

УДК 547. 855

Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, А. Д. Мкртчян

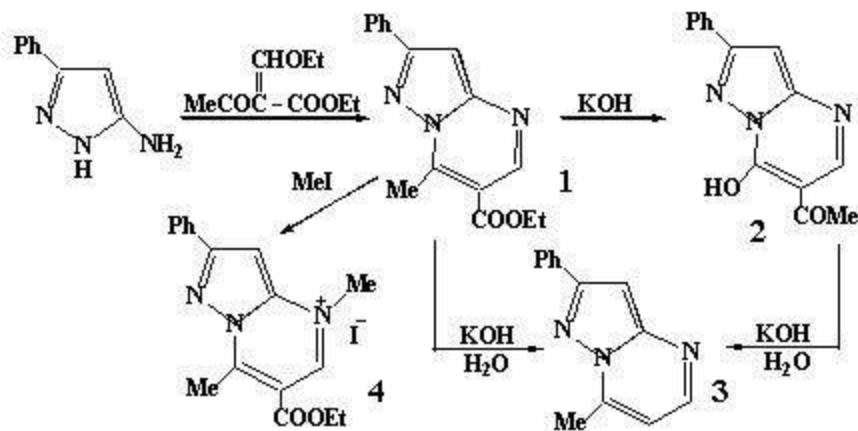
Двукратная рециклизационная перегруппировка производного пиразоло[1,5-а]пиримидина

(Представлено академиком В. В. Довлатяном 15/X 2004)

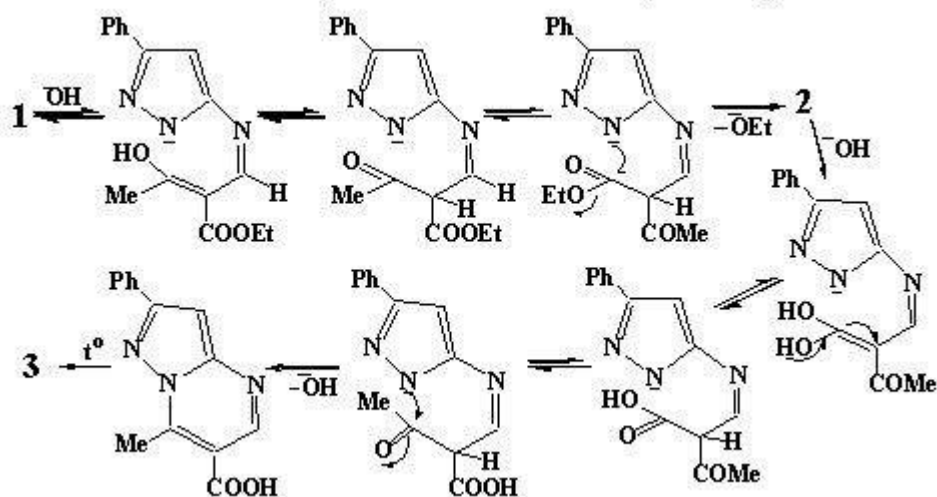
4-Метил- и 4-амино-5-этоксикарбонилпириимидины перегруппировываются, соответственно, в 4-окси-5-ацетил- и 4-окси-5-карбамоилпириимидины [1]. В настоящей работе мы исследовали превращения конденсированной системы - 2-фенил-6-этоксикарбонил-7-метилпиразоло-[1,5-а]пиримидина (1) под действием щелочи.

Конденсацией 3-амино-5-фенилпиразола с этиловым эфиром этоксиметиленацетоксусной кислоты получен пиразолопиримидин 1, который в спиртовом растворе KOH при комнатной температуре легко перегруппировывается в 2-фенил-6-ацетил-7-оксипиразоло[1,5-а]пиримидин (2). В более жестких условиях - при длительном кипячении соединений 1 и 2 в 15% водно-спиртовом растворе едкого кали, вместо ожидаемых производных пиразоло[3,4-б]пиримидина (продуктов перегруппировки Коста-Сагитуллина [2]), нами выделен 2-фенил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин (3).

