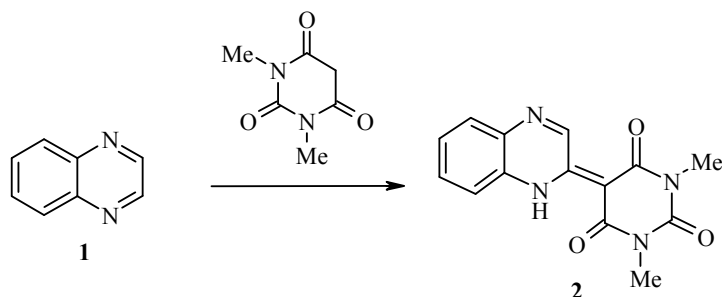


ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕЗАМЕЩЁННОГО ХИНОКСАЛИНА С НУКЛЕОФИЛАМИ

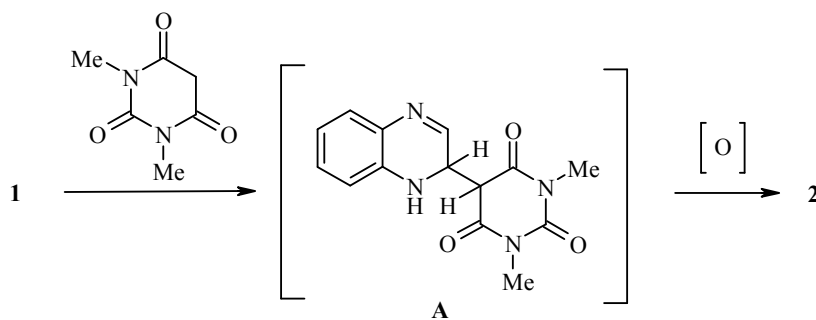
Ключевые слова: 1,3-диметилбарбитуровая кислота, 6,8-диметилпиримидо-[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6*H*,8*H*)-дион, хиноксалин, этил-3-[(1,3-диметил-2,6-диоксотетрагидропириимидин-4(1*H*)-илиден)гидразоно]бутаноат.

Известно, что *N*-алкилхиноксалины реагируют с 1,3-дикетонами с образованием 2,3-диаддуктов тетрагидрохиноксалина или продуктов циклоприсоединения по С(2)–С(3) связи [1, 2]. Нами обнаружено, что незамещённый хиноксалин (**1**) реагирует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в водном растворе диметилсульфоксида при комнатной температуре с образованием продукта замещения **2**.



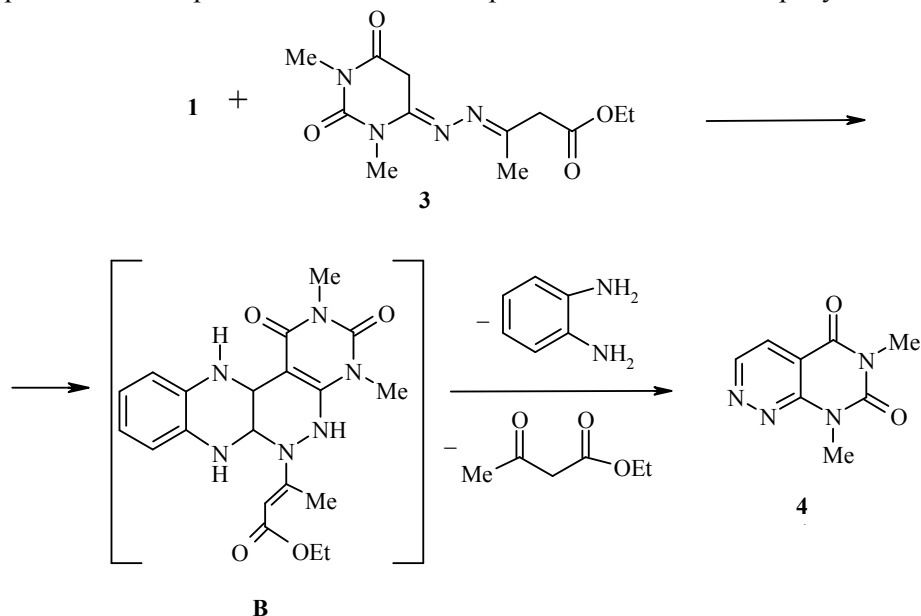
Молекулярная масса соединения **2**, определённая масс-спектрометрически, соответствует расчётной для продукта монозамещения. Характерным признаком для продукта **2** в спектре ЯМР ¹H является наличие синглетного сигнала протона пиразинового цикла при 10.57 м. д.

Предположительно, образование продукта **2** происходит в результате присоединения нуклеофила по атому С-2 хиноксалина и окисления возникающего аддукта **A** кислородом воздуха в ходе реакции.



При нагревании хиноксалина **1** с этил-3-[(1,3-диметил-2,6-диоксотетрагидропириимидин-4(1*H*)-илиден)гидразоно]бутаноатом (**3**) в этаноле в присутствии соляной кислоты получен гидрохлорид 6,8-диметилпиримидо-[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6*H*,8*H*)-диона (**4**·HCl). Обработкой водной суспензии гидрохлорида аммиачным раствором получено свободное основание **4**, идентичное по температуре плавления описанному в работе [3] 6,8-диметил-5,7-диоксотетрагидропириимидо[4,5-*c*]пиридазину, а молекулярная масса, определённая масс-спектрометрически, соответствует расчётной.

Механизм образования пиридазинопиримидина **4**, по-видимому, включает в себя следующие стадии: нуклеофильное присоединение гидразона **1,3**-диметил-6-гидразиноурацила как 1,4-динуклеофила по С(2)–С(3) связи хиноксалина с образованием интермедиата **В**; расщепление интермедиата **В** и ароматизация пиридазинового цикла с образованием конечного продукта **4**.



Описываемый в работе случай замещения атома водорода на остаток барбитуровой кислоты является первым примером прямого введения нуклеофила в гетероядро незамещённого хиноксалина без активации реагентов зарядом. В то же время, в присутствии кислоты хиноксалин при взаимодействии с 1,4-динуклеофилом – гидразоном 1,3-диметил-6-гидразиноурацила выступает в качестве донора двухуглеродного фрагмента с образованием в ходе реакции производного пиримидо[4,5-*c*]пиридазина.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , стандарт – сигнал остаточных протонов растворителя (δ 2.50 м. д.). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Varian MAT-311A, ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в ионный источник.

1,3-Диметил-5-(хиноксалин-2(1H)-илиден)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (2). Смесь 0.130 г (1.0 ммоль) хиноксалина (**1**) и 0.156 г (1.0 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты выдерживают в 1 мл DMSO в присутствии 0.05 мл H_2O в течение 95–100 ч при 20–25 °С. Осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H_2O , сушат. Выход 0.043 г (30%). Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.33 (6H, с, 2 CH_3); 7.65–7.70 (1H, м, H Ar); 7.78–7.85 (1H, м, H Ar); 7.95–7.97 (1H, м, H Ar); 8.02–8.06 (1H, м, H Ar); 10.57 (1H, с, H-3'); 16.27 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 [M] $^+$ (100). Найдено, %: С 59.21; Н 4.40; N 19.64. С $_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.15; Н 4.25; N 19.71.

Гидрохлорид 6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона (4·HCl). Кипятят 0.065 г (0.5 ммоль) хиноксалина (**1**) в 5 мл этанола с 0.141 г (0.5 ммоль) гидразона **3** [4] в присутствии 0.2 мл конц. HCl в течение 2 ч. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 48 ч. Гидрохлорид 6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона (**4**·HCl) отфильтровывают. Получают 0.047 г (47%). Т. пл. 191–192 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 3.37 (3H, с,

CH₃); 3.78 (3H, с, CH₃); 8.12 (1H, д, $J = 5.0$) и 9.27 (1H, д, $J = 5.0$, H-3,4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 [M]⁺ (59), 80 (100). Найдено, %: С 42.03; Н 3.97; N 24.50. С₈H₈N₄O₂ HCl. Вычислено, %: С 41.98; Н 4.05; N 24.45.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. L. Rusinov, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin, O. A. Djachenko, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, E. V. Verbitsky, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **16**, 26 (2006).
2. М. Г. Позитовский, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Г. Г. Александров, ХГС, 1410 (1982)]. [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 1098 (1982)].
3. W. Pfeleiderer, H. Ferch, *Liebigs Ann. Chem.*, **615**, 48 (1958).
4. Ю. А. Азев, И. И. Мудрецова, Е. Л. Пидэмский, А. Ф. Голенева, Г. А. Александрова, Н. А. Ключев. *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 1202 (1985).

Ю. А. Азев*, Е. Д. Опарина

ФГАОУ ВПО Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: azural@mail.ustu.ru,
e-mail: azural@yandex.ru

Поступило 26.07.2011

ХГС. – 2011. – № 10. – С. 1576

НОВЫЙ ВАРИАНТ ANRORC-ПЕРЕГРУППИРОВКИ В РЯДУ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ И ПИРИМИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Ключевые слова: 3-ацетил-4-гидроксипиримидо[1,2-*a*]бензимидазол, 2-*R*-6-ацетил-7-гидрокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин, 2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновая кислота, 2-*R*-7-метил-6-этоксикарбонил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин, нуклеофильная перегруппировка.

В литературе описаны лишь единичные примеры нуклеофильных перегруппировок с участием азолопиримидинов [1, 2]. Изучая реакцию щелочного гидролиза сложноэфирной группы 2-*R*-7-метил-6-этоксикарбонил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1**, мы обнаружили такую перегруппировку в пиримидиновом цикле, в результате которой были получены 2-*R*-6-ацетил-7-гидрокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **2a,b**, а не ожидаемые 2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновые кислоты **3a,b**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a,b** в отличие от соединений **1a,b** отсутствуют сигналы протонов этоксигрупп, а содержатся сильно уширенные сигналы протонов гидроксильной группы. В спектрах ¹H-¹H NOESY имеются корреляционные пики протонов CH₃-группы и пиримидинового цикла, что невозможно для структур **3a,b**. Спектры ЯМР ¹³C содержат сигналы углеродов карбонильной группы и атома C(7)OH.

Предполагается, что реакция протекает согласно механизму ANRORC. Образующийся в результате присоединения гидроксид-иона карбанион А