

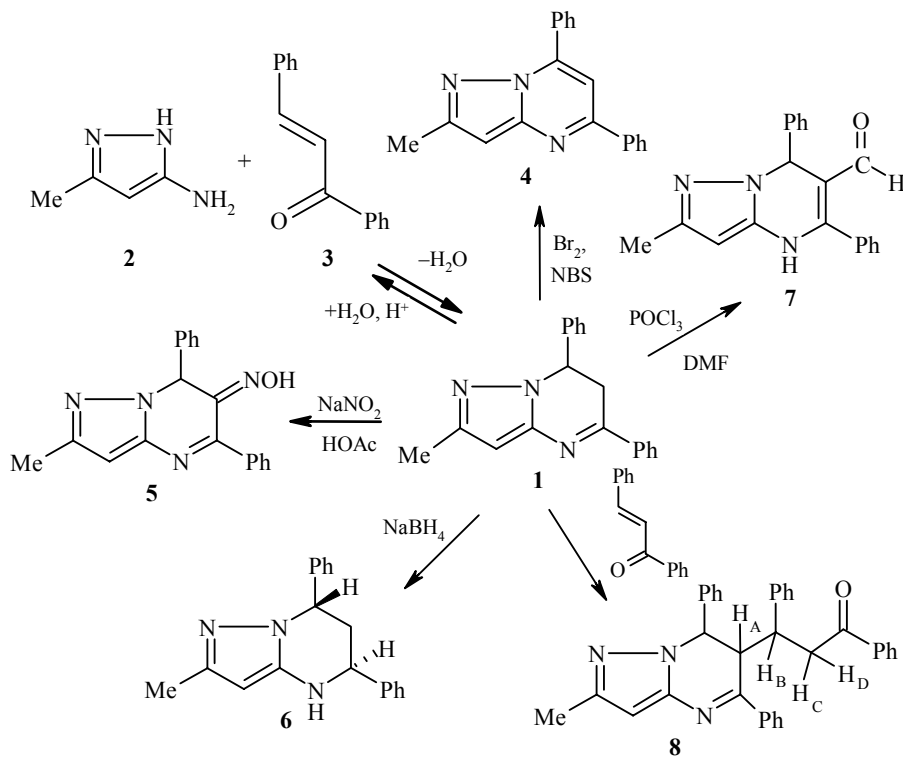
В. В. Липсон, С. М. Десенко^а, М. Г. Широкова, В. В. Бородина,
В. И. Мусатов^а

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-МЕТИЛ-5,7-ДИФЕНИЛ-6,7-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА

Изучены реакции гидролиза, окисления, восстановления, алкилирования, формилирования и нитрозирования 2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина.

Ключевые слова: дигидропиримидиновая система, алкилирование, ацилирование, восстановление, гидролиз, нитрозирование, окисление.

Дигидропиримидиновая система в 2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидине **1** является удобной моделью для исследования реакционной способности, химической стабильности и таутомерии частично гидрированных азолоазинов. Синтез соединения **1**, его склонность к окислению в растворах с образованием 6-гидроксипроизводного и устойчивость последнего к действию дегидратирующих агентов описаны нами ранее [1]. В настоящей работе изучены реакции гидролиза, окисления, восстановления, нитрозирования, формилирования и алкилирования дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина **1**.



Исследовано поведение соединения **1** в кислой среде. Это вещество при нагревании в соляной кислоте (1:1) в течение 30 мин практически полностью гидролизуеться, образуя аминопиразол **2** и непредельный кетон **3**.

Под действием N-бромсукцинимиды в спирте или Br₂ в уксусной кислоте происходит дегидрирование дигидропиразолопиримидина **1** в соединение **4**, характеристики которого описаны ранее в работе [1].

Известно, что 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины в присутствии нитрита натрия в ледяной уксусной кислоте образуют гидроксиминопроизводные [2], в отличие от дигидропиридинов, которые в аналогичных условиях претерпевают гетероароматизацию [3]. Дигидропиразолопиримидин **1** также демонстрирует способность к нитрозированию с образованием оксима **5**. В ИК спектре вещества **5** (табл. 1) отсутствует полоса колебаний связи –C=C–, что отвергает для него структуру соответствующего N-нитрозопроизводного. В спектре ЯМР ¹H соединения **5** (табл. 2) помимо мультиплета ароматических протонов и синглетов метильной группы и метинового протона пиразольного цикла проявляются синглет C(7)H протона и сигнал группы OH в виде уширенного синглета. В целом спектр аналогичен спектрам 2-азааналогов вещества **5**, структура которых доказана рентгеноструктурным исследованием [2, 4, 5].

