

Алкилирование азотистых гетероциклов обычно протекает легко по атому азота кольца: так алкилируются как азины, например, производные пиридина и пиримидина [8], так и атомы азота пятичленных азолов [9]. В случае азолопиримидинов, содержащих оба типа ароматических гетероциклов, реакции могут протекать как по атому азота пиримидинового, так и пятичленного колец [10].

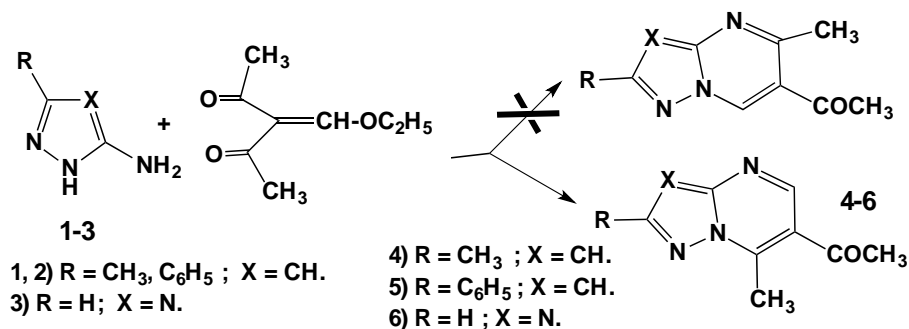
Мы изучили алкилирование замещенных пиразоло[1,5-а]- и 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих узловой (мостиковый) атом азота. Принимая во внимание распределение электронного облака в подобных системах, в частности, очевидную электроноизбыточность пятичленных азолов и электронодефицитность пиримидинового кольца [11], следовало ожидать алкилирования атома азота прежде всего пятичленного цикла. Однако, ранее в наших работах мы уже отмечали, что алкилирование подобных систем не всегда идет однозначно. Так, при алкилировании метилйодидом 2-фенил-7-метил- и 2,7-диметил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидинов алкилируется атом азота пиримидинового кольца, что было доказано спектрами ЯМР ^1H , зарегистрированными с применением методики NOESY [12-14]. То же отмечено при алкилировании 2,7-диметил-6-этоксикарбонилпроизводного этилйодидом [14]. Синтезированные ранее еще несколько метилйодидов пиразоло[1,5-а]пиримидина, также были представлены в виде пиримидиниевых солей [15], хотя, справедливости ради, следует заметить, что направление алкилирования в этих примерах не было спектрально строго доказано.

Однако, в недавно опубликованной работе [16], применением методики NOESY ЯМР ^1H спектроскопии, на двух примерах было доказано, что метилирование 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов (соответст-

венно, 5,7-диметил- и 7-метил-6-этоксикарбонилпроизводных) идет иначе, а именно по атому N-3, находящемуся в триазольном кольце. С целью выяснения, закономерности такого пути протекания реакции в 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинах и подтверждения иного направления алкилирования в пиразоло[1,5-а]пиримидинах, в настоящей работе на ряде новых примеров мы изучили алкилирование обеих систем, с целью выяснения факторов, влияющих на региоселективность процесса.

Взаимодействием аминоазолов **1-3** с этоксиметилиденацетилацетоном синтезированы 6-ацетил-2,7-диметил- и 6-ацетил-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидины (**4**, **5**) и 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (**6**). Показано, что в образовании пиримидинового кольца во всех случаях из трех групп реагента (двух кетонных и одной этоксиметилиденовой) участвует этоксиметилиденовый фрагмент и одна из ацетильных групп молекулы, о чем свидетельствует отсутствие в спектрах ЯМР ^1H продуктов реакций сигнала протона формильной группы.

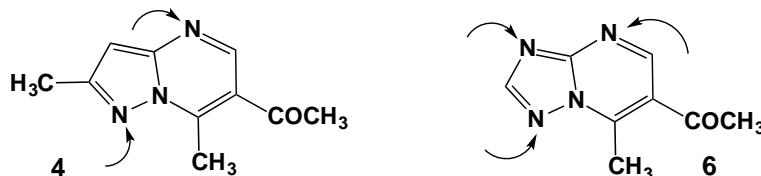
Следует отметить, что циклизация аминоазолов с выбранным реагентом и получение соединений **4-6** изначально также не была очевидна, поскольку такая реакция может приводить к веществам, в которых метильная группа во вновь образуемом пиримидиновом кольце потенциально может находиться как в 7-ом (это отмечено в приведенных выше названиях соединений **4-6**), так и в пятом положении, что определить спектрально для подобных структур достаточно проблематично.



