

**ПЕРЕГРУППИРОВКИ СОЛЕЙ ПИРИМИДИНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ
ГИДРАЗИДОВ ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2}, А. К. ТУМАНЯН^{1,2}, О. С. АТТАРЯН²,
А. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2} и О. Н. ЧУПАХИН³

¹ Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О. Эмина, 123

² Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

³ ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского
ИОС УрО РАН
Российская Федерация, 620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22
E-mail: gdanag@email.com

Поступило 7 II 2014

Исследованы реакции йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния под действием гидразидов пиразолсодержащих карбоновых кислот, полученных из соответствующих эфиров. Показано, что основным продуктом превращения является производное 2-(пиразолил)-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина, образующееся за счет рециклизации соли пиримидиния и содержащее в пятичленном азоловом кольце трехатомный N-N-C фрагмент функциональной группы исходного гидразида. Во всех случаях за счет енаминовой перегруппировки исходной соли получается и другой продукт превращения – этиловый эфир 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты.

Библ. ссылок 10.

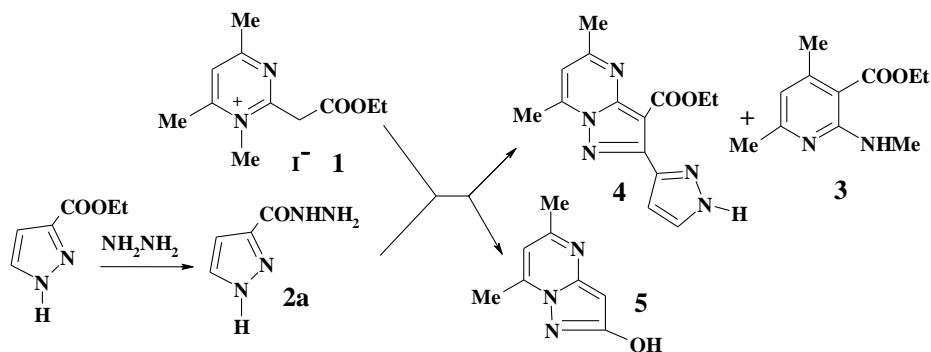
Реакции замещения и рециклизации π -дефицитных гетероциклов под действием нуклеофильных реагентов, в том числе и гетероциклических, широко исследуются для разработки новых, необычных путей синтеза потенциально биоактивных веществ [1-3]. Актуальность этих исследований обусловлена также возможным (т. е. теоретически неисключаемым) взаимодействием биогенных и биоактивных веществ (в том числе и лекарств) в самом организме. Такие работы особенно востребованы в последние годы с развитием и становлением "зеленой химии"

для исключения в процессе модификации азиновых гетероциклов, применения токсических галоген- и агрессивных для организма нитро- и нитрозосодержащих реагентов [4].

Ранее в процессе изучения взаимодействия солей пириимидиния с различными азотсодержащими нуклеофильными реагентами нами была обнаружена и на ряде примеров подтверждена перегруппировка, приводящая к образованию производных пиразоло[1,5-*a*]пириимидина и также реализующаяся при взаимодействии с гидразидами карбоновых кислот. Строение продуктов рециклизации было однозначно доказано спектрально и результатами рентгеноструктурного анализа [5].

С целью продолжения исследования этой не описанной ранее рециклизации нами изучено превращение йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпириимидиния (**1**) в реакциях с гидразидами пиразоло-3-карбоновых кислот **2a-c**. Последние получены из соответствующих эфиров реакцией с гидратом гидразина.

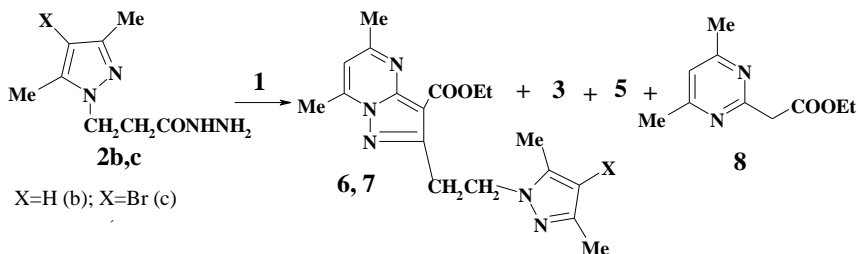
При взаимодействии в запаянной ампуле при температуре 90-100°C соли **1** с гидразидом пиразол-3-карбоновой кислоты (**2a**), наряду с продуктом енаминовой перегруппировки **3** (19%), получены также два производных пиразоло[1,5-*a*]пириимидина — 5,7-диметил-2-(пиразол-3'-ил)-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пириимидин (**4**) и 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пириимидин (**5**) с выходами 24 и 23% соответственно.



