

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗОНОВ
НА ОСНОВЕ 5-АЦЕТИЛПИРИМИДИНОВ**

А. Д. МКРТЧЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

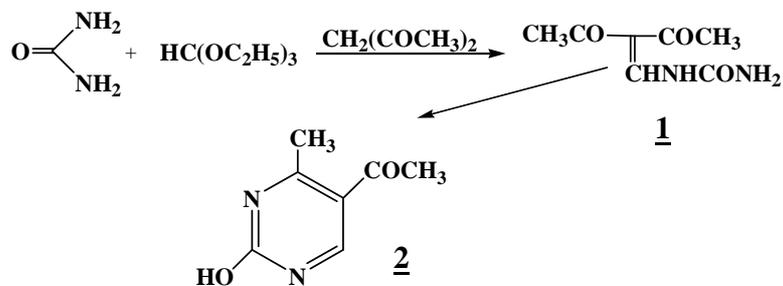
Поступило 14 X 2004

Взаимодействием мочевины и ортомуравьиного эфира с ацетилацетоном синтезирован уреидометилацетилацетон, который кипячением в спиртовом растворе этилата натрия переведен в 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидин. Перегруппировкой 2-окси-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидина в водном растворе едкого кали синтезирован 5-ацетилацетон. Реакциями 2,4-дизамещенных-5-ацетилпиримидинов с некоторыми арил- и гетарилгидразинами, а также гидразидом изоникотиновой кислоты получены соответствующие гидразоны. В спектре ЯМР ^1H производного изоникотиновой кислоты, зарегистрированном в растворе CF_3COOD , отмечено исчезновение (в течение нескольких минут) сигналов протонов NH и одной из метильных групп, что, по-видимому, связано с интенсивно протекающим дейтерообменом протонов, в том числе и метильной группы, связанной с пиримидиновым ядром.

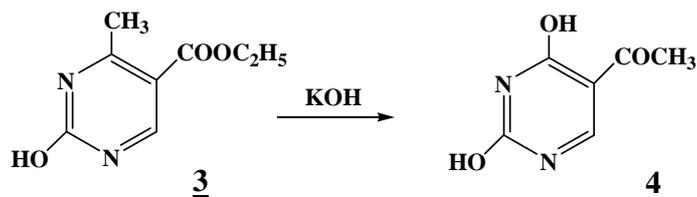
Библ. ссылок 5.

Известно, что некоторые арилгидразоны пиримидинового ряда обладают значительной антибактериальной и противогрибковой активностью [1, 2]. В ряду пиримидинилгидразонов найдены вещества, проявляющие гербицидную активность и фунгицидное действие, в частности, в подавлении роста *Botrytis cinerea* [3].

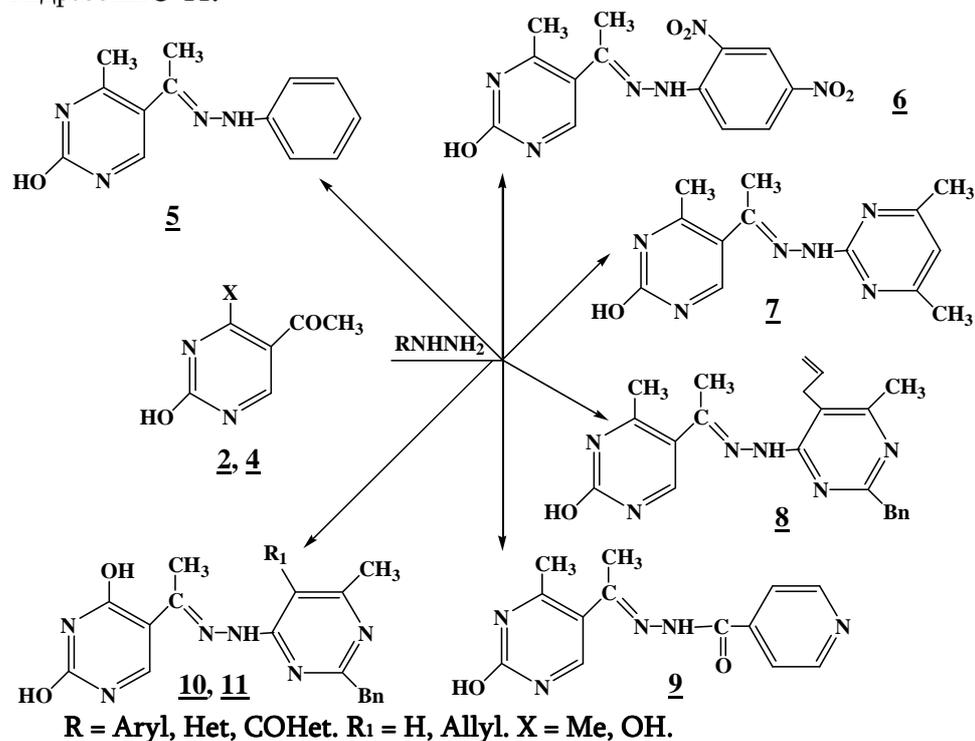
С целью изучения биологической активности в настоящей работе взаимодействием замещенных 5-ацетилпиримидинов с некоторыми арил- и гетарилгидразинами, а также гидразидом изоникотиновой кислоты синтезированы гидразоны, сочетающие в молекуле пиримидиновый и арилгидразоновый, в том числе и пиримидинилгидразоновый фрагменты. Взаимодействием мочевины и ортомуравьиного эфира с ацетилацетоном получен уреидометилацетилацетон **1**, который кипячением в спиртовом растворе этилата натрия переведен в 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидин **2**.



Перегруппировкой 2-окси-4-метил-5-этоксикарбонилпириимидина **3** в водном растворе едкого кали синтезирован 5-ацетилурацил **4**.



Реакциями 5-ацетилпириимидинов **2** и **4** с некоторыми арил- и гетарил-гидразинами, а также гидразидом изоникотиновой кислоты синтезированы гидразоны **5-11**.



Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектрами ЯМР, а в некоторых случаях и масс-спектрометрически. В спектрах ЯМР¹H всех гидразонов присутствуют сигналы протонов обоих фрагментов исследуемых молекул. Так, в

спектре ЯМР¹H соединения **7** отмечены синглеты четырех метильных групп, два из которых, относящиеся к 4- и 6-метильным группам, обладают одинаковым химическим сдвигом и проявляются в области 2,55 м.д.. Сигналы пиримидиновых протонов, соответственно 5'-Н и 6-Н, относящиеся к различным пиримидиновым ядрам, проявляются в области 7,11 и 8,99 м.д.

Примечательно, что в спектрах ЯМР¹H пиримидинилгидразонов **8** и **11** сигнал метиленовой группы бензильного фрагмента проявляется в виде двух дублетов с КССВ 13,8 Гц, что, возможно, связано с заторможенностью вращения двух пиримидиновых фрагментов молекулы из-за дальнего взаимодействия аллильной группы с гидразоновым фрагментом. Необычно также то, что сигнал одной из метильных групп в спектре соединения **8** проявляется в виде дублета с КССВ 2,2 Гц.

В спектре ЯМР¹H производного динитрофенилгидразона (соединение **6**) наряду с сигналами протонов пиримидинового кольца 6-Н (8,45 м.д.) и метильной группы (2,43 м.д.) имеются сигналы протонов бензольного кольца, уширенные сигналы протонов NH- и OH-групп, а также проявляющийся в слабом поле (8,99 м.д.) сигнал протона, находящегося между двумя нитрогруппами бензольного кольца.

В спектре ЯМР¹H производного изоникотиновой кислоты (соединение **9**) отмечены пара дублетов четырех протонов пиридинового кольца (7,75 и 8,65 м.д., J = 6, 8 Гц), два сигнала протонов метильных групп (2,13 и 2,21 м.д.), а также сигналы пиримидинового протона 6-Н и двух NH-групп. Как следует из спектров ЯМР¹H и ЯМР¹³C, фрагмент урацила находится в амидной форме. Примечательно также, что при добавлении в ампулу ЯМР с веществом **9** небольшого количества CF₃COOD уже через 5 мин было отмечено исчезновение в спектре сигналов протонов NH и одной из метильных групп, что, как мы полагаем, связано с интенсивно протекающим дейтерообменом протонов, в том числе и метильной группы, связанной с пиримидиновым ядром. Дейтерообмен протонов метильной группы, связанной с пиримидиновым кольцом, отмечался и ранее [4].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР были получены в Центре исследования строения молекул Национальной академии наук Армении (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. В качестве растворителя использовался DMSO-d₆. Температура образцов 303 К. 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 (с целью определения R_f) использовали пластинки "Silufol UV-254", проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

Уреидометиленацетилацетон 1. Смесь 30 г (0,5 моля) мочевины, 81,4 г (91 мл, 0,55 моля) ортомуравьиного эфира и 52,5 мл (51 г, 0,51 моля) ацетилацетона кипятят при перемешивании 8 ч. Охлаждают и отфильтровывают образовавшийся осадок, кристаллы промывают ацетоном и сушат. Получают 47,5 г (56%) уреидометиленацетилацетона **1**, т.пл. 201-203 °С, R_f 0,67 (CCl₄-C₆H₆-CH₃COOH, 1:2:1).

Спектр ЯМР ^1H соединения **1** (δ , м. д.): 2,32 с (3H, CH_3), 2,38 с (3H, CH_3), 6,91-7,12 ш.с (1H, NH), 7,50-7,73 ш.с (1H, NH), 8,35 д (1H, CH), 11,31 д (1H, NH).

2-Окси-4-метил-5-ацетилпиримидин 2. К горячему раствору 42,5 г (0,25 моля) уреидометиленацетилацетона **1** в 350 мл абсолютного этилового спирта прикапывают раствор этилата натрия, приготовленный из 6,5 г натрия и 150 мл абс. спирта. Смесь кипятят 1 ч, удаляют растворитель, остаток растворяют в воде и подкисляют 20 мл уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Получают 29,8 г (78%) 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидина **2**, желтые кристаллы, т.пл. 211-212°C, R_f 0,64 (этанол). Спектр ЯМР ^1H соединения **2** (δ , м. д.): 2,44 с (3H, 4- CH_3), 2,55 с (3H, CH_3CO), 5,20-5,50 с (1H, OH), 8,78 с (1H, 6-H). Найдено, %: С 55,00; Н 5,03; N 18,23. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55,26; Н 5,30; N 18,41.

Перегруппировка 2-окси-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидина 3 в 5-ацетилурацил 4. К раствору 10 г (0,178 моля) едкого кали в 90 мл воды прибавляют 4,5 г (0,025 моля) 2-окси-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидина **3** [5] и кипятят 1 ч. Далее подкисляют 25 мл 32% соляной кислоты, раствор выпаривают досуха, к остатку добавляют 20 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и получают 1,9 г (49%) 5-ацетилурацила **4**, т.пл. 290-291°C, R_f 0,59 (ацетон-толуол, 3:1). Т.пл. 294-295°C [5]. Спектр ЯМР ^1H соединения **4** (δ , м. д.): 2,85 с (3H, CH_3), 8,03 с (1H, 6-H), 10,81-11,80 ш.с (2H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 154 (85), 139 (100), 96 (18,6), 69 (31,4), 43 (29,50), 28 (40). Найдено, %: С 46,49; Н 3,75; N 18,31. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 46,76; Н 3,92; N 18,18.

Фенилгидразон 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидина 5. Смесь 0,54 г (5 ммоль) фенилгидразина и 0,76 г (5 ммоль) ацетилпиримидина **2** кипятят 10 ч в 20 мл абсолютного этанола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом, ацетоном и сушат. Получают 0,88 г (74%) гидразона **5**, т.пл. 174-176°C, R_f 0,61 (CCl_4 -ацетон, 3 : 2). Спектр ЯМР ^1H соединения **5** (δ , м. д.): 2,43 с (3H, 4- CH_3), 2,58 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 7,85-7,97 м (5H, C_6H_5), 8,38 – 8,44 ш.с (1H, NH), 8,45 с (1H, 6-CH), 11,31-12,27 ш (1H, OH). Найдено, %: С 64,25; Н 5,57; N 22,87. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 64,45; Н 5,82; N 23,12.