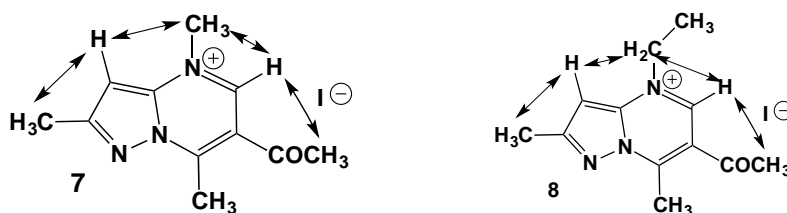
Поэтому, с целью корректного и однозначного доказательства строения азоло[1,5-а]пиримидинов **4-6** нами был предложен нетривиальный путь изучения спектров ЯМР не самих этих веществ, а продуктов их алкилирования.

Алкилирование всех азоло[1,5-а]пиримидинов теоретически может протекать с атакой по любому атому азота, кроме мостикового, который, по-видимому, наименее способен подвергаться электрофильной

атаке, по причине включения его электронной пары в общую систему ароматических p -электронов бициклической системы. Остальные атомы азота как пятичленного, так и пиримидинового кольца, будучи атомами азота пиридинового типа, могут подвергаться электрофильной атаке.



Проведенные нами опыты подтвердили отмеченную ранее региоспецифичность алкилирования. Так, алкилирование 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**4**) метилйодидом и этилийодидом показало, что алкилированию подвергается атом азота N-4 пиримидинового кольца, что было однозначно доказано спектрами ЯМР ^1H , зарегистрированными с применением методики NOESY. В частности, в спектрах обеих синтезированных солей были зарегистрированы сигналы, свидетельствующие о взаимодействии протонов N-алкильной группы как с протоном 3-Н, находящимся в пиразольном кольце, так и с протоном 5-Н, расположенным рядом с N-алкильной группой в пиримидиновом фрагменте молекулы. Причем, в спектре ЯМР образующегося йодида 6-ацетил-2, 4, 7-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (**7**), помимо отмеченного взаимодействия зарегистрированы ядерный эффект Оверхаузера между протоном 5-Н и протонами метильной группы ацетильного фрагмента, а также протоном 3-Н и метильной группой, находящейся в пиразольном кольце.



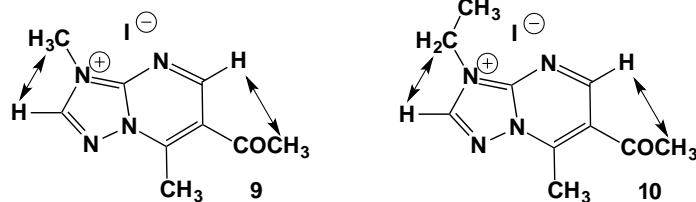
Интересно, что в спектре соли, полученной взаимодействием того же пиразолопиримидина **4** с этилийодидом (соль **8**) отмечен отклик между протонами 5-Н и метиленовой группы этильного фрагмента, а также протонов той же группы CH_2 с протоном 3-Н пиразольного кольца, однако, не обнаружено какого-либо доказательства, свидетельствующего о взаимодействии метильной группы N-алкильного фрагмента молекулы соли с отмеченными протонами пиримидинового и пиразольного колец.

