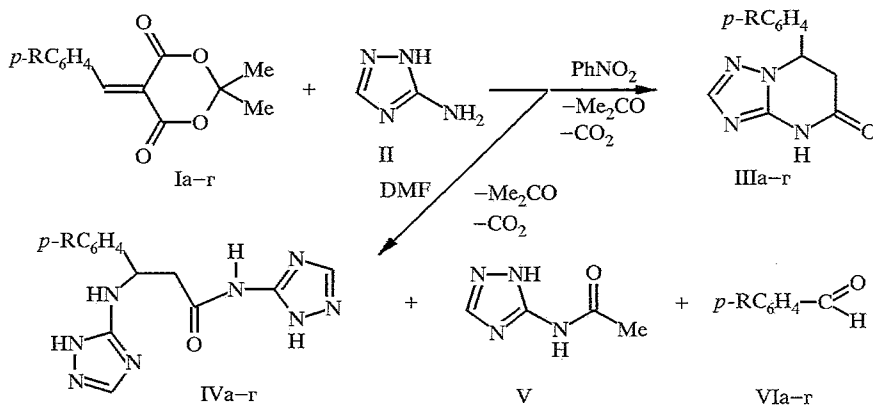


В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Т. М. Карножицкая,
М. Г. Широбокова

РЕАКЦИИ АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ КИСЛОТЫ МЕЛЬДРУМА
С 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОМ

Конденсация арилиденпроизводных кислоты Мельдрума с 3-амино-1,2,4-триазолом в нитробензоле приводит к 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиримидин-5-онам. В ДМФА реакция протекает с образованием арилзамещенных *N*-(2*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(2*H*-1,2,4-триазол-3-иламино)пропионамидов.

Арилиденпроизводные кислоты Мельдрума являются удобными синтонами для формирования различных гетероциклических систем [1—4]. Стремясь включить эти производные в круг реагентов, используемых в синтезе частично гидрированных азолопиримидинов, мы исследовали конденсацию соединений Ia—г с 3-амино-1,2,4-триазолом (II) в различных условиях.



Оказалось, что при кипячении растворов эквимолекулярных количеств этих соединений в нитробензоле образуются соответствующие 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны (IIIa—г). Их состав и строение подтверждены данными элементного анализа и спектральными методами. Так, в ИК спектрах соединений IIIa—г (см. табл. 1) имеются характерные для амидогруппы полосы в области 3184...3200 (ν_{NH}) и 1700...1720 см^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$). В спектрах ПМР (табл. 2) присутствуют сигналы протонов АВХ системы пиримидинового кольца, триазольного цикла и группы NH. Положение последнего сигнала типично для имидогруппы, что однозначно свидетельствует об образовании в ходе конденсации 5-, а не 7-оксоизомеров. Следовательно, строение продуктов IIIa—г соответствует взаимодействию β -углеродного атома биелектрофила с эндоциклическим атомом азота аминоазола.

В то же время при осуществлении реакции между эквимолекулярными количествами соединений Ia—г и II в ДМФА образуются амиды IVa—г, наряду с которыми в реакционной смеси присутствуют также амид V и известные альдегиды VIa—г. Строение продуктов IVa—г и V подтверждено

Характеристики соединений III—IVa—г, V

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %	$T_{пл}$, °C	ИК спектр (KBr), ν , $см^{-1}$	$\frac{[M+H]}{[M-H]}$	Выход, %*
		Вычислено, %				
		N				
IIIa	$C_{11}H_{10}N_4O$	26,3 26,2	215...217	1548, 1704, 3192	—	66
IIIб	$C_{11}H_9N_4BrO$	19,4 19,1	219...221	1568, 1700, 3184	—	71
IIIв	$C_{11}H_9N_4ClO$	22,3 22,5	225...227	1548, 1704, 3200	—	62
IIIг	$C_{11}H_9N_5O_3$	27,1 27,0	227...229	1532, 1720, 3200	—	47
IVa	$C_{13}H_{14}N_8O$	37,8 37,6	304...307	1560, 1676, 3284	—	20(42)
IVб	$C_{13}H_{13}N_8BrO$	29,8 29,7	265...266	1560, 1676, 3280	378 376	20(38)
IVв	$C_{13}H_{13}N_8ClO$	33,9 33,6	258...259	1560, 1672, 3280	334 332	22(43)
IVг	$C_{13}H_{13}N_9O_3$	36,9 36,7	237...238	1560, 1672, 3280	344 342	24(45)
V	$C_4H_6N_4O$	44,6 44,4	287...289	1560, 1688, 3284	—	13

* Указан выход по методу А, в скобках — по методу Б.

данными элементного анализа, а также спектральными методами (табл. 1, 2). Соединения VIa—г идентифицированы с помощью ТСХ при использовании в качестве проявителя 2,4-динитрофенилгидразина. Образование конденсированных пиримидиновых систем в этих условиях не отмечено.

Известно [1], что соединения типа I легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения по двойной связи с образованием β -аддуктов. Судя по продуктам реакции, в нитробензоле в этом процессе участвует эндоциклическая иминогруппа соединения II, а когда в результате термоллиза высвобождается карбоксильная группа, она взаимодействует с аминогруппой. В высокоосновном, но существенно ниже кипящем ДМФА меняется направленность процесса: β -аддукты образуются за счет аминогруппы соединения II. Высвобождающаяся в дальнейшем в ходе пиролиза диоксанового цикла (либо катализируемого амином гидролиза) карбоксильная группа реагирует также с аминогруппой второй молекулы II. В этих условиях имеет место и процесс реконденсации арилиденпроизводных кислоты Мельдрума, что объясняет появление в реакционной смеси соединений V и VIa—г.

Нетривиальность полученных результатов побудила нас подробнее исследовать процессы, происходящие с участием реагентов I и II в ДМФА. Под действием воды в ДМФА соединения типа I способны к гидролизу с образованием соответствующего альдегида и кислоты Мельдрума [1, 5]. Нами показано, что при кипячении соединения Ia в ДМФА получают бензальдегид VIa и аддукт Михаэля VII.

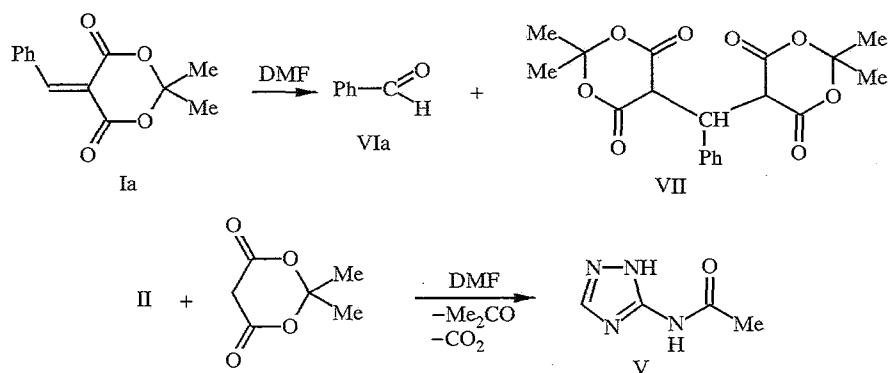
Присутствие бензальдегида доказано по образованию им соответствующего динитрофенилгидразона после удаления из реакционной смеси аддукта VII. Последний, в свою очередь, идентифицирован сопоставлением его характеристик с литературными данными [5]. При кипячении в ДМФА амина II с кислотой Мельдрума основным продуктом был амид V.