В спектре ЯМР ^1H соединения **4** присутствуют сигналы протонов сложноэфирной, а также двух метильных групп пириимидиновой части молекулы — синглет в области 2.69 (5- CH_3) и дублет в области 2.82 м.д. ($J=0.8$, 7- CH_3), дублеты двух орто-протонов пиразольного кольца — 7.10 ($J=1.9$, 4'-H) и 7.70 ($J=1.9$, 5'-H), а также квартет пириимидинового протона в области 6.80 м.д. ($J=0.8$ Гц). Отмеченное спин-спиновое взаимодействие между протонами пириимидинового кольца и одной из метильных групп позволило сделать однозначное отнесение сигналов каждой из метильных групп.

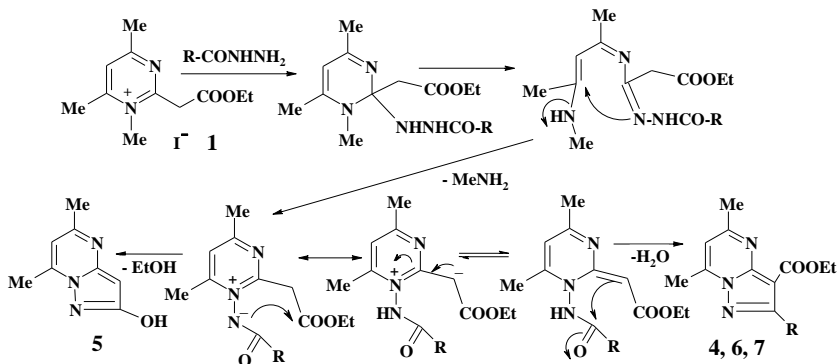
При взаимодействии соли **1** с гидразидами замещенных 3-(3',5'-диметилпиразол-1'-ил)- и 3-(4'-бром-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)пропановых кислот (соединения **2b** и **2c**) основными продуктами реакций также ока-

зались производные 2-(пиразолил)-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина (соединения **6** и **7**), полученные с выходами 53 и 50%, соответственно. Однако в реакции с гидразидом **6** были выделены небольшие количества 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидина **5** (15%), и производного никотиновой кислоты **4** (10%), тогда как в реакции с бромсодержащим гидразидом **2c**, кроме перечисленных веществ – продуктов рециклизаций **7**, 2-гидроксипроизводного **5** – 12.3% и пиридина **3** (8.7%), в следовых количествах также был выделен продукт деметилирования исходной соли **8** (около 4%).



В спектре ЯМР ^1H соединения **6** сигнал пиразольного протона, по сравнению с пиразольными протонами в соединении **4**, резко смещен в сильное поле (5.75 м.д.), тогда как сигналы пиримидиновых протонов соединений **6** и **7** проявляются примерно в той же области (соответственно 6.68 и 6.90 м.д.). В спектрах ЯМР ^1H соединений **6** и **7** отмечены сигналы протонов четырех метильных и сложноэфирной групп, а также два мультиплета метиленовых групп этиленового мостика.

Схема перегруппировок, приводящих к образованию обоих производных пиразоло[1,5-а]пиримидина (соответственно соединений **4**, **6**, **7**, а также **5**), включает атаку по положению 2 исходной соли **1**, раскрытие пиримидинового кольца, последующую циклизацию с вовлечением атома азота гидразина во вновь образующееся пиримидиновое кольцо и циклизацию еще одного, аннелированного с пиримидиновым пиразольного кольца. Причем последняя стадия может протекать в двух направлениях, приводя соответственно к получению двух разных производных пиразоло[1,5-а]пиримидина.



Приведенная схема рециклизации, несомненно, условна. Она лишь объясняет возможные направления циклизации, без утверждения безусловности протекания реакций через образование приведенных в схемах интермедиатов.