Таким образом, алкилирование замещенного пиразоло[1,5-а]пири-

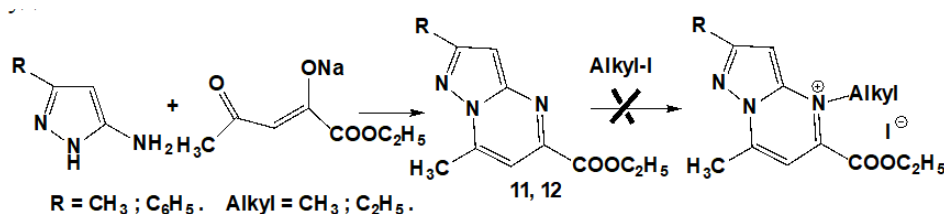
мидина, как и в ранее описанных примерах алкилирования других пиразоло[1,5-а]пиримидинов, протекает по атому азота N-4, то есть идет по пиримидиновому ядру. Отметим, что приведенные спектры ЯМР, зарегистрированные по методике NOESY и наличие отмеченного выше взаимодействия протонов одновременно является косвенным подтверждением образования соответствующих 7-метил-, а не 5-метилпиразолопиримидинов, то есть расположения метильной группы в пиримидиновом ядре, это тем самым позволяют однозначно определить направление циклизации несимметричного карбонильного реагента.

К сожалению, попытки выделить в чистом виде соли 2-фенилпроизводного **5** пока были безуспешными, поэтому мы не имели возможности продолжить исследования на примере солей, содержащих в пиразольном кольце фенильную группу.

При алкилировании 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина (**6**) были выделены продукты реакции, соответствующие N-алкилированию, прошедшему по атому азота триазольного кольца. Фактически, обе реакции с метилйодидом и этилийодидом подтвердили ранее отмеченную закономерность, а именно, алкилирование атома азота N-3 триазольного кольца, что приводит к получению йодидов **9** и **10**. В спектре NOESY N-метилпроизводного **9** отмечен кросс-пик протонов N-метильной группы с протоном триазольного кольца, тогда как подобного взаимодействия с протоном 5-Н пиримидинового кольца не наблюдалось. В пользу алкилирования атома азота N-3, а не N-1 триазольного цикла, свидетельствует отсутствие в спектре NOESY сигнала взаимодействия протонов N-алкильной группы с протонами 7-метильной группы соседнего пиримидинового кольца. Отметим, что идентификации синглетных сигналов двух протонов 3-Н и 5-Н (то есть сделать их корректное отнесение к триазолу и пиримидину) способствует также наличие в том же спектре взаимодействия одного из протонов (а именно 5-Н пиримидинового кольца) с протонами CH₃ ацетильной группы, находящейся в том же кольце. Подобная картина отмечена и в спектре NOESY йодида N-этилпроизводного **10**. Важно, что как и в спектре N-этилпроизводного пиразоло[1,5-а]пиримидина **8** был отмечен ЯЭО протонов метиленовой группы N-этильного фрагмента с соседним по триазольному кольцу протоном 2-Н и отсутствует подобное взаимодействие с метильной группой N-алкильного фрагмента.

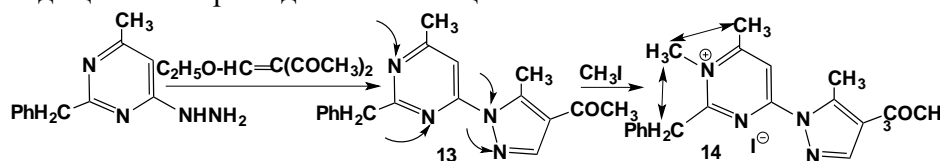


Реакциями аминопиразолов **1** и **2** с натриевой солью енольной формы этилового эфира ацетилпирувиноградной кислоты синтезированы 2, 7-диметил-5-этоксикарбонил- и 7-метил-2-фенил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидины (**11** и **12**). Была предпринята попытка метилирования и этилирования также соединений **11** и **12**, содержащих этоксикарбонильную группу в положении 5. Ожидалось что, как и в случае с другими замещенными пиразолопиримидинами, алкилирование должно пройти по атому азота N-4, то есть в пиримидиновом кольце. Однако, в тех же условиях продукты алкилирования выделить не удалось.



Мы предполагаем, что этоксикарбонильная группа, расположенная в положении 5 бициклической системы затрудняет атаку алкильной группы, возможно, из-за более сильного электроноакцепторного влияния и как следствие – понижения электронной плотности на соседнем атоме азота пиримидинового кольца.

Мы изучили возможность применения спектров ЯМР, зарегистрированных по методике NOESY также в случае алкилирования неаннелированных гетероциклов, содержащих пиримидиновый и пиразольный циклы. С этой целью взаимодействием 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина с этоксиметилиденацетилацетоном был синтезирован 2-бензил-4-метил-6-(4'-ацетил-5'-метил-1'*H*-пиразол-1'-ил)пиримидин (**13**), который далее алкилирован метилйодидом. Спектально (ЯМР, ИК- и другие методы) однозначно определить положение метилирования трудно. Но методика NOESY позволила выяснить, что из четырех атомов азота в соединении **13** алкилирование идет по одному из атомов азота пиримидинового кольца (конкретно, занимающему положение между двумя алкильными группами, то есть N-3), поскольку в спектре NOESY продукта метилирования **14** был зарегистрирован ЯЭО взаимодействия между протонами N-метильной группы, расположенной в слабом поле, с протонами метильной и метиленовой групп, находящихся в пиримидиновом кольце.



Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ, а также при финансовой поддержке ГосКомНауки РА и РФФИ /РНФ/ (проект 20RF-138, / 20-53-05010 Arm_a/).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все спектры ЯМР (^1H , ^{13}C и NOESY) записаны на спектрометре Varian Mercury-300VX (300 и 75 МГц соответственно) в растворе ДМСО- CCl_4 , 1:3, при температуре 298 К. Элементный анализ выполнен на приборе Eurovector EA 3000. Температуры плавления измерены на приборах для определения точки плавления органических веществ SMP 11 (STUART) и SMP 30 (STUART) /Великобритания/. Чистота и индивидуальность веществ подтверждена на высокоэффективном препаративном жидкостном хроматографе SENMIPREPARATIV HPLC (HPLC Knauer AZURA PREP + Analytical UV Detector), /Германия/, а также ТСХ на силуфоле (UV-254). В синтезе азолопиримидинов использован 5-амино-1,2,4-триазол, 3-метил-5-аминопиразол и 3-фенил-5-аминопиразол фирмы Aldrich.

6-Ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (4). К 2.5 г (0.0258 моля) 3-метил-5-аминопиразола (1), растворенному в 10 мл абсолютного этанола приливают 4 г (0.0258 моля) этоксиметилиденацетилацетона, с дальнейшим добавлением еще 10 мл абсолютного этанола. Смесь кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. После 3-5 мин кипения выпадает осадок. Смесь кипятят еще в течение 4-6 ч, далее отгоняют растворитель, остаток промывают эфиром и сушат. Перекристаллизацию проводят гексаном. Выход 3.56 г (73%), т. пл. 135-136 °С, R_f 0.86 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50 (3H, с, 2- CH_3); 2.64 (3H, с, CH_3 -CO); 3.03 (3H, с, 7- CH_3); 6.42 (1H, с, 3-H); 8.80 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3); 14.4 (CH_3); 29.2 (CH_3); 96.4 (C- CH_3); 116.5 (C); 148.3 (C); 148.4 (C- CH_3); 148.5 (CH); 156.1 (CH); 195.3 (C=O). Найдено, %: C 63.25; H 5.77; N 21.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 63.48; H 5.86; N 22.21.

6-Ацетил-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (5). К 2.5 г (0.0157 моля) 3-фенил-5-аминопиразола (2), растворенному в 10 мл абсолютного этанола добавляют 2,5 г (0.0157 моля) этилового эфира этоксиметилиденацетилацетона, с дальнейшим добавлением еще 10 мл абсолютного этанола. Смесь кипятят в течение 4-6 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. По окончании удаляют этанол и твердый остаток промывают эфиром и сушат. Перекристаллизовывают из гексана. Выход 2.65 г (68%), т. пл. 203-204 °С, R_f 0.91 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.67 (3H, с, CH_3 -CO); 3.15 (3H, с,

7-CH₃); 7.04 (1H, с, 2-H); 7.42 (3H, м, C₆H₅); 8.01 (2H, м, C₆H₅); 8.86 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 29.3 (CH₃); 93.8 (C-CH₃); 117.3 (C); 126.1 (CH); 128.0 (CH); 128.1 (CH); 128.7 (CH); 131.9 (C); 139.4 (C); 148.7 (CH); 148.9 (CH); 156.9 (C); 195.3 (C=O). Найдено, %: C 71.65; H 5.11; N 16.57. C₁₅H₁₃N₃O. Вычислено, %: C 71.70; H 5.21; N 16.72.