2,4-Динитрофенилгидразон 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидина 6. Смесь 1,5 г (0,01 моля) 5-ацетилпиримидина **2**, 1,94 г (0,01 моля) 2,4-динитрофенилгидразина и 2-3 капель соляной кислоты кипятят 8 ч в 30 мл абс. этанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом. Получают 2,65 г (81%) 2,4-динитрофенилгидразона 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидина **6**, т.пл. 192-193°C, R_f 0,66 (CCl_4 -ацетон, 1:1). Спектр ЯМР ^1H соединения **6** (δ , м. д., J , Гц): 2,43 с (3H, 4- CH_3), 2,53 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 7,92 д (1H, $J = 6,8$, 6¹-H), 8,34 д (1H, $J = 6,8$, 5¹-H), 8,45 ш.с (1H, NH), 8,99 с (1H, 6-CH), 11, 11 с (1H, 3¹-H), 11, 31-12, 27 ш.с (1H, OH). Найдено, %: С 46,64; Н 3,45; N 25,58. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 46,99; Н 3,64; N 25,29.

(4,6-Диметилпиримидинил-2)гидразон 2-гидрокси-4-метил-5-ацетилпиримидина 7. Смесь 1 г (7,2 ммоль) 2-гидразино-4-метил-5-ацетилпиримидина [3] и 40 мл этанола и 1 г (7,2 ммоль) 5-ацетилпиримидина **2** и 3-4 мл соляной кислоты кипятят 10-12 ч. Появившийся осадок охлаждают и фильтруют. Получают 0,8 г (8,9%) 2-гидрокси-4-метил-5-ацетилпиримидина **7**, т.пл. 150-152°C, R_f 0,66 (этанол). Спектр ЯМР ^1H соединения **7** (δ , м. д.): 2,43 с (3H, 4- CH_3), 2,53 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 7,92 д (1H, $J = 6,8$, 6¹-H), 8,34 д (1H, $J = 6,8$, 5¹-H), 8,45 ш.с (1H, NH), 8,99 с (1H, 6-CH), 11, 11 с (1H, 3¹-H), 11, 31-12, 27 ш.с (1H, OH). Найдено, %: С 46,64; Н 3,45; N 25,58. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 46,99; Н 3,64; N 25,29.

ровавшего ацетилпиримидина от фильтровывают. После удаления яраство – рителя из спиртового раствора твердый остаток перекристаллизовывают из смеси бензол-ацетон (1:1). Получают 1,4 г (71%) гидразона **7**, белые кристаллы, т.пл. 226-228 °С, R_f 0,58 (CCl₄-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н соединения **7** (δ, м. д.): 2,46 с (3Н, 4-СН₃), 2,48 с (3Н, СН₃), 2,55 с (6Н, 4¹- и 6¹-СН₃), 7,11 с (1Н, 5¹-Н), 8,99 с (1Н, 6-Н). Найдено, %: С 57,61; Н 5,73; N 30,59. С₁₃Н₁₆Н₆О. Вычислено, %: С 57,34; Н 5,92; N 30,86.

(2-Бензил-4-метил-5-аллилпиримидинил-6)гидразон 2-окси-4-метил-5-ацетилпиримидина 8. В 20 мл абсолютного этанола кипятят 15 ч раствор 1,52 г (0,01 моля) 5-ацетилпиримидина **2** и 2,55 г (0,01 моля) 2-бензил-4-метил-5-аллил-6-гидразинопиримидина [3]. По окончании охлаждают, отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают их спиртом, ацетоном и сушат. Получают 2,49 г (64%) соединения **8**, т.пл. 243-245 °С, R_f 0,7 (этанол). Спектр ЯМР ¹Н соединения **8** (δ, м. д., J, Гц): 2,07 д (3Н, J = 2,2, СН₃), 2,19 с (3Н, СН₃), 2,37 с (3Н, СН₃), 3,55-3,70 м (2Н, СН₂-СН=СН₂), 3,97 и 4,01 д (2Н, J=13,8, СН₂), 4,90-4,97 м (2Н, =СН₂), 5,81 ш (1Н, NH), 5,89 м (1Н, СН=), 6,18 с (1Н, 6-Н), 7,13-7,33 м (5Н, С₆Н₅), 9,23 ш (1Н, NH). Найдено, %: С 68,31; Н 6,53; N 21,47. С₂₂Н₂₄Н₆О. Вычислено, %: С 68,02; Н 6,23; N 21,63.

(4-Гидразидопиридил)гидразон 2-гидрокси-4-метил-5-ацетилпиримидина 9. Смесь 1,52 г (0,01 моля) 5-ацетилпиримидина **2**, 1,37 г (0,01 моля) гидразида пиридил-4-карбоновой кислоты и 25 мл этилового спирта при нагревании добавляют 3-4 капли 32% HCl и нагревают 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром, ацетоном и сушат. Получают 2,1 г (77%) гидразона **9**, т.пл. 270-271 °С, R_f 0,62 (этанол). Спектр ЯМР ¹Н соединения **9** (δ, м. д., J, Гц): 2,12 с (3Н, 4-СН₃), 2,21 с (3Н, СН₃-С=N), 6,01 м (1Н, 6-Н), 6,58 ш (1Н, NH), 7,75 д (2Н, J=6,8, 2¹-Н и 6¹-Н), 8,65 д (2Н, J=6,8, 3¹-Н и 5¹-Н), 9,48 ш (1Н, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 271 (11,4), 270 (7,7), 257 (6), 256 (39,3), 230 (11,6), 228 (31), 227 (7,5), 151 (69,4), 138 (8), 137 (100), 122 (10,4), 106 (56,7), 96 (42), 94 (15), 79 (10), 78 (45), 60 (17). Найдено, %: С 57,31; Н 4,50; N 26,07. С₁₃Н₁₃Н₅О₂. Вычислено, %: С 57,56; Н 4,83; N 25,82.

(2-Бензил-4-метилпиримидинил-6)гидразон 2,4-диокси-5-ацетилпиримидина 10. Смесь 1,54 г (0,01 моля) 5-ацетилурацила **4**, 2,15 г (0,01 моля) 2-бензил-4-метил-6-гидразинопиримидина [3] в 20 мл (0,35 моля) абс. Этанол кипятят 12 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают спиртом, ацетоном и сушат. Получают 2,5 г (71%) гидразона **10**, т.пл. 228-230 °С, R_f 0,43 (CCl₄-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н соединения **10** (δ, м. д., J, Гц): 2,18 с (3Н, СН₃СN), 2,31 с (3Н, 4-СН₃), 3,95 с (2Н, СН₂), 6,80 с (1Н, 5-Н), 7,13-7,30 м (5Н, С₆Н₅), 7,48 д (1Н, J= 6,0, 6-Н), 9,93 ш (1Н, 4-ОН), 11,04 ш. д. (1Н, J=6,0, 1-NH), 11,10 ш (1Н, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 350 (6,3), 335 (6,6), 334 (23), 333 (100), 332 (63,6), 306 (6), 292 (6,7), 291 (8), 182 (22), 171 (17), 117 (8,9), 116 (8,9), 91 (39,8). Найдено, %: С 61,43; Н 4,85; N 24,27. С₁₈Н₁₈Н₆О₂. Вычислено, %: С 61,70; Н 5,18; N 23,99.

(2-Бензил-4-метил-5-аллилпиримидинил-6)гидразон 2,4-диокси-5-ацетилпиримидина 11. К раствору 0,25 г (0,9 ммоль) 2-бензил-4-метил-5-аллил-6-гидразинопиримидина в 20 мл этанола добавляют 0,14 г (0,9 ммоль) 5-

ацетилурацила **4**, 2-3 капли соляной кислоты и кипятят 5 ч. Желтые кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром. Перекристаллизовывают из спирта. Получают 0,19 г (54 %) соединения **11**, т. пл. 267-270°С, R_f 0,61 (этанол). Спектр ЯМР ¹H соединения **11** ((, м. д. J, Γ_γ): 2,3 с (3H, CH₃-C=N), 2,45 с (3H, 4-CH₃), 3,43 д (2H, CH₂-CH=CH₂), 3,95 д (2H, J = 13,8, CH₂), 4,98 д (1H, J = 10,0, CH=CH₂), 5,08 д (1H, J = 16,8, CH=CH₂), 5,81 д.д.м (1H, J = 5,5, J = 10,0, J = 16,8), 7,15-7,25 м (5H, C₆H₅), 7,57 д (1H, J = 5,8, 6-H), 8,45 с (1H, 2-OH), 11,04-11,1 ш (1H, NH). Найдено, %: С 64,34; Н 5,35; N 21,31. C₂₁H₂₂N₆O₂. Вычислено, %: С 64,60; Н 5,68; N 21,52.