Синтезированные пиразолилпроизводные бициклического пиразоло[1,5-а]пиримидина, содержащие несколько атомов азота, могут обладать выраженной комплексообразующей способностью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН РА в рамках армяно-российского совместного научного проекта N 13RF-087 (ГКН РА–РФФИ–2013) “Трансформации π -дефицитных гетероциклов под действием нуклеофильных реагентов”, а синтезированные вещества будут в дальнейшем исследованы в рамках проекта 13-1D334 “Синтезы на базе пиримидина бис-гетероарильных систем для получения селективных хемосенсоров катионов металлов”.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР были получены в Центре исследования строения молекулы НАН Республики Армения (программа US CRDF RESC 17-5), на приборе Varian «Mercury 300» с резонансной частотой 300.077 МГц для ^1H и 75.46 МГц для ^{13}C . Температура образцов 303 К. В качестве растворителя использован DMCO-d_6 , стандарт – ТМС. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254”, проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

Препаративное деление осуществляли хроматографированием на колонке с силикагелем марки L 40/100.

Получение гидразида пиразол-3-карбоновой кислоты (2a). В 10 мл спирта растворяют 1 г (0.008 моля) метилового эфира пиразол-3-карбоновой кислоты [6], добавляют 1.5 г (0.018 моля) 60% раствора гидразина и нагревают на водяной бане в течение 5-6 ч. После удаления спирта и избытка гидрата гидразина остаток промывают горячим гексаном и эфиром. Получают 1 г (99%) гидразида пиразол-3-карбоновой кислоты (2a). Белые кристаллы, т.пл. 172-174°C, R_f 0.1 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 4.22 (2H, уш.с., NH_2); 6.66 (1H, д., $J = 2.2$, 4-H); 7.52 (1H, д., $J = 2.2$, 5-H); 9.03 (1H, уш. с., NH), 12.95 (1H, уш.с., 1-NH). Найдено, %: С 37.89; Н 4.83; N 44.51. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 38.08; Н 4.80; N 44.44.

Общая методика получения гидразидов 2a-с. Смесь 0.06 моля гидразингидрата, 0.02 моля соответствующих этиловых эфиров карбоновых кислот [7, 8], перемешивая, нагревают в течение 10 мин при 90-100°C до полного растворения. Образующийся осадок через несколько минут отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством эфира и сушат.

2a. Выход 83%, белые кристаллы, т. пл. 172-173°C, R_f 0.1 (бензол-ацетон, 2:1).

2b. Гидразид 3-(3', 5'-диметилпиразол-1'-ил)пропановой кислоты. Выход 3.0 г (82%), белые блестящие кристаллы, т. пл. 125-128°C, R_f 0.1 (бензол-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц (DMSO- d_6 / CCl_4): 2.09 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, CH_3); 2.53 (2H, т, $J = 7.1$, COCH_2); 3.79 (2H, уш. с, NH_2); 4.10 (2H, т, $J = 7.1$, NHCH_2); 5.62 (1H, с, 4'-H), 8.93 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 52.51; Н 7.55; N 30.54. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 52.73; Н 7.74; N 30.75.

2с. Гидразид 3-(4-бром-3, 5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты. Выход 4.5 г (86%), белые блестящие кристаллы, т. пл. 153-155°C, R_f 0.2 (бензол-ацетон, 1:1); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц (DMSO/ CCl_4): 2.11 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.55 (2H, т, $J = 6.9$, COCH_2); 3.92 (2H, уш.с, NH_2); 4.17 (2H, т, $J = 6.9$, NCH_2); 8.95 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 36.58; Н 5.15; N 21.57. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 36.80; Н 5.02; N 21.46.

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с гидразидом пиразол-3-карбоновой кислоты (2a). Раствор 2.52 г (0.0075 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с раствором 1.89 г (0.015 моля) гидразида **2a** в 8 мл абсолютного спирта. После 40 ч кипячения реакционной смеси спирт отгоняют, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 2:1). Получают 0.51 г (24%) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **4**, т. пл. 171-173°C, R_f 0.5 (бензол-ацетон, 2:1), 0.28 г (23%) гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **5**, т. пл. 237-240°C, R_f 0.6 (бензол-ацетон, 1:1) и 0.3 г (19%) пиридина **3**, т. пл. 39-40°C, R_f 0.8 (бензол-ацетон, 2:1). Соединения **3** и **5** по хроматографической подвижности и спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C схожи с образцами, полученными ранее [1, 9, 10].