6-Ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (6). К 2.5 г (0.0298 моля) 5-амино-1,2,4-триазола (3), растворенному в 2 мл абсолютного этанола добавляют 4.6 г (0.0298 моля) этилового эфира этоксиметилиденацетилацетона с дальнейшим добавлением еще 10 мл абсолютного этанола. Смесь кипятят в течение 4-6 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. После 3-5 мин кипения наблюдают выпадение осадка. После кипячения этанол удаляют, твердый остаток промывают эфиром и сушат. Перекристаллизовывают из гексана. Выход 3.8 г (73%), т. пл. 203-204 °C, R_f 0.91 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.73 (3H, с, CH₃-CO); 3.09 (3H, с, 7-CH₃); 8.50 (1H, с, 2-H); 9.26 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.0 (CH₃); 29.5 (C-CH₃); 119.7 (C); 150.4 (C); 154.2 (C); 154.6 (CH); 156 (CH); 195.3 (C=O). Найдено, %: C 54.41; H 4.65; N 31.65. C₈H₈N₄O. Вычислено, %: C 54.54; H 4.58; N 31.80.

Общая методика получения метил- и этилйодидов азолопиримидинов 7-10. Пиразолопиримидин 1 и триазолопиримидин 2 (по 0.0046 моля) засыпают в ампулу, добавляют избыток – 0.031 моля (соотношение 1:6.7) соответствующего йодида – 4.4 г (2 мл) метилйодида или 4.84 г (2 мл) этилйодида, который смачивает (покрывает) кристаллы. Ампулу запаивают и нагревают в кипящей водяной бане в течение 6-8 ч. По окончании ампулу охлаждают, вскрывают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают и далее промывают гексаном. По ТСХ на силуфоле точка остается на старте (бензол-ацетон, 2:1).

Йодид 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (7) - 1.3 г (87%), т. пл. 134-135 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.64 (3H, с, 2-CH₃); 2.83 (3H, с, CH₃-CO); 3.26 (3H, с, 7-CH₃); 4.43 (3H, с, N-CH₃); 7.24 (1H, с, 3-H); 9.95 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.6 (CH₃); 16.3 (CH₃); 30.1 (CH₃); 44.1 (CH₃); 95.0 (C-CH₃); 115.6 (CH); 139.6 (CH); 149.7 (C-CH₃); 158.2 (C); 159.9 (C-CH₃); 193.2 (C=O). Найдено, %: C 39.79; H 4.19; N 12.55. C₁₁H₁₄IN₃O. Вычислено, %: C 39.90; H 4.26; N 12.69.

Йодид 6-ацетил-2,7-диметил-4-этилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (8) - 0.95 г (60%), т. пл. 140-141 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.67 (3H, т, J=7.1, CH₂CH₂); 2.63 (3H, с, 2-CH₃); 2.84 (3H, с, CH₃-CO); 3.25 (3H, с, 7-CH₃); 4.93 (2H, к, J=7.1, N-CH₂); 7.38 (1H, с, 3-H); 9.99 (1H, с,

5-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.2 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 14.6 (CH_3); 16.3 (CH_3); 30.1 (CH_3); 53.1 (CH_2); 94.7 (C); 116.2 (C); 138.8 (C); 148.7 (C- CH_3); 160.0 (C- CH_3); 193.3 (C=O). Найдено, %: C 41.61; H 4.77; N 12.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 41.75; H 4.67; N 12.17.

Йодид 6-ацетил-3,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (9) - 1.1 г (75%), т. пл. 149-150 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3.10 (3H, с, 7- CH_3); 4.04 (3H, с, N- CH_3); 9.76 (1H, с, 5-Н); 9.81 (1H, с, 2-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.1 (CH_3); 31.8 (CH_3); 31.8 (N- CH_3); 124.9 (C- CH_3); 146.8 (C); 148.8 (CH); 154.0 (C); 160.4 (CH); 196.0 (C=O). Найдено, %: C 33.74; H 3.35; N 17.38. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 33.98; H 3.49; N 17.61.