Работа выполнена в рамках научной темы 0471 Министерства науки и образования Республики Армения. Автор благодарит руководителя темы Г. Г. Данагуляна за помощь и создание необходимых условий для осуществления работы.

5-ԱՑԵՏԻԼՊԻՐԻՍԻԴԻՆՆԵՐԻ ՎՐԱ ՀԻՄՆՎԱԾ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՀԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Դ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

Միզանյութի, օրթոմրջնաթթվի տրիէթիլ էթերի և ացետիլացետոնի փոխազդեցությունից սինթեզվել է ուրեիդոմէթիլէնացետիլացետոն, որը նատրիումի էթիլատի սպիրտային լուծույթում եռացնելիս փոխակերպվում է 2-օքսի-4-մէթիլ-5-ացետիլպիրիմիդինի: Կալիումի հիդրօքսիդի ջրային լուծույթում 2-օքսի-4-մէթիլ-5-էթօքսիկարբոնիլպիրիմիդինի վերախմբավորումից սինթեզվել է 5-ացետիլուրացիլ: 2,4-Դիտեղակալված-5-ացետիլպիրիմիդինների և որոշ արիլ (հետերոարիլ)հիդրազինների, ինչպես նաև իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդի հետ փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել են համապատասխան հիդրազոնները: Իզոնիկոտինաթթվի ածանցյալի ՄՄՌ ¹H սպեկտրում, որը գրանցվել է CF₃COOD-ում, մի քանի ընթացքում նկատվում է NH- և մէթիլ խմբերից մեկի (պիրիմիդինային միջուկին կապված) պրոտոնների անհայտացում, որն ըստ էրևույթին, պայմանավորված է պրոտոնների արագ ընթացող դէյտերոփոխանակմամբ: Բոլոր սինթեզված նյութերի կառուցվածքները հաստատվել են ՄՄՌ սպեկտրների, որոշ դեպքերում նաև մասս-սպեկտրների օգնությամբ:

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED HYDRAZONES BASED ON 5-ACETILPYRIMIDINES

A. D. MKRTCHYAN

By the action of urea and orthoformiate with acetylacetone was synthesized ureidomethyleneacetylacetone, which was transformed into 2-hydroxy-4-methyl-5-acetylpyrimidine by boiling in alcoholic sodium ethylate. By rearrangement of 2-hydroxy-4-methyl-5-ethoxycarbonylpyrimidine in water solution of potassium hydroxide 5-acetyluracile was synthesized. By the reactions of 2,4-disubstituted 5-acetylpyrimidines with some aryl- and hetarylhydrazines, as well as with isonicotinic acid hydrazide the corresponding hydrazones were synthesized. In NMR ^1H spectrum of isonicotinic acid derivative registered in solution of CF_3COOD disappearance (within several minutes) of signals of NH protons and of one of methyl groups has been observed that is, evidently, connected with vigorously proceeding deuterium exchange of protons including also a methyl group connected with a pyrimidine nucleus.

The structures of all synthesized compounds have been confirmed by NMR spectra and in some cases also mass-spectrometrically.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пат. 561091 (1957) Бельгия // С. А. 1960, v. 54, 2376 i.
- [2] *Van Dijk P.J., Claesen M., Vanderhaeghe H., Somer P.* // *Antibiotics and Chemotherapy*, 1959, v. 9, p. 523 // С. А. 1960, v. 54, 90869.
- [3] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Терентьев П.Б., Залинян М.Г.* // *Арм. хим. ж.*, 1991, т. 44, №7-8, с. 448.
- [4] *Залинян М.Г., Данагулян Г.Г., Баласанян Н.Г.* // *Арм. хим. ж.*, 1986, т. 39, №10, с. 660.
- [5] *Bergmann W., Johnson T.B.* // *Ber.*, 1933, Bd.66, 1492.