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.51 (3H, т., $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.69 (3H, с., 5- CH_3); 2.82 (3H, д., $J = 0.8$, 7- CH_3); 4.55 (2H, кв., $J = 7.1$, OCH_2); 6.80 (1H, кв., $J = 0.8$, 6-H); 7.10 (1H, д., $J = 1.9$, 4'-H); 7.70 (1H, д., $J = 1.9$, 5'-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.48 (CH_2CH_3); 17.22 (5- CH_3); 25.44 (7- CH_3); 61.6 (OCH_2); 98.63 (3-C); 105.62 (4'-C); 111.14 (6-C); 136.12 (3'-C); 140.05 (5'-C); 146.25 (7-C); 147.70 (4-C); 149.25 (2-C); 162.72 (5-C); 165.47 (CO). Найдено, %: С 59.21; Н 5.16; N 24.42. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.92; Н 5.30; N 24.56.

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с гидразидом 3-(3, 5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (2b). Раствор 1.68 г (0.005 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с раствором 1.82 г (0.01 моля) гидразида **2b** в 10 мл абсолютного спирта. После 20 ч кипячения реакционной смеси с обратным холодильником отгоняют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 2:1). Получают 0.9 г (53%) 5,7-

диметил-2-(3',5'-диметилпиразол-1'-ил)-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**6**), т. пл. 154-155°C, R_f 0.5 (бензол-ацетон, 1:1), 0.12 г (15%) соединения **5**, 0.1 г (10%) пиридина **3**.

Спектр ЯМР ^1H соединения **6**, δ , м. д., Гц (CDCl_3): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.21 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.63 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, д, $J = 0.9$, CH_3); 3.61 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2); 4.40-4.45 (4H, м, NCH_2 и OCH_2); 5.75 (1H, с, 4'-H); 6.68 (1H, к, $J = 0.9$, 6-H). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **6**, δ , м. д., (CDCl_3): 10.9 (5'- CH_3); 12.2 (3'- CH_3); 14.7 (CH_2CH_3); 17.2 (7- CH_3); 25.3 (5- CH_3); 29.8 (CH_2); 47.4 (CH_2); 60.3 (OCH_2); 96.3 (C); 100.1 (C_{ipso}); 106.0 (C); 110.3(C); 142.0 (C_{ipso}); 145.9 (C); 148.8 (C_{ipso}); 156.4 (C); 162.2 (C=O); 163.3 (C_{ipso}). Найдено, %: С 63.15; Н 6.63; N 20.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.32; Н 6.79; N 20.51.

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с гидразидом 3-(4'-бром-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)пропановой кислоты (2с). Раствор 1.68 г (0.005 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с раствором 2.61 г (0.01 моля) гидразида **2с**, растворенного в 10 мл абсолютного этанола. После 40 ч нагревания реакционной смеси в запаянной ампуле при температуре 90-100°C отгоняют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 3:1). Получают 1.05 г (50%) 5,7-диметил-2-(4'-бром-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)-3-этоксикарбонилпиразоло-[1,5-*a*]пиримидина (соединение **7**), т. пл. 150-153°C, R_f 0.6 (бензол-ацетон, 2:1), а также 0.1 г (12.3%) соединения **5**, 0.09 г (8.7%) пиридина **3** и 0.05 г (4%) продукта деметилирования **8**.

Спектр ЯМР ^1H соединения **7**, δ , м. д., Гц (DMSO/CCl_4): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.12 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.62 (3H, с, 5- CH_3); 2.72 (3H, д, $J = 0.9$, 7- CH_3); 3.43-3.50 (2H, м, CH_2); 4.32-4.38 (2H, м, NCH_2); 4.36 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 6.90 (1H, к, $J = 0.9$, 6-H). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **7**, δ , м. д., Гц: (DMSO/CCl_4): 9.4 (5'- CH_3); 11.7 (3'- CH_3); 14.1 (CH_2CH_3); 16.3 (7- CH_3); 24.2 (5- CH_3); 29.3 (CH_2); 47.7 (CH_2); 58.8 (OCH_2); 92.5 (C); 98.9 (C); 109.8 (C); 135.9 (C-Br $_{\text{ipso}}$); 144.3 (C); 145.0 (C_{ipso}); 147.7 (C); 156.3 (C); 160.9 (C=O); 162.2 (C_{ipso}). Найдено, %: С 51.59; Н 5.11; N 16.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.44; Н 5.27; N 16.66.

**ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՎԵՐԱՆՄԱԲՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ
ՊԻՐԱԶՈՒԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ
ՆԴԻՐԱԶԻԴՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՄԲ**

**Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒՄՅԱՆ, Ա. Կ. ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ, Ն. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ,
Ա. Գ. ԴԱՆԱԳՈՒՄՅԱՆ և Օ. Ն. ԶՈՒՊԱՆԻՆ**

Հետազոտվել են 1,4,6-արիմեթիլ-2-(էթօքսիկարբոնիլ)մեթիլպիրիմիդինիոլի յոդիդի ռեակցիաները պիրազոլային օղակ պարունակող կարբոնաթթուների հիդրազիդների ազդեցությամբ, որոնք ստացվել են վերջիններիս համապատասխան էսթերներից: Ցույց է

արվել, որ փոխարկման Հիմնական արգասիք են Հանդիսանում 2-(պիրազոլիլ)-3-էթօքսսիկարբոնիլպիրիզոլո[1,5-*a*]պիրիմիդինի ածանցյալները, որոնք ստացվում են ի շնորհիվ պիրիմիդինիումային աղի ունեցելիման և ազոլային Հնգանդամանի օղակում գտնվող ելային Հիդրացիդի ֆունկցիոնալ խմբի N-N-C եռատոմանի Հատվածի: Բոլոր դեպքերում, ի շնորհիվ ելային աղի ենամինային վերախմբավորման, ստացվել է նաև փոխարկման այլ արգասիք 4,6-դիմեթիլ- 2-մեթիլամինոնիկոտինաթթվի էթիլ էսթեր:

REARRANGEMENTS OF PYRIMIDINIUM SALTS UNDER THE ACTION OF HYDRAZIDES OF PYRAZOLE-CONTAINING CARBOXYLIC ACIDS

G. G. DANAGULYAN, A. K. TUMANYAN, H. S. ATTARYAN,
A. G. DANAGULYAN and O. N. CHUPAKHIN

Russian-Armenian (Slavonic) University
123, O. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
I.Ya. Postovski Institute of Organic Synthesis, Ural Division of RAS
Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: gdanag@email.com

The reactions of 1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)methylpyrimidinium iodide under the action of hydrazides of pyrazole-containing carboxylic acids obtained from corresponding ethers have been studied. It was shown that the main conversion product was a derivative of 2-(pyrazolyl)-3-ethoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine formed at the expense of pyrimidinium salt recyclization and containing a triatomic N-N-C fragment of the functional group of the initial hydrazide in a five-membered azole ring. In all cases, due to the enamine rearrangement of the initial salt, another conversion product – ethyl-4,6-dimethyl-2-methylaminonicotinic ester was produced.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N. // Heterocycles, 2000, v. 53, p. 419.
- [2] Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Pervova M.G., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Tetrahedron, 2012, v. 68, №27-28, p. 5445.
- [3] Mąkosza M. // Synthesis, 2011, №15, p. 2341.
- [4] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Eur.J.Org.Chem, 2012, v. 33, p. 6612.
- [5] Данагулян Г.Г., Тадевосян Д.А., Тамазян Р.А., Паносян Г.А. // ХГС, 2006, №2, с. 262. [Chem. Heterocycl. Comp., 2006, v. 42, p. 233].
- [6] Аттарян О.С., Григорян А. Дж., Паносян Г.А., Мацоян С.Г. // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1-2, с. 102.
- [7] Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №4, с. 68.
- [8] Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г. // ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 2, с. 325.
- [9] Данагулян Г.Г., Саакян Л. Г., Паносян Г. А. // ХГС, 2001, №3, с. 351 [Chem. Heterocycl. Comp., 2001, v. 37, №3, p. 323].
- [10] Ried W., Kocher E.-U. // Liebigs Ann. Chem., 1961, Bd. 647, S. 116.