

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 76, № 3, 2023 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2023.76.3-249

ЭЛЕКТРОННОЕ ВЛИЯНИЕ АРОМАТИЧЕСКОГО КОЛЬЦА В
ПОЛОЖЕНИИ 2 НА Н/D ОБМЕН МЕТИЛЬНЫХ ПРОТОНОВ В
ПИРИМИДИНЕ

Г.Г. ДАНАГУЛЯН^{a, b}, В.К. ГАРИБЯН^{a, b}, Г.А. ПАНОСЯН^b и А.Г.
ДАНАГУЛЯН^b

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

^b 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. 09. 2023 г.

Изучен Н/D обмен атомов водорода метильных групп в пиримидинах, содержащих в положении 2 фенильное или замещенное пиразольное кольцо, а именно, в 2-фенил-4-метил-5-этоксикарбонил-, 2-фенил-4-метил-5-ацетил- и 2-(3,5-диметилпиразолил-1-)-4-метил-5-ацетилпиримидинах. Показано, что скорость дейтерообмена зависит от электронного влияния бокового ароматического кольца, связанного с пиримидином, а введение электронодонорного заместителя – электроноизбыточного пиразольного кольца, усиленного наличием в азоле двух метильных групп, затрудняет нуклеофильную атаку d₃-метоксильной группы, что препятствует протеканию дейтерообмена протонов метильной группы в пиримидине.

Библ. ссылок 3, диаграмм 3.

Ключевые слова: пиримидин, Н/D-обмен, нуклеофил, пиразол, метильная группа.

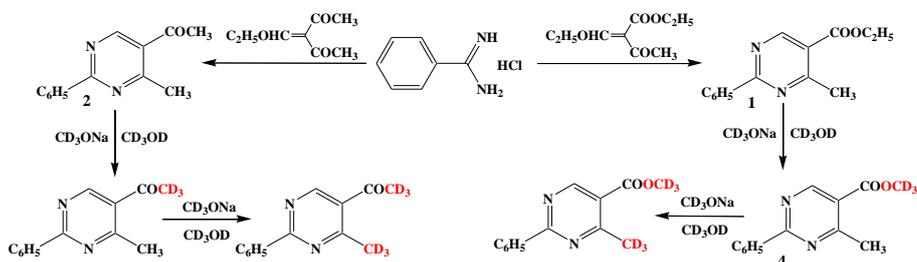
На ряде примеров мы ранее показали, что в растворе CD₃ONa в CD₃OD атомы водорода алкильных групп, находящихся в пиримидиновом кольце конденсированных систем, легко, часто даже практически мгновенно, замещаются атомами дейтерия [1, 2]. Подобный изотопный обмен мы наблюдали также в бициклической неконденсированной системе 2-бензил-6-метил-4-(5'-метил-4'-этоксикарбонил-1'-пи-

разолил)пиримидина, что описано в статье, которая недавно принята к опубликованию [3].

При изучении возможного изотопного H/D обмена в некоторых неконденсированных пиримидинах мы отметили значительное влияние на этот процесс ароматического кольца, связанного непосредственно с пиримидиновым ядром.

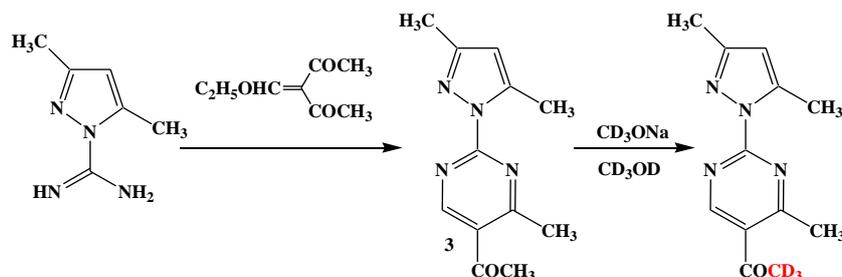
Был изучен H/D обмен в 2-фенил-4-метил-5-этоксикарбонил- (**1**), 2-фенил-4-метил-5-ацетил- (**2**) и 2-(3,5-диметилпиразолил-1-)-4-метил-5-ацетилпиримидинах (**3**), которые содержали одинаковый 4-метилпиримидиновый каркас.

Оказалось, что при введении в положение 2 фенильной группы в соединениях **1** и **2** практически сразу после добавления в раствор дейтерированного метилата натрия ($\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$), наблюдается исчезновение сигналов протонов, соответственно, сложноэфирной и ацетильной групп. Причем, если в соединении **2** это связано с дейтеробменом, то в соединении **1**, как мы показали и на ряде других примеров, наблюдается переэтерификация, приводящая к образованию 5-(d_3)-метилового эфира **4** и исчезновению сигналов этоксикарбонильной группы в соединении **1**. Далее мы наблюдали H/D-обмен в 4-метильной группе. Ниже приведены диаграммы кинетических исследований изотопного обмена протонов метильной группы соединений **1** (корректнее говорить **4**, поскольку как было отмечено выше, изучался его d_3 -метильный эфир) (*рис. 1*) и ацетилпроизводного **2** (*рис. 2*). Опыты показали, что обмен протонов метильных групп в исследуемых молекулах, как и ожидалось, идет, однако, значительно медленнее, чем в ранее изученных системах [1]. В эфире **4**, по данным спектров ЯМР ^1H и изменению интеграла сигналов метильных групп за 155 мин H/D обмену подвергается чуть более 44,3 % протонов, тогда как в соединении **2** более 36,4% за 60 мин наблюдений.



В соединении **3**, содержащем замещенное пиразольное кольцо, обмен протонов 4-метильной группы практически не идет, в отличие от соединений **1** и **2**, в которых в положении 2 пиримидинового кольца находится фенильная группа. Как следует из диаграммы 3 (*рис. 3*), а 250

также данных изотопного обмена протонов метильной группы ацетильного фрагмента в спектре ЯМР ^1H , за 9 суток протоны 4-метильной группы не подвергаются обмену вовсе, а изотопный обмен протонов ацетильной группы за те же 9 суток протекает лишь на 53,3%.



Мы считаем, что значительное замедление H/D обмена протонов ацетильной группы, а также отсутствие такого обмена протонов 4-метильной группы в случае пиразолилпиримидина **3**, объясняется донорностью электроноизбыточного пиразольного кольца, усиленного наличием в азоле двух метильных групп, которое затрудняет атаку d_3 -метоксильной группы. В сравнении с соединением **3** дейтерообмен метильных групп в 2-фенилпроизводных **1** (**4**) и **2** идет легче, поскольку фенильная группа является более слабым донором электронов в пиримидиновое кольцо, чем пиразольный цикл.

В экспериментальной части приведено описание синтеза веществ **1-3**, а также данные их спектральных исследований (ЯМР ^1H) в растворе CD_3OD , и изменения спектров после добавления в раствор CD_3ONa .

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ (Лаборатория синтеза и исследования биоактивных азаетероциклов - 23PR:NS-chem-63321), а также при финансовой поддержке ГосКом-Науки РА и РФФИ /РНФ/ (проект 20RF-138, /20-53-05010 Arm_a/).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все спектры ЯМР (^1H , ^{13}C) записаны на спектрометре Varian Mercury-300VX (300 и 75 МГц соответственно) в растворе $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$, 1:3, а также в CD_3OD , 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).