С целью выяснения расположения метильной группы в соединениях 1 и 3 (5 либо 7) был синтезирован йодметилат пиразолопиримидина 1, которому на основании спектров ЯМР, снятых по методике NOESY, приписано строение соединения 4. В спектре отмечено дальнейшее взаимодействие протонов N-метильной группы как с протоном 3-Н пиразольного кольца (что однозначно говорит об алкилировании по атому N-4), так и с протоном 5-Н. Последнее, наряду с тем, что в спектре нет сигнала, свидетельствующего о взаимодействии протонов двух метильных групп (3.21 и 4.46 м.д.), доказывает факт нахождения метильной группы кольца в отдаленном от кватернизованного атома азота - 7-ом положении как в самом йодметилате 4, так и в пиразолопиримидинах 1 и 3.



Отмеченная трансформация соединений 1 и 2 в соединение 3 является неординарной перегруппировкой, идущей через последовательную цепь процессов раскрытия и замыкания пиримидинового цикла (схема приведена ниже).



Спектры ЯМР были получены в Центре исследования строения молекул НАН РА (программа US CRDF RESC 17-5), на приборе Varian "Mercury 300" с резонансной частотой 300.077 МГц на ядре атома водорода и 75.46 МГц на ядре ¹³C. Температура образцов 303К. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МК-1321 с прямым введением образца в ионный источник и при энергии ионизации 70 eV. Для хроматографии в тонком слое использовали пластинки Silufol UV-254, проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

2-Фенил-6-этоксикарбонил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин (1).

Смесь 1.44 г (0.009 моля) 3-амино-5-фенилпиразола и 1.7 г (0.009 моля) этилового эфира этоксиметиленациетоксусной кислоты в 10 мл абс. этанола перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают при пониженном давлении и промывают ацетоном. Получают 2.5 г (99 %) соединения 1, т. пл. 146-147°C, R_f 0.72 (бензол-ацетон, 3:1). Спектр ЯМР¹H (CHCl₃), δ, м.д., J (Гц): 1.43 (3H, м, J = 7,1, CH₂CH₃); 3.29 (3H, с, 7 – CH₃); 4.43 (2H, к, J = 7,1, OCH₂); 7.05 (1H, с, 3 – H); 7.43 (3H, м, 3', 4' и 5' – H); 8.03 (2H, м, 2' и 6' – H); 8.97 (1H, с, 5 – H). Спектр ЯМР ¹³C: 14.39 (CH₂CH₃); 15.17 (7 – CH₃); 61.58 (CH₂); 94.97 (C₃); 110.5 (C₆); 126.85 (C₃' и C₅'); 128.92 (C₂' и C₆'); 129.57 (C₄'); 132.5 (C₁'); 149.8 (C₇); 149.95 (C_{ipso}); 151.5 (C₂); 157.9 (C₅); 164.9 (C = O).

2-Фенил-6-ацетил-7-оксипиразоло[1,5-а]пиримидин (2).

Спиртовой раствор едкого кали, приготовленный из 0.23 г (0.004 моля) КОН и 10 мл абсолютного этанола, приливают к раствору 0.57 г (0.002 моля) соединения 1 в 15 мл спирта. Мгновенно наблюдается образование кристаллов, которые отфильтровывают, растворяют в минимальном количестве воды и подкисляют разбавленным раствором HCl до pH 6. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и получают 0.34 г (67 %) соединения 2, т. пл. 262-263 °C, R_f 0.63 (этанол). Спектр ЯМР ¹H (DMSO – d₆) δ,

м.д.: 3.22 (3H, с, CH₃); 7.03 (1H, с, 3 – Н); 7.41 (3H, м, 3', 4' и 5' – Н); 7.91 (2H, м, 2' и 6' – Н); 8.85 (1H, с, 5 – Н); 13.18 (1H, уш, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO – d₆), δ, м.д.: 14.39 (CH₃); 93.87 (C₃); 110.67 (C₆); 126.11 (C_{3'} и C_{5'}); 128.1 (C_{2'} и C_{6'}); 128.58 (C₄); 132.06 (C_{1'}); 144.26 (C₇); 149.63 (C_{ipso}); 149.92 (C₂); 156.41 (C₅); 165.55 (C = O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.%}: 253 (M⁺, 100), 252 (12), 236 (14), 209 (14), 208 (11), 144 (12), 142 (14), 127 (7), 77 (19), 67 (9), 28 (43).