Конденсация эквимолекулярных количеств соответствующего бензальдегида VIa—г, кислоты Мельдрума и амина II также привела к образованию

Данные спектров ПМР для соединений III, IVa—г, V, δ , м. д., КССВ (J, Гц)

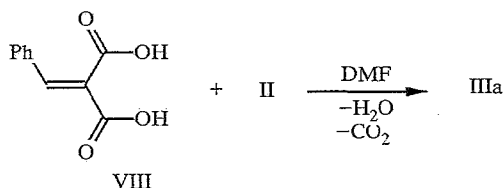
Соединение	NH (1H, уш. с)	CH= (1H, с)	ArH (м)	CHX	CH ₂ NH
IIIa	11,65	7,78	7,05...7,40 (5H)	5,73 (1H, д. д, $J_{AX} = 4,6$; $J_{BX} = 7,1$)	3,42 (1H, д. д, $J_{AB} = -16,4$) 2,92 (1H, д. д)
IIIб	11,70	7,78	7,10...7,60 (4H)	5,73 (1H, д. д, $J_{AX} = 5,8$; $J_{BX} = 6,9$)	3,36 (1H, д. д, $J_{AB} = -16,4$) 2,92 (1H, д. д)
IIIв	11,60	7,75	7,10...7,30 (4H)	5,74 (1H, д. д, $J_{AX} = 5,4$; $J_{BX} = 6,9$)	3,41 (1H, д. д, $J_{AB} = -16,6$) 2,90 (1H, д. д)
IIIг	11,74	7,82	7,40...8,25 (4H)	5,91 (1H, д. д, $J_{AX} = 5,6$; $J_{BX} = 6,2$)	3,42 (1H, д. д, $J_{AB} = -16,2$) 2,92 (1H, д. д)
IVa	13,33; 12,26 12,10; 11,41	7,74*	7,20...7,38 (6H)	5,11 (1H, д. д, $J_{AX} = 2,9$; $J_{BX} = 7,8$)	2,89 (1H, д. д, $J_{AB} = -15,6$) 2,92 (1H, д. д)
IVб	13,32; 12,66 12,12; 11,44	7,71*	7,38...7,49 (5H)	5,07 (1H, д. д, $J_{AX} = 2,9$; $J_{BX} = 7,8$)	2,87 (1H, д. д, $J_{AB} = -15,6$) 2,92 (1H, д. д)
IVв	13,38; 12,77 12,19; 11,56	7,68 7,99	7,20...7,50 (4H)	5,09 (1H, уш. с)	2,73 (2H, уш. с)
IVг	13,34; 12,73 12,22; 11,50	7,70*	7,67...8,18 (5H)	5,25 (1H, уш. с)	2,93 (2H, уш. с)
V	13,29; 11,45	7,69	—	—	2,09 (3H, с, CH ₃)

* Второй сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов (ArH).



соединений IVa—г. Более того, выход амидов IVa—г закономерно удваивался при соотношении бензальдегид : кислота : амин 1 : 1 : 2. В этих случаях образование амида V было отмечено лишь с помощью ТСХ, а продукты типа VII в смеси отсутствовали.

Возможным промежуточным соединением изучаемой реакции может быть арилиденмалоновая кислота, однако при проведении конденсации бензилиденмалоновой кислоты (VIII) с амином II в ДМФА единственным продуктом реакции было соединение IIIa. В этом случае во взаимодействии с β -углеродным атомом участвует не аминогруппа (как это наблюдалось при образовании соединений IV), а эндоциклический атом азота.



Совокупность полученных результатов, по нашему мнению, свидетельствует о том, что в молекуле II более реакционноспособным является эндоциклический атом азота, но в присутствии протонирующих агентов (как это имеет место в реакции амина II с бензилиденмалоновой кислотой), предварительное протонирование азольного цикла приводит к дезактивации его эндоциклического центра и обуславливает тем самым образование амида с последующей его циклизацией и декарбоксилированием. На то, что декарбоксилирование является заключительной стадией образования продукта IIIa из кислоты VIII и амина II в ДМФА, указывает и тот факт, что коричневая кислота в аналогичных условиях в конденсацию с амином II не вступает.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Spеrcord M-82 для таблеток КВг, спектры ПМР — на спектрометре Varian 300, растворитель ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре MSBC SELMI (источник $10 \mu\text{Ci}^{252}\text{Cf}$) для положительных и отрицательных ионов при ускоряющем напряжении ± 20 кВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений, а также идентификацию альдегидов VI и амида V осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат—бензол—метанол, 2 : 2 : 1.