Синтез 2-фенил-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидина (1). В растворе этилата натрия, приготовленного из 0.1 г (0.0048 моль) натрия в 10 мл абсолютного этанола, растворяют 0,75 г (0,0048 моль) гидрохлорида бензиламида. К раствору добавляют 0.9 г (0.0048 моль) этилового эфира этоксиметилиденацетоуксусной кислоты и кипятят 12-16 ч. с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Далее растворитель отгоняют и к осадку приливают 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0,7 г (60%), R_f 0.87 (бензол : ацетон, 4:1), Т. пл. 90-93 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (DMSO- d_6): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.85 (3H, с, 4- CH_3); 4.39 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (DMSO- d_6): 13.8 (CH_3); 24.0 (CH_3); 60.5 (CH_2); 120,4 (C); 127.8 (2CH); 128.3 (2CH); 130.8 (CH); 136.0(ipso); 158.4(CH); 163.7(C); 164.4 (C); 167.7 (C). Найдено, %: C 69.41; H 5.85; N 11.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.66; H 5.62; N 11.36.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD : 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.85 (3H, с, 4- CH_3); 4.39 (2H, к, CH_2CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 2 мин: 1.43 (2.6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.85 (3H, с, 4- CH_3); 4.39 (1.74H, к, - CH_2CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 40 мин: 2.85 (2.25H, с, 4- CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 65 мин: 2.85 (2H, с, 4- CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 155 мин: 2.85 (1.67H, с, 4- CH_3); 7.42-7.52 (3H, м, C_6H_5); 8.47-8.51 (2H, м, C_6H_5); 9.14 (1H, с, 6-Н).

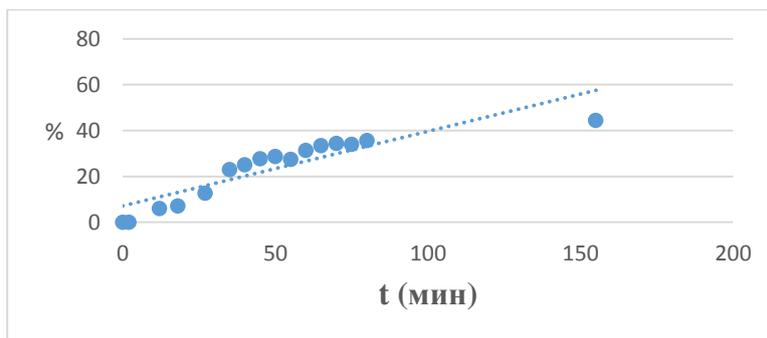


Рис.1. Диаграмма H/D обмена протонов 4-метильной группы в соединении 1 (4).

Синтез 2-фенил-4-метил-5-ацетилпиримидина (2). В растворе этилата натрия, приготовленному из 0.1 г (0.0048 моль) натрия и 10 мл абсолютного этанола, растворяют 0,75 г (0,0048 моль) гидрохлорида бензиламидина. К раствору добавляют 0.75 г (0.0048 моль) этокси-метилиденацетилацетона и кипятят 12-16 ч. с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Далее растворитель отгоняют и к осадку приливают 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0,7 г (70%); R_f 0.78 (бензол:ацетон, 4:1), Т. пл. 110-112 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (DMSO- d_6): 2.65 (3H, с, COCH₃); 2.78 (3H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (DMSO- d_6): 24.2 (CH₃); 28.5 (COCH₃); 127.1 (C2); 127,8 (2C); 127.8 (2CH); 128.3 (2CH); 130.8 (CH); 136.0(ipso); 158.4(CH); 163.7(C); 164.4 (C); 167.7 (C). Найдено, %: С 73.56; Н 5.70; N 13.20. С₁₃Н₁₂Н₂₀. Вычислено, %: С 73.45; Н 5.60; N 13.30.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD₃OD: 2.67 (3H, с, COCH₃); 2.78 (3H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. CD₃OD с добавлением CD₃ONa через 2 мин: 2.78 (3H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. CD₃OD с добавлением CD₃ONa через 20 мин: 2.78 (2.6H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. CD₃OD с добавлением CD₃ONa через 50 мин: 2.78 (2.06H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. CD₃OD с добавлением CD₃ONa через 60 мин: 2.78 (1.91H, с, 4-CH₃); 7.45-7.50 (3H, м, C₆H₅); 8.47-8.50 (2H, м, C₆H₅); 9.19 (1H, с, 6-H).

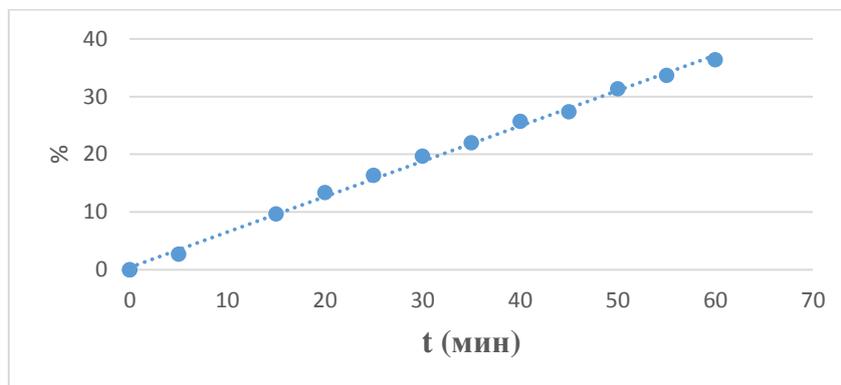


Рис.2. Диаграмма H/D обмена протонов 4-метильной группы в соединении 2.

Синтез 2-(3,5-диметилпиразолил-1-)-4-метил-5-ацетилпиримидина (3). В растворе этилата натрия, приготовленному из 0.06 г (0.0026 моль) натрия и 10 мл абсолютного этанола, растворяют 0,5 г (0,0025 моль) 3,5-диметил-1-пиразолилформамидин азотнокислый. К раствору добавляют 0.45 г (0.0025 моль) этоксиметилиденацетилацетона и кипятят 12 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Далее растворитель отгоняют и к осадку приливают 3 мл воды, активно помешивая стеклянной палочкой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды и высушивают. Выход 0.25 г (43.5%); R_f 0.46 (бензол:ацетон, 2:1), Т. пл. 100-101 °С Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (DMSO- d_6): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.65 (3H, с, COCH_3); 2.67 (3H, уш, CH_3); 2.76 (3H, с, CH_3); 6.04 (1H, уш, 4H- пиразол), 9.16 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (DMSO- d_6): 13.1 (CH_3); 14.9 (CH_3); 24.1 (CH_3); 28.1 (CH_3); 110.0 (CH); 126.0 (C); 142.3 (C); 150.1 (C); 156.3 (C); 159.6 (N=CH); 168.8 (C); 195.8 (C=O). Найдено, %: C 62.59; H 6.13; N 24.33. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.74; H 6.22; N 24.11.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD : 2.31 (3H, с, CH_3); 2.66 (3H, с, CH_3); 2.72 (3H, уш, CH_3); 2.79 (3H, с, CH_3); 6.19 (1H, уш, 4H-пиразол), 9.17 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 2 дня: 2.31 (3H, с, CH_3); 2.66 (2.9H, с, CH_3); 2.72 (3H, уш, CH_3); 2.79 (3H, с, CH_3); 6.19 (1H, уш, 4H-пиразол), 9.17 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 5 дней: 2.31 (3H, с, CH_3); 2.66 (2.3H, с, CH_3); 2.72 (3H, уш, CH_3); 2.79 (3H, с, CH_3); 6.19 (1H, уш, 4H-пиразол), 9.17 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. в CD_3OD с добавлением CD_3ONa через 9 дней: 2.31 (3H, с, CH_3); 2.66 (1.4H, с, CH_3); 2.72 (3H, уш, CH_3); 2.79 (3H, с, CH_3); 6.19 (1H, уш, 4H-пиразол), 9.17 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$).

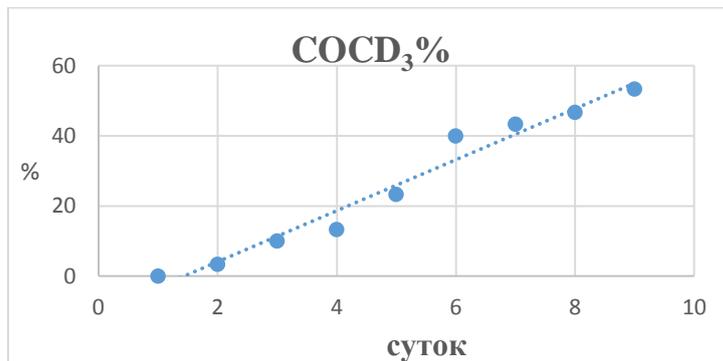


Рис.3. Диаграмма H/D обмена протонов 5-ацетильной группы в соединении 3.