Йодид 6-ацетил-7-метил-3-этил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (10) - 0.8 г (70%), т. пл. 155-156 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.65 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.85 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3.15 (3H, с, 7- CH_3); 4.61 (2H, к, $J = 7.1$, N- CH_2); 9.75 (1H, с, 5-Н); 10.03 (1H, с, 2-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 15.0 (CH_3); 30.2 (CH_3); 41.1 (CH_2); 124.9 (C- CH_3); 146.2 (C); 147.6 (CH); 153.8 (C); 160.0 (CH); 194.8 (C=O). Найдено, %: C 36.03; H 3.75; N 16.69. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}$. Вычислено %: C 36.16; H 3.95; N 16.87.

Общая методика получения 2,7-диметил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (11) и 7-метил-2-фенил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (12). К 0.046 моля 3-замещенного 5-аминопиразола 1 или 2, растворенных в 25 мл этанола добавляют 16.2 г (0.09 моля) натриевой соли этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты [17], растворенной в 75 мл этанола. К смеси приливают 15 мл концентрированной соляной кислоты, при этом наблюдается резкое изменение окраски раствора и выпадение белого осадка. Смесь кипятят в течение 20-25 ч с обратным холодильником. После кипячения раствор отфильтровывают. Осадок промывают 10% раствором гидрокарбоната натрия. Спиртовой фильтрат подщелачивают 10% раствором гидрокарбоната натрия до pH = 7-8. Через некоторое время наблюдается выпадение осадка. Раствор оставляют при комнатной температуре на 2 ч. Осадок отфильтровывают, сушат.

2,7-Диметил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11). Выход 6.5 г (65%). т. пл. > 250 °С, R_f 0.72 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.44 (3H, т, $J=7.0$, CH_3CH_2); 2.53 (3H, с, 2- CH_3); 2.79 (3H, с, 7- CH_3); 4.40 (2H, к, $J=7.0$, OCH $_2$); 6.60 (1H, с, 3-Н); 7.38 (1H, с, 6-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (CH_3CH_2); 16.7 (CH_3); 60.9 (CH_2); 97.3 (C- CH_3); 105.7 (CH); 144.7 (C); 145.1 (C- CH_3); 147.7 (C); 154.8 (CH); 163.2 (C=O). Найдено, %: C 60.31; H 5.89; N 18.98. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.26; H 5.98; N 19.17.

7-Метил-2-фенил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (12). Выход 4.2 г (90%), т. пл. 150–151 °С, R_f 0.86 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.45 (3H, т, $J=7.0$, CH_3CH_2); 2.88 (3H, с, 7- CH_3); 4.41 (2H, к, $J=7.0$, OCH_2); 7.20 (1H, с, 3-Н); 7.40–48 (3H, м, C_6H_5); 7.43 (1H, с, 6-Н); 8.02–8.04 (2H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 16.6 (CH_3); 61.0 (O-CH_2); 94.8 (C-CH_3); 106.5 (CH); 126.0 (CH); 128.1 (CH); 132.1 (C); 145.1 (C); 145.6 (CH); 148.2 (C); 155.9 (C); 163.1 (C=O). Найдено, %: С 68.47; Н 5.41; N 14.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.31; Н 5.37; N 14.94.

2-Бензил-4-метил-6-(4'-ацетил-5'-метил-1'-*H*-пиразол-1'-ил)пиримидин (13). К 100 мг (0.467 ммоль) 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина [18], растворенному в 4 мл этанола добавляют 2 мл спиртового раствора 73 мг (0.468 ммоль) этоксиметилиденацетилацетона и кипятят 2 ч. По окончании охлаждают и оставляют на ночь. На следующий день отфильтровывают выпавшие в осадок кристаллы, промывают холодным этанолом (1 мл) и сушат. Получают 0.1 г (71.4%) 2-бензил-4-метил-6-(4'-ацетил-5'-метил-1'-*H*-пиразол-1'-ил)пиримидина (13), т. пл. 143–145 °С, R_f 0.73 (бензол-ацетон, 6:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.42 (3H, с, CH_3 -пиразол); 2.57 (3H, ш. с, 4- CH_3); 2.82 (3H, с, COCH_3); 4.18 (2H, с, CH_2); 7.14–7.33 (5H, м, C_6H_5); 7.63 (1H, ш. с., 5-Н); 8.06 (1H, с, 3'-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (CH_3); 23.7 (CH_3); 28.5 (CH_3); 44.9 (CH_2); 108.2 (CH); 122.0 (C); 125.8 (CH); 127.7 (C-CH_3); 128.7 (C-CH_3); 137.4 (C); 142.6 (CH); 144.7 (C); 158.9 (C); 168.2 (CH); 168.7 (CH); 191.4 (C=O). Найдено, %: С 70.69; Н 6.01; N 18.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