7-Фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-5-он (IIIa). Смесь 0,23 г (1 ммоль) 5-бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона Ia и 0,08 г (1,1 ммоль) триазола II в 1 мл нитробензола кипятят 3 ч. После охлаждения к реакционной массе добавляют 5 мл эфира, осадок отфильтровывают. Получают 0,16 г (66%) продукта IIIa, который очищают перекристаллизацией из смеси ДМФА—пропанол-2, 1 : 2.

Аналогично из соответствующих дионов Ib—г получают соединения Шб—г.

3-Фенил-N-(2H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-иламино)пропионамид (IVa). А. Смесь 2,32 г (0,01 моль) диона Ia и 0,84 г (0,01 моль) триазола II в 2 мл ДМФА кипятят 15 мин. Реакционную массу охлаждают, добавляют 5 мл метанола. Отфильтровывают смесь продуктов IVa и V, которую разделяют перекристаллизацией из смеси ДМФА—метанол, 1 : 1. Получают 0,6 г (20%) продукта IVa и 0,16 г (13%) продукта V. В фильтрате после выделения из реакционной смеси кристаллических продуктов присутствие бензальдегида устанавливают с помощью ТСХ, проявитель— спиртовый раствор 2,4-динитрофенилгидразина.

Б. Смесь 1,44 г (0,01 моль) бензальдегида, 1,06 г (0,01 моль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и 1,68 г (0,02 моль) триазола II в 2 мл ДМФА кипятят 15 мин. Охлаждают, добавляют 10 мл метанола. Отфильтровывают 1,26 г (12%) продукта IVa. В фильтрате с помощью ТСХ обнаруживают соединение V. R_f 0,3.

Аналогично из соответствующих замещенных бензальдегида получают соединения IVб—г.

N-(2H-1,2,4-Триазол-3-ил)ацетамид (V). Смесь 1,44 г (0,01 моль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и 0,84 г (0,01 моль) триазола II в 1 мл ДМФА кипятят 15 мин. Охлаждают, добавляют метанол, отфильтровывают 0,76 г (60,3%) продукта V.

Ди(2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион-5-ил)фенилметан (VII). Раствор 0,23 г (1 ммоль) диона Ia в 1 мл ДМФА кипятят 30 мин. Реакционную массу охлаждают до 0...5 °С, добавляют 5 мл воды, отфильтровывают 0,15 г (40%) продукта VII. $T_{пл}$ 177 °С. Лит. $T_{пл}$ 177 °С [7]. К фильтрату добавляют 0,4 г 2,4-динитрофенилгидразина в 15 мл 13% раствора H_2SO_4 в спирте. Выделяют 0,2 г (69%) на исходное соединение Ia динитрофенилгидразина бензальдегида. $T_{пл}$ 243 °С. Лит. $T_{пл}$ 243 °С [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bang-Chi Chen* // *Heterocycles*. — 1991. — Vol. 32. — P. 529.
2. *Quiroga J., Hormaza A., Insuasty B., Nogueras M., Sanchez A., Hanold N., Meier H.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34. — P. 521.
3. *Rodriguez R., Suarez M., Ochoa E., Morales A., Gonzalez L., Martin N., Quinteiro M., Seoane C., Soto J. L.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33. — P. 45.
4. *Стродс Я. А., Цюкспе В. П., Кампарс В. Э., Лиелбрюедис И. Э., Нейланд О. Я.* // *ХГС*. — 1978. — № 10. — С. 1369.
5. *Залукаев Л. П., Анохина И. К., Можаяев М. Г.* / Деп. в ВИНТИ, 1973. — № 6606-73.
6. *Свойства органических соединений* / Под ред. А. А. Потехина. — Л.: Химия, 1984. — С. 38.

Украинский НИИ фармакотерапии
эндокринных заболеваний,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 12.03.98
После переработки 17.04.98

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077
e-mail: desenko@orgchem.univer.kharkov.ua