ԵՐԿՐՈՐԴ ԴԻՐՔՈՒՄ ԳՏՆՎՈՂ ԱՐՈՄԱՏԻԿ ՕՂԱԿԻ ԷԼԵԿՏՐՈՆԱԹԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ՄԵԹԻԼԱԹԻՆ ՊՐՈՏՈՆՆԵՐԻ H/D ՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ՎՐԱ

Գ.Հ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ, Վ.Կ. ԴԱՐԻԲՅԱՆ, Հ.Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա.Գ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ

Հետազոտվել է պիրիմիդինային օղակում գտնվող մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակումը 2-ֆենիլ-4-մեթիլ-5-էթօքսիկարբոնիլ-, 2-ֆենիլ-4-մեթիլ-5-ացետիլ- և 2-(3,5-դիմեթիլպիրազոլիլ-1)-4-մեթիլ-5-ացետիլպիրիմիդիններում:

Ապացուցված է, որ դեյտերափոխանակման արագությունը պայմանավորված է պիրիմիդինին միացած կողմնային արոմատիկ օղակի էլեկտրոնային ազդեցությամբ, իսկ էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչի՝ դիմեթիլպիրազոլիլ խմբի ներմուծումը խանգարում է *d*₃-մեթօքսի խմբի նուկլեոֆիլ հարձակմանը և արգելակում է պիրիմիդինային օղակում գտնվող մեթիլ խմբի պրոտոնների դեյտերափոխանակումը:

ELECTRONIC INFLUENCE OF THE AROMATIC RING IN POSITION 2 ON THE H/D EXCHANGE OF METHYL PROTONS IN PYRIMIDINE

G.G. DANAGULYAN^{a, b}, V.K. GARIBYAN^{a, b}, G.A. PANOSYAN^b and A.G. DANAGULYAN^b

^a Russian-Armenian University, 0051, Yerevan, st. Hovsep Emina 123

^b Scientific and technological center of organic and pharmaceutical chemistry National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave. 26

E-mail: gdanag@email.com

The H/D exchange of hydrogen atoms of methyl groups in pyrimidines containing a phenyl or substituted pyrazole ring in position 2, namely, 2-phenyl-4-methyl-5-ethoxycarbonyl-, 2-phenyl-4-methyl-5-acetyl and 2-(3,5 dimethylpyrazolyl-1-)-4-methyl-5-acetylpyrimidines was studied. It has been shown that the rate of deuterium exchange depends on the electronic influence of the lateral aromatic ring associated with pyrimidine. When a phenyl group is introduced into position 2 of the pyrimidine ring almost immediately after adding deuterated sodium methoxide (CD₃ONa) to the CD₃OD solution, the signals from the protons of the ester or acetyl groups disappear.

The introduction of an electron-donating substituent, an electron-rich pyrazole ring containing two methyl groups, into the same position 2 hinders the nucleophilic attack of the d_3 -methoxy group, which prevents deuterium exchange of protons of the methyl group in the pyrimidine and sharply slows down such exchange in the acetyl group.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Danagulyan G. G., Boyakhchyan A. P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Araqelyan M.R.* - Methylation of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines and methodology for determining the regioselectivity of the reaction by the NOESY ^1H NMR spectroscopy technique. // *Chem.J. Armenia*, 2020, v. 73, № 4, p.p. 349-358.
- [2] *Danagulyan G.G., Panosyan H.A., Gharibyan V.K. and Hasratyan A.H.* - A Simple and Easily Implemented Method for the Regioselective Introduction of Deuterium into Azolo[1,5-a]pyrimidines *Molecules* // *Molecules*, 2023, vol. 28, Issue 6, 2869 <https://doi.org/10.3390/molecules28062869>.
- [3] *Danagulyan G.G., Arakelyan M.R., Aksenov N.A., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G. and Hasratyan A.H.* – Synthesis of 4-(Pyrazol-1-yl)pyrimidines from 4-Hydrazinopyrimidines and Investigation of Their Structure and Some Chemical Properties // *Molecular Structure*, 2023, 136676.