2-Фенил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин (3). а) В 10 мл водно-спиртового раствора 1.1 г (0.002 моля) едкого кали растворяют 0.8 г (0.4 ммоль) ацетилпроизводного 2 и кипятят 20 ч. По окончании удаляют растворитель, остаток промывают бензолом, выделяя кристаллы соединения 3. Выход 100 мг (62%). Т.пл. 94-95 °С, R_f 0.65 (бензол-ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CHCl₃), δ, м.д., J (Гц): 2.85 (3H, δ, J = 0,8, 7 – CH₃); 6.68 (1H, δ, кв, J₁ = 0,8, J₂ = 4.5, 6 – Н); 7.00 (1H, с, 3 – Н); 7.43 (3H, м, 3', 4' и 5' – Н); 8,05 (2H, м, 2' и 6' – Н); 8.36 (1H, δ, J = 4,5, 5 – Н). Спектр ЯМР ¹³C (CHCl₃), δ, м.д.: 17.40 (CH₃); 93.83 (C₃); 107.56 (C₆); 126.79 (C_{3'} и C_{5'}); 128.93 (C_{2'} и C_{6'}); 129.07 (C_{4'}); 133.24 (C_{1'}); 146.24 (C₅); 148.72 (C₇); 150.19 (C_{ipso}); 155,92 (C₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн.%}: 209 (M⁺, 18); 208 (100); 207 (21); 194 (6); 94 (6); 84 (21); 82 (13).

б) Аналогично предыдущему, соединение 3 получают с выходом 57% также из этоксикарбонилпроизводного 1. По температуре плавления и хроматографической подвижности оно соответствует образцу, полученному встречным путем из ацетилпроизводного 2.

Получение йодида 2-фенил-4,7-диметил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]-пиримидиния (4). В запаянной ампуле нагревают на водяной бане 3 мл метилйодида и 0.7 г (0.0025 моля) соединения 1. Через 4 ч ампулу вскрывают, выпаривают досуха растворитель и остаток промывают гексаном. Получают 0.98 г (93 %) йодида 4, т.пл. 250-251 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO – d₆), δ, м.д., J (Гц): 1.48 (3H, м, J = 7.1, CH₂CH₃); 3.21 (3H, с, 7 – CH₃); 4.46 (3H, с, N – CH₃); 4.51 (2H, кв, J = 7.1, OCH₂); 7.58 (3H, м, Ph); 8.03 (1H, с, 3 – Н); 8.21 (2H, м, Ph); 9.74 (1H, с, 5 – Н). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO – d₆), δ, м.д.: 14.43 (CH₂CH₃); 17.71 (7 – CH₃); 43.81 (N – CH₃); 62.08 (CH₂); 90.41 (C₆); 107.18 (C₃); 126.81 (C_{3'} и C_{5'}); 128.84 (C_{2'} и C_{6'}); 130.31 (C_{1'}); 130.43 (C₄); 141.29 (C_{ipso}); 148.40 (C₅); 156.31 (C₇); 157.70 (C₂); 164.95 (CO).

Институт органической химии НАН РА

Литература

1. Данагулян Г. Г., Мкртчян А. Д. - ХГС. 2003. N 11. С. 1735-1737.
2. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Данагулян Г. Г. - ХГС. 1977. N 4. С. 558-559.

Գ. Հ. Դանագույան, Լ. Գ. Սահակյան, Հ. Ա. Փանոսյան, Ա. Դ. Մկրտչյան

**Պիրագոլ[1,5-a]պիրիմիդինի ածանցյալի կրկնակի ռեցիկլիզացիոն
վերախմբավորում**

Սենյակային ջերմաստիճանում, հիմքի սպիրտային լուծույթում, 2-ֆենիլ-6-էթօքսիկարբոնիլ-7-մեթիլպիրագոլ[1,5-a]պիրիմիդինը վերախմբավորվում է 2-ֆենիլ-6-ացետիլ-7-հիդրօքսիպիրագոլ[1,5-a]պիրիմիդինի: Ավելի խիստ պայմաններում՝ կալիումի հիդրօքսիդի 15%-ոց ջուր-սպիրտային լուծույթում եռացնելիս երկու պիրագոլ[1,5-a] պիրիմիդիններն էլ առաջացնում են 2-ֆենիլ-7-մեթիլպիրագոլ[1,5-a]պիրիմիդին: