

Г. Г. Данагулян<sup>а, б\*</sup>, А. П. Бояхчян<sup>б</sup>, А. Г. Данагулян<sup>б</sup>,  
Г. А. Паносян<sup>б</sup>

### С–С-РЕЦИКЛИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ 2,7-ДИЗАМЕЩЁННЫХ 6-ЭТОКСИКАРБОНИЛПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

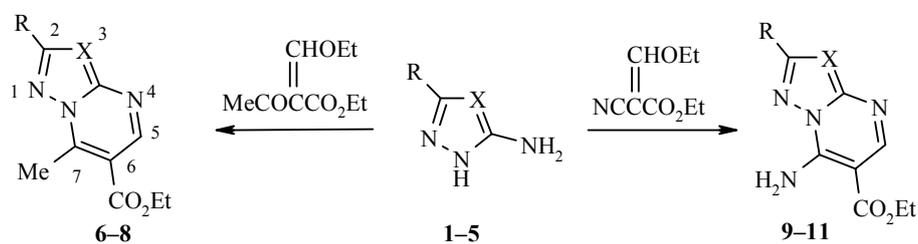
Конденсацией в этаноле этиловых эфиров этоксиметиленацитоуксусной и этоксиметиленциануксусной кислот с 3-замещёнными 5-аминопиразолами и 5-амино-1,2,4-триазолом синтезированы 2-замещённые 7-метил-6-этоксикарбонил- и 7-амино-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины и 7-амино-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин, которые под действием растворов щёлочи перегруппировываются в 2-замещённые 6-ацетил-7-гидрокси- и 7-гидрокси-6-карбамоилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, соответственно, а также в 7-гидрокси-6-карбамоил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин. На основании данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H (в том числе NOESY), наряду с продуктами циклизации, были обнаружены нециклические аддукты конденсации (цианпроизводные) этиловых эфиров этоксиметиленциануксусной кислоты с 5-аминопиразолами, которые под действием спиртового раствора щёлочи также с высоким выходом легко трансформируются в 7-гидрокси-6-карбамоилпиразолопиримидины. При более длительном кипячении в 12% водно-спиртовом растворе щёлочи 2,7-диметил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин и 6-ацетил-7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин рециклизуются с образованием 6-карбоксо-2,7-диметил- и 2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

**Ключевые слова:** пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин, перегруппировка, рециклизация.

Предлагаемое сообщение посвящено изучению рециклизации конденсированных пиримидинов, содержащих мостиковый атом азота, которая по признаку протекающего в гетероцикле замещения атома является С–С-рециклизацией, т. е. сопровождается замещением атома углерода гетероцикла другим – внециклическим атомом углерода. Подобная перегруппировка ранее была отмечена в ряду неконденсированных 2-замещённых 4-метил(4-амино)-5-этоксикарбонилпиримидинов, которые при нагревании в растворе этилата натрия или щёлочи превращались в соответствующие 2-замещённые 5-ацетил(карбамоил)-4-гидрокси-пиримидины [1–4], а также в ряду конденсированных пиримидиновых систем – пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов [5].

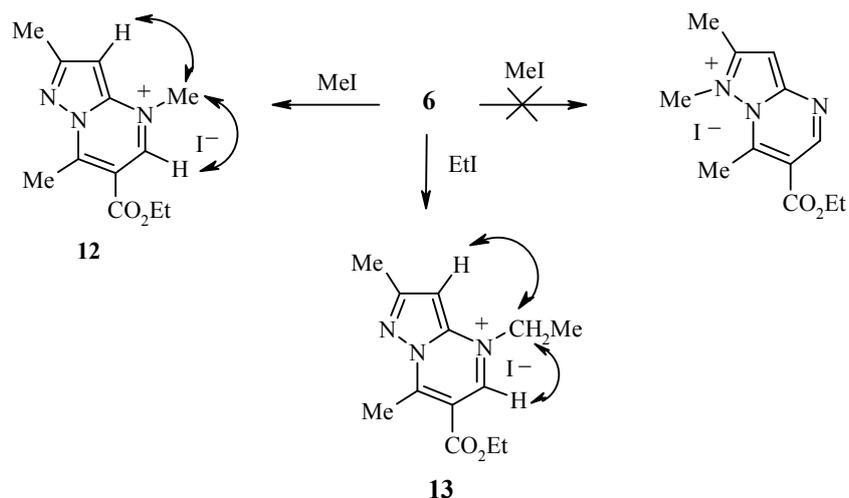
Ранее [5] мы показали, что некоторые 7-метил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины и 7-метил-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин при обработке щёлочью легко превращаются в соответствующие 6-ацетил-7-гидроксиазоло[1,5-*a*]пиримидины.

В продолжение этих работ мы изучили возможность проведения подобных перегруппировок в ряду конденсированных бициклических пиримидинов, содержащих в пиримидиновом кольце метильную или аминогруппу, в частности, на примере производных 2-замещённых 7-метил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]- и 7-амино-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также 7-амино-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Модели исследуемых соединений **6–8**, содержащих в положении 7 пиразоло[1,5-*a*]пиримидина метильную группу, синтезированы конденсацией в этаноле этилового эфира этоксиметиленуксусной кислоты с 3-замещёнными 5-аминопиразолами **1**, **3** и **4**. 7-Аминоазоло[1,5-*a*]пиримидины **9–11** синтезированы реакцией этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты с аминоазолами, содержащими амидиновый или гуанидиновый фрагменты, в частности, с 5-амино-3-метил- и 5-амино-3-фенилпиразолами **1** и **2**, а также 5-амино-1,2,4-триазолом (**5**).

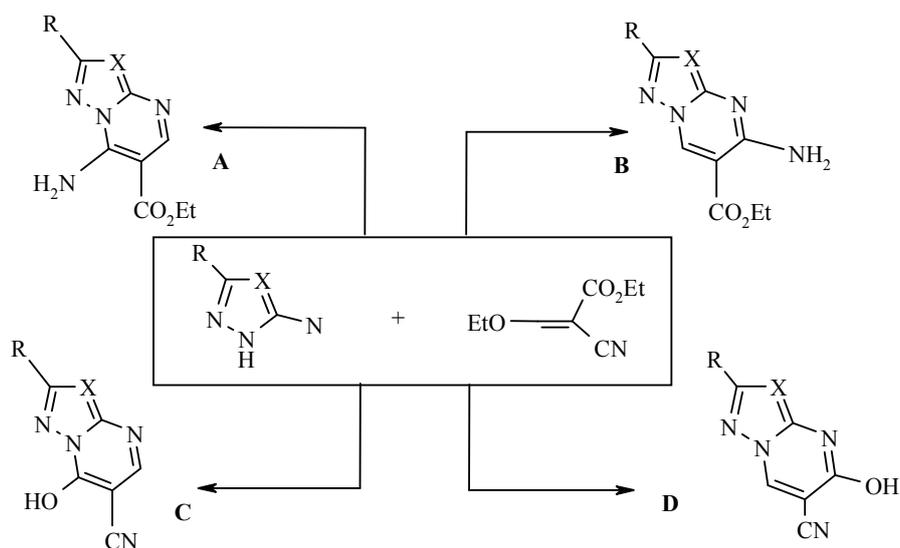


**1–4**, **6–10** X = CH, **1**, **6**, **9** R = Me, **2**, **10** R = Ph, **3**, **7** R = *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **4**, **8** R = *o*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**5**, **11** R = H, X = N

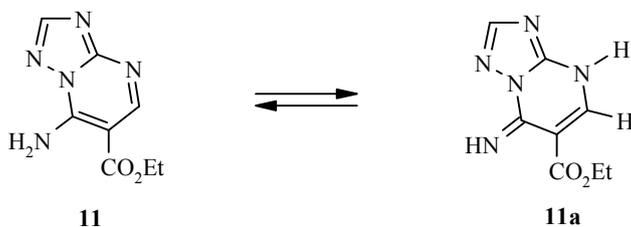
Строение соединений **6–8**, в том числе и наличие в пиримидиновом кольце этоксикарбонильной и метильной групп (т. е. протекание конденсации за счёт ацетильного и этоксиметиленового фрагментов реагента), подтверждено на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H, а положение метильной группы в пиримидиновом кольце в соединениях **6–8** (положение 5 или 7) определено на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H иодметилатов этих систем, по методике NOESY. В частности, в спектре соединения **12** – иодметилата соединения **6**, отмечен отклик между протонами N-метильной группы и СН-пиразольного кольца, свидетельствующий об алкилировании атома N(4). В спектре этого соединения наблюдается отчётливый кросс-пик между сигналом той же N-метильной группы и протоном пиримидинового кольца, что, несомненно, является доказательством их соседнего расположения в молекуле. Важно, что в спектре NOESY отсутствует какое-либо взаимодействие протонов двух метильных групп молекулы, что является дополнительным свидетельством нахождения метильной группы в соединении **6**, как, впрочем, и в соединениях **7** и **8**, в положении 7 пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, т. е. в отдалении от атома N(4). Подобное взаимодействие нами отмечено также в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **13** – иодэтилата пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **6**.



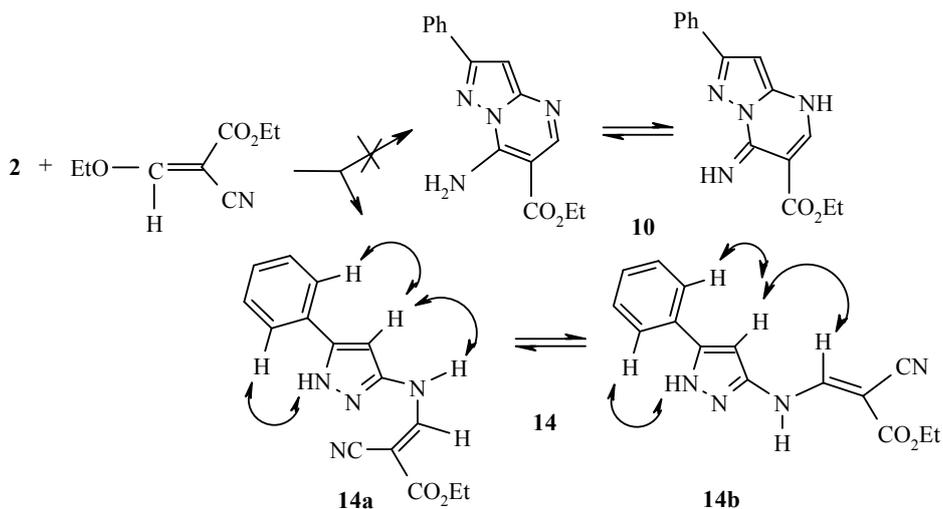
При реализации конденсации 5-аминоазолов **1**, **2** и **5** с этиловым эфиром этоксиметиленициануксусной кислоты мы предполагали (или скорее не исключали), что реакция могла пойти разными путями, как с точки зрения участвующих в циклизации групп, так и направления циклизации. По нашему мнению, продуктами циклизации, с учётом наличия в молекуле этоксиметиленипроизводного 3 реакционных центров, а также амбидентности  $\alpha$ -аминоазолов и, соответственно, возможности циклизации, с образованием при конденсации с аминопиразолами пиримидинового или пиридинового колец, а с 1,2,4-триазолами – изомерных 1,2,4-триазолопиримидинов, могло быть 8 или даже более веществ. Так, в этих реакциях, при образовании азоло[1,5-*a*]пиримидинов с учётом неоспоримо большей активности этоксиметиленовой группы по сравнению с нитрильной и сложноэфирной группами, циклизация могла привести к одному из нижеприведённых азолопиримидинов **A–D**.



Оказалось, что в спектре триазоло[1,5-*a*]пиримидина **11** присутствуют сигналы протонов сложноэфирной группы, синглет протона триазольного кольца, а также два дублета протонов и уширенный сигнал ещё одного протона (предположительно группы NH). На основании этих данных мы считаем, что соединение **11** находится в таутомерной форме **11a**, чем объясняется расщепление сигналов протонов Н-5 и соседней группы NH.



Более сложная картина отмечалась в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **9** и **10**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта конденсации 5-амино-3-фенилпиразола (**2**) с эфиром этоксиметиленциануксусной кислоты вместо спектра ожидаемого соединения **10**, наблюдаются два набора сигналов, свидетельствующих о наличии в растворе двух веществ (возможно, двух конформационных форм одного соединения). Кроме сигналов протонов этильной и фенильной групп, наблюдаются также два дублетных сигнала, относимых нами к протону экзоциклической двойной связи и NH ( $^3J = 13.5$  Гц). В спектре выделенного вещества также присутствуют две пары дублетов, отнесённых к протонам Н-4 и NH пиразольного кольца ( $^4J = 2.1$  Гц). По-видимому, выделенное вещество является нециклическим цианопроизводным **14**, с незамкнутым пиримидиновым кольцом. Это предположение было подтверждено обнаружением в ИК спектре полосы валентных колебаний нитрильной группы при  $2220\text{ см}^{-1}$ , а также наличием в масс-спектре фрагмента, соответствующего отщеплению той же группы. Наличие в спектре двух наборов сигналов, относительная интенсивность которых меняется с изменением природы растворителя, по-видимому, объясняется

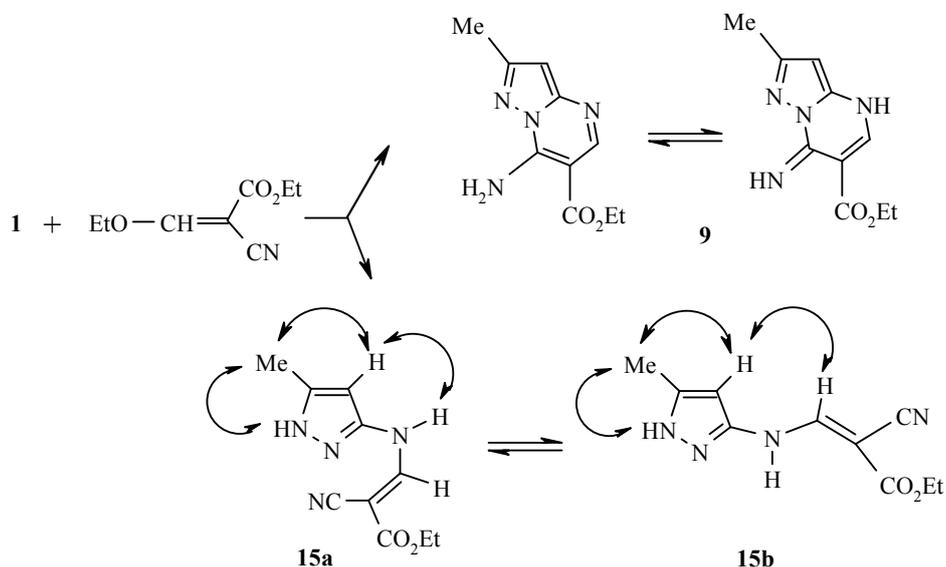


возможностью существования заторможенного вращения вокруг экзоциклической частично двойной связи C(3)–N соединения **14**, а именно – форм **14a** и **14b**.

Как показывает двумерный спектр NOESY этого соединения, фенильная группа находится в положении 5 пиразольного кольца, что подтверждается наличием сильного ЯЭО *орто*-протонов фенильной группы как с протоном NH, так и с H-4. ЯЭО в конформере **14a** наблюдается между H-4 и экзоциклическим NH, а в конформере **14b** – между H-4 и N–CH.

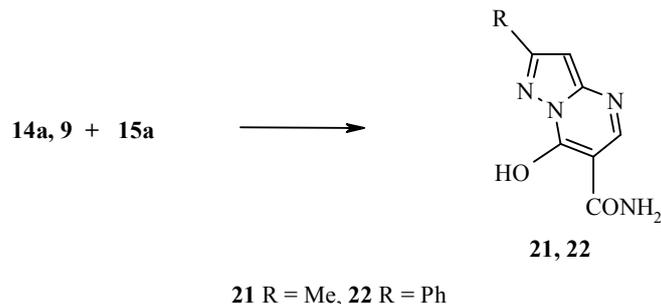
Изучение спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения, выделенного в результате взаимодействия 5-амино-3-метилпиразола (**1**) с эфиром этоксиметиленициануксусной кислоты, показало три набора сигналов, соответствующих пиразолопиримидину **9** (около 20%), а также двум конформационным формам нециклизованного цианпроизводного **15** (примерно 40% каждая). Спектр NOESY соединений **15a** и **15b** повторяет закономерности, присущие спектру соединения **14**, а именно наличие ЯЭО между протонами метильной группы в положении 5 пиразольного кольца и протонами NH и H-4. Наблюдается также ЯЭО между H-4 пиразольного кольца и протоном экзоциклической кратной связи.

Наличие нитрильной группы в данном образце (т. е. присутствие нециклизованного вещества) отмечено и в ИК спектре. Масс-спектральное исследование, для выяснения структуры продукта конденсации, в данном случае могло быть неинформативным, поскольку молекулярные массы соединений **9** и **15** одинаковы. Однако в масс-спектре был отмечен фрагмент, соответствующий отрыву группы CN, что доказывает наличие раскрытой формы **15**.

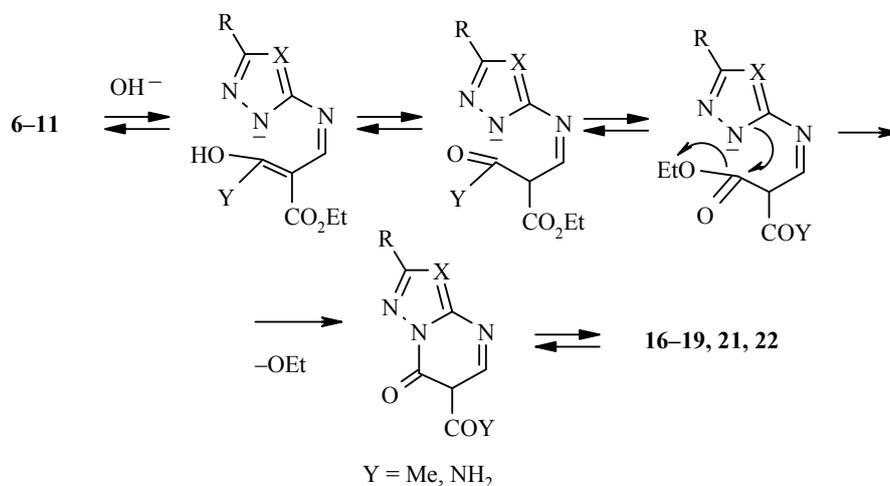


Синтез всех перечисленных азолопиримидинов протекает с достаточно высокими выходами (60–86%) при непродолжительном кипячении в спирте аминоксолов **1–5** с соответствующими этоксиметилпроизводными (исключение составляет лишь триазолопроизводное **11**, образующееся с выходом 79% лишь при кипячении реагентов в спирте в течение 5 ч).





Возможная схема превращения соединений **6–11** приведена ниже.



По-видимому, в процессе рециклизации под действием гидроксид-иона происходит разрыв пиримидинового кольца по связи N–C(7), последующее вращение вокруг связи C(5)–C(6) и повторная циклизация, с нуклеофильной атакой атома азота триазольного кольца, в результате чего атом углерода сложноэфирной группы включается во вновь образованное пиримидиновое кольцо, тогда как атом C(7), находящийся в пиримидиновом ядре, оказывается вне гетероцикла. Относительно низкий выход продукта перегруппировки в случае рециклизации триазолопиримидина **11**, возможно, связан с понижением электронной плотности на атоме N(1) в интермедиате, за счёт (–M)-эффекта атома N(3) триазольного кольца.

Ранее мы сообщали, что при длительном кипячении 7-метил-2-фенил-6-этоксикарбонил- или 6-ацетил-7-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в 12% водно-спиртовом растворе гидроксида калия происходит перегруппировка, в результате чего в обоих случаях был выделен 7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин [5], образование которого косвенно свидетельствовало о протекании повторной (двукратной) перегруппировки исходных соединений в 6-гидроксикарбонил-7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин, подвергающийся в условиях реакции декарбосилированию. Подобные рециклизации мы зарегистрировали и

## Характеристики синтезированных соединений 6–24

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	$R_f^*$	Выход, %
		С	Н	N			
<b>6</b>	$C_{11}H_{13}N_3O_2$	<u>60.03</u>	<u>5.71</u>	<u>19.40</u>	111–112	0.69	86
		60.26	5.98	19.17			
<b>7</b>	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$	<u>60.59</u>	<u>4.60</u>	<u>13.49</u>	124–125	0.80	63
		60.86	4.47	13.31			
<b>8</b>	$C_{16}H_{14}BrN_3O_2$	<u>53.51</u>	<u>3.70</u>	<u>11.41</u>	109–110	0.9	60
		53.35	3.92	11.67			
<b>9, 15a и 15b</b>	$C_{10}H_{12}N_4O_2$	<u>54.29</u>	<u>5.31</u>	<u>25.71</u>	191–192	0.56	77
		54.54	5.46	25.44			
<b>11</b>	$C_8H_9N_5O_2$	<u>46.04</u>	<u>4.18</u>	<u>34.04</u>	235–236	0.61	69
		46.38	4.37	33.81			
<b>12</b>	$C_{11}H_{13}N_3O_2 \times MeI$	<u>40.13</u>	<u>4.26</u>	<u>11.41</u>	167–168	–	95
		39.90	4.47	11.63			
<b>13</b>	$C_{11}H_{13}N_3O_2 \times EtI$	<u>41.39</u>	<u>5.05</u>	<u>10.98</u>	154–155	–	75
		41.61	4.84	11.20			
<b>14a и 14b</b>	$C_{15}H_{14}N_4O_2$	<u>64.09</u>	<u>5.17</u>	<u>19.56</u>	206–207	0.38	75
		63.82	5.00	19.85			
<b>16</b>	$C_9H_9N_3O_2$	<u>56.78</u>	<u>4.50</u>	<u>22.21</u>	>300	0.63	93
		56.54	4.74	21.98			
<b>17</b>	$C_{14}H_{10}ClN_3O_2$	<u>58.19</u>	<u>3.59</u>	<u>14.87</u>	221–222	0.60	57
		58.45	3.50	14.61			
<b>18</b>	$C_{14}H_{10}BrN_3O_2$	<u>50.41</u>	<u>3.27</u>	<u>12.89</u>	233–234	0.60	76
		50.62	3.03	12.65			
<b>19</b>	$C_6H_5N_5O_2$	<u>39.97</u>	<u>2.98</u>	<u>38.85</u>	>300	0.36	51
		40.23	2.81	39.10			
<b>20</b>	$C_9H_8N_3NaO_2$				–	–	90
<b>21</b>	$C_8H_8N_4O_2$	<u>50.15</u>	<u>4.03</u>	<u>29.39</u>	>300	0.45	86
		50.00	4.17	29.16			
<b>22</b>	$C_{13}H_{10}N_4O_2$	<u>61.68</u>	<u>4.11</u>	<u>22.30</u>	>300	0.54	94
		61.41	3.96	22.04			
<b>23</b>	$C_9H_9N_3O_2$	<u>56.29</u>	<u>4.51</u>	<u>22.19</u>	>330 (субл.)	0.65	48 (А) 25 (Б)
		56.54	4.74	21.98			
<b>24</b>	$C_8H_9N_3$	<u>65.54</u>	<u>6.01</u>	<u>28.38</u>	220 (субл.)	0.68	37 (А) 58 (Б)
		65.29	6.16	28.55			

\* Системы: бензол–ацетон, 3:1 (соединения **6, 9, 14a,b, 15a,b, 24**) и 1:1 (соединения **7, 8, 11, 16–19** и **21–23**).

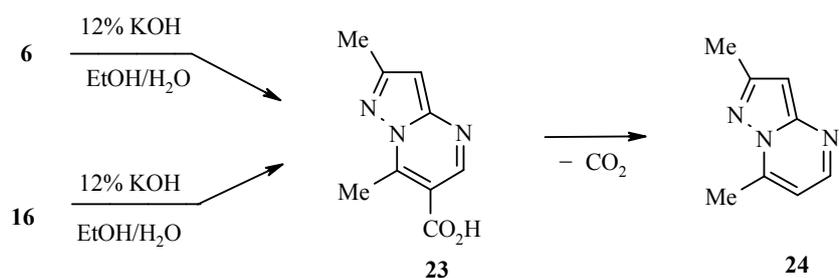
на примере соответствующих 2-метилпроизводных **6** и **16**. Более того, в этих случаях (в отличие от ранее описанного) нам удалось выделить и идентифицировать сам продукт отмеченной двукратной C–C-рециклизации – 6-карбокسي-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**23**), а также конечный продукт превращения – 2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**24**). Выделение 6-карбокسي-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**23**) является не косвенным, а уже прямым доказательством осуществления двукратной C–C-рециклизации.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  конденсированных пиримидинов 6–24

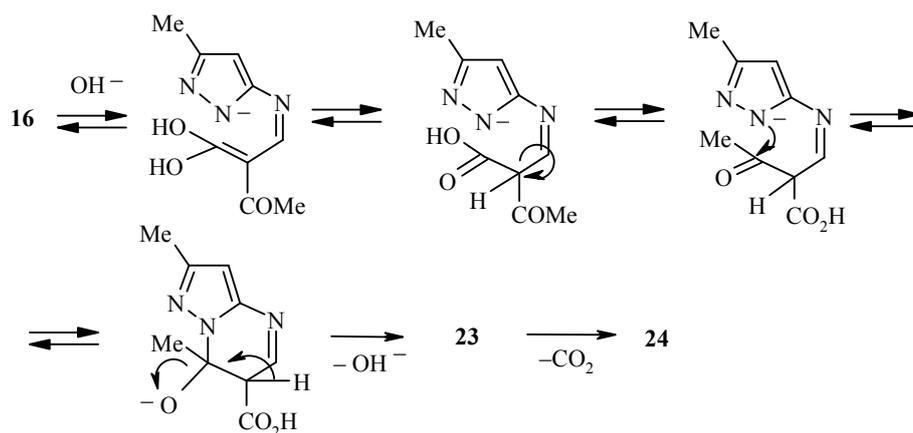
Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
6*	1.44 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.56 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.20 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.44 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.55 (1H, с, H-3); 8.91 (1H, с, H-5)
7	1.47 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.28 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.47 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.30 (1H, с, H-3); 7.37–7.41 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.53 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.97 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.99 (1H, с, H-5)
8	1.44 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.26 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.46 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2$ ); 7.30 (1H, с, H-3); 7.41–7.79 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.99 (1H, с, H-5)
9	1.40 (0.6H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.45 (0.6H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.34 (0.4H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.19 (0.2H, с, H-3); 8.13 (0.2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ) и 8.36 (0.2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 8.53 (0.2H, с, H-5)
11	1.35 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 8.18 (1H, уш. с, H-2); 8.61 (1H, д, $J = 13.5$ , H-5); 11.35 (1H, д, $J = 13.5$ , NH); 13.65 (1H, уш. с, NH)
12	1.47 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.67 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.37 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.45 (3H, с, N- $\text{CH}_3$ ); 4.51 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.33 (1H, с, H-3); 9.78 (1H, с, H-5)
13	1.51 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.65 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.65 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.35 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.50 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.91 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.43 (1H, с, H-3); 9.84 (1H, с, H-5)
14a и 14b	1.33 и 1.37 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3$ ); 4.21 и 4.28 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2$ ); 6.32 и 6.64 (1H, д, $J = 2.1$ , H-4); 7.26–7.42 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ) и 7.64–7.69 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.27 и 8.57 (1H, д, $J = 13.8$ , $=\text{CHNH}$ ); 10.75 (1H, д, $J = 13.8$ , $=\text{CHNH}$ ); 12.82 и 12.94 (1H, д, $J = 2.1$ , NH)
15a и 15b	1.31 и 1.35 (2.4H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.23 и 2.25 (2.4H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.19 и 4.25 (1.6H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2$ ); 5.74 и 5.95 (0.8H, уш. с, H-4 пиразол); 8.14 и 8.49 (0.8H, д, $J = 13.8$ , $=\text{CHNH}$ ); 10.56 и 10.62 (0.8H, д, $J = 13.8$ , $=\text{CHNH}$ ); 11.98 и 12.12 (0.8H, уш. с, NH)
16	2.49 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.13 (3H, с, $\text{COCH}_3$ ); 6.41 (1H, с, H-3); 7.00 (1H, уш. с, OH); 8.79 (1H, с, H-5)
17	3.23 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.8–6.3 (1H, уш. с, OH); 7.17 (1H, с, H-3); 7.38 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.51 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.98 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.90 (1H, с, H-5)
18	3.22 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 7.17 (1H, с, H-3); 7.40–7.97 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.91 (1H, с, H-5); 12.4–13.3 (1H, уш. с, OH)
19	8.34 (1H, с, H-2); 8.62 (1H, уш. с, NH); 8.83 (1H, с, H-5); 8.88 (1H, уш. с, NH); 12.4–13.4 (1H, уш. с, OH)
20	2.55 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.97 (3H, с, $\text{COCH}_3$ ); 6.57 (1H, с, H-3); 8.68 (1H, с, H-5)
21**	2.41 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.18 (1H, с, H-3); 8.03 (1H, уш. с, NH); 8.43 (1H, уш. с, NH); 8.55 (1H, с, H-5); 11.0–13.0 (1H, уш. с, OH)
22	6.78 (1H, с, H-3); 7.4–8.0 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.18 (1H, уш. с, NH); 8.58 (1H, уш. с, NH); 8.59 (1H, с, H-5); 11.4–13.1 (1H, уш. с, OH)
23	2.49 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.13 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 6.41 (1H, с, H-3); 8.79 (1H, с, H-5); 12.92 (1H, уш. с, $\text{COOH}$ )
24	2.48 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.72 (3H, д, $J = 0.9$ , 7- $\text{CH}_3$ ); 6.37 (1H, с, H-3); 6.68 (1H, д, к, $J = 4.2$ , $J = 0.9$ , H-6); 8.24 (1H, д, $J = 4.2$ , H-5)

\* Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.43 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 14.99 (2- $\text{CH}_3$ ); 15.19 (7- $\text{CH}_3$ ); 61.54 ( $\text{OCH}_2$ ); 97.76 (C-3); 109.89 (C-2); 149.51 (C-*ipso*); 149.78 (C-5); 150.98 (C-7); 157.38 (C-6); 165.10 ( $\text{COO}$ ).

\*\* Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.11 ( $\text{CH}_3$ ); 89.88 ( $\text{CO}-\text{C}$ ); 95.94 ( $=\text{CH}$ ); 148.70 (C-7); 149.53 (C-4); 150.34 ( $\text{N}=\text{CH}$ ), 154.36 (C-2); 167.99 ( $\text{CO}$ ).



Образование соединений **23** и **24** из пиразолопиримидинов **6** и **16** можно объяснить протеканием ряда последовательных превращений, включающих раскрытие пиримидинового кольца, его циклизацию и последующее декарбоксилирование. Ниже приводится схема превращения ацетилпроизводного **16**. При трансформации соединения **6** в соединения **23** и **24** первоначально, по приведенной ранее схеме, образуется ацетилпроизводное **16** (C–C-рециклизация), хотя в этом случае не исключается и обычное омыление сложноэфирной группы. Соединение **16** далее повторно перегруппировывается уже в конечные соединения **23** и **24**.



### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  были получены в Центре исследования строения молекул НАН Армении (программа US CRDF RESC 17-5) на приборе Varian Mercury 300 (300 и 75 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **6–8**),  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **9–19**, **21–24**) и  $\text{D}_2\text{O}$  (соединение **20**), стандарт ТМС. Температура образцов 303 К. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МК-1321 с прямым введением образца в ионный источник и при энергии ионизации 70 эВ. ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода и реактивом Эрлиха.

В синтезах азолопиримидинов использованы 5-амино-3-метилпиразол (1) и 5-амино-1,2,4-триазол (5) фирмы Aldrich, а также 5-амино-3-фенилпиразол (2), 5-амино-3-(*o*-хлорфенил)пиразол (3) и 5-амино-3-(*o*-бромфенил)пиразол (4), синтезированные по методу [6].

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

**2,7-Диметил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (6).** К раствору 9.7 г (100 ммоль) 5-амино-3-метилпиразола в 30 мл этанола добавляют раствор 18.6 г (100 ммоль) этилового эфира этоксиметиленацитоуксусной кислоты в 20 мл спирта. В течение 3–5 мин наблюдается повышение температуры реакционной смеси. Далее смесь кипятят 15 мин, охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Получают 18.8 г (86%) белых блестящих кристаллов пиразоло[1,5-*a*]пиримидина 6.

**7-Метил-2-(*o*-хлорфенил)-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (7).** Смесь 1.4 г (7 ммоль) 5-амино-3-(*o*-хлорфенил)пиразола, 1.5 г (8 ммоль) этилового эфира этоксиметиленацитоуксусной кислоты в 10 мл абсолютного спирта кипятят 1 ч. Образующийся при охлаждении осадок отфильтровывают. Получают 1.4 г (63%) вещества 7.

**2-(*o*-Бромфенил)-7-метил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (8).** Смесь 0.85 г (4.5 ммоль) этилового эфира этоксиметиленацитоуксусной кислоты, 1 г (4.2 ммоль) 5-амино-3-(*o*-бромфенил)пиразола и 10 мл абсолютного спирта кипятят 1 ч. Образующийся после охлаждения осадок отфильтровывают и получают 0.9 г (60%) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина 8.

**7-Амино-2-метил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (9).** К раствору 3.4 г (20 ммоль) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты в 5 мл абсолютного этанола приливают раствор, содержащий 2.0 г (20 ммоль) 5-амино-3-метилпиразола в 20 мл абсолютного этанола. Почти сразу наблюдается повышение температуры реакционной смеси на 10–15 °С. Раствор кипятят 15 ч. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают. Получают 3.4 г (77%) смеси соединения 9 и этилового эфира 2-циано-3-(5-метилпиразол-3-ил)-аминопропеновой кислоты (15). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 1500, 1570, 1625, 1630, 1678 (C=C и C=N), 1710 (C=O), 2210 (циано), 3200 (NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 221 [M<sup>+</sup>+1] (16), 220 [M]<sup>+</sup> (100), 193 (15), 192 (16), 186 (17), 175 (23), 174 (69), 148 (12), 120 (15).

**Этиловый эфир 3-(5-фенилпиразол-3-ил)амино-2-цианопропеновой кислоты (14).** Аналогично предыдущему, к раствору 4.2 г (25 ммоль) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты в 5 мл абсолютного этанола приливают раствор, содержащий 4.0 г (25 ммоль) 5-амино-3-фенилпиразола в 30 мл абсолютного этанола. Почти сразу наблюдается образование осадка. Смесь оставляют на 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и получают 5.25 г (75%) соединения 14, которое перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 1565 и 1583, 1630, 1675 (C=C и C=N), 1703 (C=O), 2220 (CN), 3270 (NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 283 [M<sup>+</sup>+1] (20), 282 [M]<sup>+</sup> (100), 237 (20), 236 (58), 210 (33), 209 (30), 182 (11).

**7-Амино-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (11).** К раствору 3.4 г (20 ммоль) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты в 5 мл абсолютного этанола приливают раствор, содержащий 1.8 г (20 ммоль) 5-амино-1,2,4-триазола в 35 мл абсолютного этанола. Смесь кипятят 5 ч. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают холодным спиртом. Получают 2.86 г (69%) соединения 11, которое перекристаллизовывают из этанола.

**Иодид 2,4,7-триметил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (12).** Смесь 2 г (9 ммоль) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина 6 и 4 мл (9.12 г, 64 ммоль) иодистого метила нагревают в запаянной ампуле 5 ч. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают гексаном, сушат. Получают 3.1 г (95%) иодида 12.

**Иодид 2,7-диметил-4-этил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (13).** Аналогично предыдущему, смесь 1.8 г (8 ммоль) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **6** и 5 мл (9.66 г, 62 ммоль) иодистого этила нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 8 ч. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают горячим гексаном, сушат. Получают 2.3 г (75%) иодида **13**.

**6-Ацетил-7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (16).** К раствору 1.1 г (5 ммоль) 6-карбэтоксипроизводного **6** в 5 мл этанола добавляют раствор 1 г гидроксида калия в 10 мл этанола. Сразу после добавления щёлочи цвет раствора меняется от жёлтого до синего и из раствора начинают выпадать кристаллы калиевой соли продукта реакции, которые отфильтровывают, растворяют в воде и подкисляют до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и ацетоном. Получают 0.88 г (93%) 6-ацетилпроизводного **16**.

**6-Ацетил-7-гидрокси-2-(*o*-хлорфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (17).** К раствору 2 г (36 ммоль) КОН в 15 мл 70% водного этанола добавляют раствор 1.26 г (4 ммоль) соединения **7** в 15 мл этанола. Через несколько минут перемешивания выпадает осадок. Смесь кипятят 1 ч, далее после охлаждения подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH 5–6. Получают 0.65 г (57%) соединения **17**.

**6-Ацетил-2-(*o*-бромфенил)-7-гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидин (18).** Аналогично предыдущему, к раствору 2 г (36 ммоль) КОН в 15 мл 70% водного этанола добавляют раствор 1.44 г (4 ммоль) соединения **8** в 15 мл этанола. Моментально образуется тёмно-фиолетовая окраска, которая затем исчезает. Раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6–7, выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой. Получают 1.0 г (76%) сероватых кристаллов соединения **18**, которые перекристаллизовывают из этанола.

**7-Гидрокси-6-карбамоил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (19).** К суспензии 1.04 г (5 ммоль) соединения **11** в 10 мл этанола прибавляют раствор 0.4 г (10 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Кипятят 5 ч. После охлаждения выпавший осадок натриевой соли отфильтровывают, растворяют в воде и подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH 5–6. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 0.45 г (51%) триазоло[1,5-*a*]пиримидина **19**.

**Натриевая соль 6-ацетил-7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (20).** К суспензии 1.7 г (9 ммоль) 6-ацетил-7-гидрокси-2-метилпиразолопиримидина **16** в 10 мл абсолютного спирта приливают раствор этилата натрия, приготовленный из 0.21 г (9 ммоль) натрия и 5 мл абсолютного спирта. Смесь оставляют на несколько часов при комнатной температуре и осадок отфильтровывают. Получают 1.7 г (90%) натриевой соли **20**.

**7-Гидрокси-6-карбамоил-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (21).** К раствору 0.5 г (2.2 ммоль) смеси соединения **9** и ациклического цианпроизводного **15** в 15 мл абсолютного этанола прибавляют раствор 1 г (25 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл абсолютного этанола. Кипятят 10 мин. Наблюдается изменение окраски раствора и выпадает осадок. Выпаривают растворитель, остаток промывают абсолютным бензолом, оставшийся осадок отфильтровывают, растворяют в воде и подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 0.36 г (86%) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **21**.

**7-Гидрокси-6-карбамоил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (22).** К раствору 2.0 г (7 ммоль) цианпроизводного **14** в 15 мл этанола прибавляют раствор 2 г (36 ммоль) гидроксида калия в 20 мл этанола. Кипятят 15 мин. Наблюдается изменение окраски раствора и выпадает осадок, который отфильтровывают, далее растворяют в воде и подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH 5–6. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 1.65 г (94%) соединения **22**.

**2,7-Диметил-6-карбокспиразола[1,5-а]пиримидин (23) и 2,7-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (24).** А. К раствору 1.1 г (5 ммоль) 6-этоксикарбонилпроизводного **6** в 5 мл этанола прибавляют раствор 1.2 г (20 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды и кипятят 20 ч, растворитель упаривают досуха, остаток дважды промывают бензолом, собирая бензольные вытяжки. После удаления бензола получают 0.27 г (37%) соединения **24**. Остаток, образовавшийся после обработки реакционной смеси бензолом, растворяют в 5 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH 4–5. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола и получают 0.46 г (48%) соединения **23**.

Б. Аналогично предыдущему, кипячением в течение 30 ч смеси 0.96 г (5 ммоль) 6-ацетилпроизводного **16** и 1.68 г (30 ммоль) гидроксида калия в 13 мл водно-спиртового раствора и последующей обработкой бензолом получают 0.43 г (58%) соединения **24** и 0.24 г (25%) кислоты **23**. По температуре плавления, хроматографической подвижности и спектрам ЯМР полученные образцы соответствуют образцам, полученным встречным синтезом из сложного эфира **6** по методу А.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда гражданских исследований и развития США (US CRDF, грант ARB2-2640-YE-5), а также в рамках темы 326, финансируемой Министерством науки и образования Республики Армения.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. С. Варганян, Ж. В. Казарян, С. А. Варганян, *ХТС*, 1558 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 1212 (1982)].
2. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, *ХТС*, 1735 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1529 (2003)].
3. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, *Хим. журн. Армении*, **58**, 70 (2005).
4. R. S. Vardanyan, V. J. Hraby, G. G. Danagulyan, A. D. Mkrтчyan, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 557 (2005).
5. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, Г. А. Паносян, *ХТС*, 569 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 485 (2005)].
6. И. И. Грандберг, Вей-пи-Тинг, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **31**, 2311 (1961).

<sup>а</sup>Российско-Армянский (Славянский)  
государственный университет,  
ул. О. Эмина, 123, Ереван 0091,  
Республика Армения  
e-mail: gdanag@email.com

Поступило 30.10.2009

<sup>б</sup>Институт органической химии НТЦ ОФХ  
НАН Республики Армения,  
ул. Закария Канакерци, 167-А,  
Ереван 0019, Республика Армения

<sup>в</sup>Центр исследования строения молекул  
НТЦ ОФХ НАН Республики Армения,  
проспект Азатунян, 26, Ереван, 0014,  
Республика Армения