Йодид 2-бензил-3, 4-диметил-6-(4'-ацетил-5'-метил-1'-*H*-пиразол-1'-ил)пиримидиния (14). К 50 мг (0.16 ммоль) пиразолилпиримидина 13 добавляют 1 мл (2.2 г, 0.015 моль) метилйодида и нагревают в запаянной стеклянной ампуле, погруженной в кипящую водяную баню в течение 10 ч. По окончании ампулу охлаждают, вскрывают, удаляют избыток метилйодида, а оставшийся твердый остаток промывают гексаном и диэтиловым эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.04 г (60%) йодида 2-бензил-3,4-диметил-6-(4'-ацетил-5'-метил-1'-*H*-пиразол-1'-ил)пиримидиния (14). Т. пл. 172–173 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.25 (3H, с, CH_3 -пиразол); 2.42 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2.99 (3H, с, 4- CH_3); 4.22 (3H, с, N-CH_3); 4.75 (2H, с, CH_2); 7.38 (5H, м, C_6H_5); 8.36 (1H, с, H-пиразол); 8.41 (1H, с, 5-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH_3); 21.7 (CH_3); 29.0 (CH_3); 41.2 (N-CH_3); 111.5 (CH); 123.5 (C); 126.8 (CH); 128.1 (C-CH_3); 130.0 (C-CH_3); 133.5 (C); 145.7 (CH); 147.1 (C); 165.7 (CH); 166.4 (CH); 176.4 (C); 191.7 (C=O). Найдено, %: С 50.63; Н 4.45; N 12.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 50.90; Н 4.72; N 12.50.

ՄԻՆԹԵԶ ԵՎ ԱԼԿԻԼՄԱՆ ՌԵԳԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 4-(1H-ՊԻՐԱԶՈԼ-1-ԻԼ)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐՈՒՄ, ՊԻՐԱԶՈԼՈ[1,5-a]- ԵՎ 1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՈ[1,5-a]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐՈՒՄ

Գ.Զ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ, Վ.Ա. ՕՍՏՐՈՎՍԿԻ, Հ.Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Վ.Կ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Մ.Ռ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Ա.Փ. ԲՈՅԱԽՉՅԱՆ

Տեղակալված 5-ամինապիրազոլների և 5-ամինա-1,2,4-տրիազոլի փոխազդեցությամբ էթօքսիմեթիլիդինացետիլացետոնի, ինչպես նաև ացետիլպիրոլիսադոդաթթվի էթիլ էսթերի նատրիումական աղի հետ սինթեզվել են մի շարք տեղակալված պիրազոլ[1,5-a]- և 1,2,4-տրիազոլ[1,5-a]պիրիմիդիններ: Նույն էթօքսիմեթիլիդինացետիլացետոնի և 2-բենզիլ-4-հիդրազինա-6-մեթիլպիրիմիդինի փոխազդեցությամբ սինթեզվել է համապատասխան տեղակալված 4-(1H-պիրազոլիլ-1)պիրիմիդինը:

Ուսումնասիրվել է սինթեզված համակցված պիրազոլ[1,5-a]- և 1,2,4-տրիազոլ [1,5-a]պիրիմիդինների, ինչպես նաև նշված չհամակցված պիրազոլիպիրիմիդինի ալկիլումը մեթիլ- և էթիլտրոդներով: Ապացուցվել է, որ 4-(1H-պիրազոլիլ-1)պիրիմիդինի, ինչպես նաև համակցված պիրազոլ[1,5-a]պիրիմիդինների ալկիլումն ընթանում է պիրիմիդինային օղակի ազոտի դիրքով, մինչդեռ 1,2,4-տրիազոլ[1,5-a]պիրիմիդիններում ալկիլվում է ոչ թե պիրիմիդինային, այլ տրիազոլի օղակի 3-րդ դիրքում գտնվող ազոտի ատոմը:

SYNTHESIS AND REGIOSELECTIVITY OF ALKYLATION OF SUBSTITUTED 4-(1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDINES, PYRAZOLO[1,5-a]- AND 1, 2, 4-TRIAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINES

**G.G. DANAGULYAN ^{a,c}, V.A. OSTROVSKII ^b, H.A. PANOSYAN ^c,
V.K. GHARIBYAN ^a, M.R. ARAKELYAN ^c and A.P. BOYAKHCHYAN ^c**

^a Russian-Armenian University
123 H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

^b Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Saint-Petersburg State Institute of Technology”

^c The Scientific Technological Center
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: gdanag@email.com

The interaction of substituted 5-aminopyrazoles and 5-amino-1,2,4-triazole with ethoxymethylideneacetylacetone, as well as with the sodium salt of acetylpyruvic acid ethyl ester, resulted in the synthesis of a number of substituted pyrazolo[1,5-a]- and 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines. The corresponding substituted 4-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine was synthesized by the reaction of the same ethoxymethylideneacetylacetone with 2-benzyl-4-hydrazino-6-methylpyrimidine. The alkylation of fused and unannulated pyrimidines containing a five-membered azole ring has been studied. It has been proven that alkylation of substituted 4-(pyrazol-1-yl)pyrimidines, as well as of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, occurs at the nitrogen atom of the pyrimidine ring. With the introduction of one more nitrogen atom into the azole fragment, the direction of the electrophilic attack shifts towards the five-membered ring, and in the molecule of

the substituted 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine, the nitrogen atom is alkylated not from the pyrimidine, but from the triazole ring.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Eur. Pat. 06118454, 04.08.2006 EP (*Anglada L., Gul'etta A., Palomer A.*)
- [2] *Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N.* // Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2018, v. 67, 4, p. 573.
- [3] *Naito T., Yoshkawa T., Kitahara S., Aoki N.* // Chem. Pharm. Bull., 1969, v. 17, N 7, p.1467.
- [4] *Oshima Y., Akimoto T., Tsukado W., Yamasaki T., Yamaguchi K., Kojima H.* // Chem. Pharm. Bull., 1969, v.17, N 7, p. 1492.
- [5] *Mandal T.N., Roy S., Gupta S., Das K., Saha R., Mostafa G., Butcher R.J., Liu C.-M., Kar S.K.* // Polyhedron, 2011, v. 30, N 9, p. 1571.
- [6] Вартамян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств*. М., Медицинское информационное агентство, 2004, с. 845.
- [7] Devita Jr V. T., Lawrence T., Rosenberg S. A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Annual Advances in Oncology*. / Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [8] *Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I.* // Russ. J. Org. Chem., 2017, v. 53, 10, p. 1556.
- [9] *Kobayashi R., Shibutani S., Nagao K., Ikeda Z., Wang J., Ibáñez J., Reynolds M., Sasaki Y., Ohmiya H.* // Org. Lett., 2021, v. 23, p. 5415.
- [10] *Astakhov A.V., Sokolov A.N., Pyatakov D.A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Chernyshev V.M.* // Chem. Heterocycl. Comp, 2015, v. 51 (11/12), p. 1039.
- [11] *Пожарский А. Ф.* Теоретические основы химии гетероциклов. М. Изд. Химия, 1985.
- [12] *Данагулян Г.Г., Мкртчян А.Д., Паносян Г.А.* // ХГС, 2005, N 4, с. 569 [Chem. Heterocycl. Comp, 2005, v. 41, p. 485].
- [13] *Данагулян Г. Г., Туманян А. К., Бояхчян А. П.* // Доклады НАН РА, 2013, т. 113, N 2, с. 167.
- [14] *Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A.* // Chem. Heterocycl. Comp, 2011, v. 47, p. 321.
- [15] *Данагулян Г.Г., Паносян Г.А., Бояхчян А.П.* // ХГС, 2002, N 5, с. 665. [Chem. Heterocycl. Comp, 2002, v. 38, p. 581].
- [16] *Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Araqelyan M.R.* // Chem. J. of Arm. 2020 v.73, 4, p. 349.
- [17] Синтезы органических препаратов. // сб. 1, М., Изд. ИЛ, 1949, с. 534.
- [18] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Терентьев П.Б., Залинян М.Г.* // Хим. ж Армении, 1991, т. 44 №7-8, с. 448.