Восстановление дигидропиразолопиримидина **1** борогидридом натрия приводит к образованию тетрагидропроизводного **6**. В связи с тем, что в молекуле соединения **6** имеется два хиральных центра, возникает вопрос о стереоселективности процесса его образования. Ответ можно получить на основании анализа спектров ЯМР ¹H. Спектр, в том числе и некристаллизованного образца продукта восстановления **6**, характеризует индивидуальный изомер, что указывает на стереоселективное протекание рассматриваемой реакции. В нем идентифицируются сигналы метиновых и метиленовых протонов тетрагидропиримидинового цикла. Отнесение

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °C	ИК спектр (KBr), ν, см ⁻¹	Выход, %
5	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	<u>17.75</u> 17.71	289*	3300–2500, 1556	91
6	C ₁₉ H ₁₈ N ₃	<u>14.57</u> 14.53	108*	3624, 3284, 3152–2800, 1648, 1576	70
7	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O	<u>13.36</u> 13.32	178–180	3448, 1652, 1620, 1536	71
8	C ₃₄ H ₂₉ N ₃ O	<u>8.51</u> 8.48	179–181	3064, 3036, 2908, 1684, 1620, 1564	52

* Плавится с разл.

Спектры ЯМР ^1H соединений 5–8

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J , Гц) (DMCO-d_6)				
	NH (OH) (1H, уш.с)	H_{Ar} , м	CH	CH_2	CH_3 (3H, с)
5	13.1	7.1–7.7 (10H)	C(3)H: 6.71 (1H, с); C(7)H: 6.36 (1H, с)	–	2.14
6	5.2	7.2–7.5 (10H)	C(3)H: 6.27 (1H, с); C(7)H: 5.25 (1H, д. д, $J_{7\text{A}} = 5.2, J_{7\text{B}} = 10.9$); C(5)H: 4.56 (1H, д, $J_{5\text{A}} = 2.5, J_{5\text{B}} = 11.1$)	H_{A} : 2.35 окт, H_{B} : 2.03 окт, $J_{\text{AB}} = -13.4$	1.94
7	10.2	7.0–7.5 (10H)	C(H)O: 9.02 (1H, с); C(3)H: 6.19 (1H, с); C(7)H: 5.91 (1H, с)	–	2.63
8	–	6.7–8.1 (20H)	C(3)H: 5.94 (1H, с); C(7)H: 5.62 (1H, с); C(6)H _A : 4.10 (1H, д.д); H_{B} : 3.52 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = 6.1$)	H_{C} : 3.94 (1H, д. д, $J_{\text{CD}} = -17.8$, $J_{\text{CB}} = 7.8$); H_{D} : 3.57 (1H, м*, $J_{\text{DB}} = 5.0$)	2.08

* Частично перекрыт сигналами H_{B} .

сигналов C(5)H и C(7)H протонов основано на сопоставлении рассматриваемого спектра с данными [2, 6] спектров 3-азааналогов соединения **6**, согласно которым протон C(5)H резонирует в более сильном поле. Значения $J_{\text{H(B)-(5)H}}$ и $J_{\text{H(B)-(7)H}}$ (11.1 и 10.9 Гц соответственно) типичны для констант типа J_{aa} и указывают на диэкваториальную ориентацию обоих фенильных заместителей в тетрагидропиримидиновом цикле. Таким образом, соединение **6** следует отнести к *транс*-изомерному ряду.

Попытка формилирования дигидропиразолопиримидина **1** в условиях реакции Вильсмайера (DMFA-POCl_3) привела к образованию альдегида **7**. Строение продукта **7** доказано на основании следующих спектральных данных. В ИК спектре присутствуют полоса колебаний карбонильной группы $\nu_{\text{C=O}} 1652 \text{ см}^{-1}$ и связи $-\text{C}=\text{C}-$ пиримидинового кольца 1620 см^{-1} . Наличие в спектре ЯМР ^1H (см. табл. 2) синглетов NH и C(7)H протонов наряду с сигналами метинового протона пиразольного кольца, фенильных, метильного и формильного заместителей однозначно свидетельствует о протекании процесса формилирования по положению 6 бицикла. Следует отметить, что дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидины, в том числе и соединение **1**, как в растворах, так и в твердой фазе обычно существуют в иминной 6,7-дигидроформе [1, 7]. Однако в случае альдегида **7** введение электроакцепторного заместителя в положение 6 бицикла приводит к полному переходу в енаминную 4,7-дигидроформу.

Для производных дигидропиримидина установлено, что их алкилирование, в зависимости от условий проведения реакции, может осуществляться по атому как азота, так и углерода [8]. Ранее нами показано, что дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины в основных средах алкилируются как иодистым метилом, так и диметилсульфатом исключительно по атому азота пиримидинового кольца [2]. При проведении в аналогичных условиях реакции алкилирования дигидропирозолопиримидина **1** была получена смесь трудноидентифицируемых смолистых веществ. Однако кипячение рассматриваемого соединения **1** с бензальацетофеноном **3** в метаноле в присутствии метилата натрия приводит к продукту **8**, идентифицированному как 3-(2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-1,3-дифенилпропанон на основании следующих спектральных данных. В ИК спектре отмечена полоса поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ 1684 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^1H присутствует мультиплет фенильных заместителей с интегральной интенсивностью, соответствующей 20 протонам. Кроме того, наблюдаются синглеты метиновых протонов C(3)H пирозольного и C(7)H пиримидинового циклов, а также сигналы четырехспиновой системы, образованной C(6)H_A и –CH_B–CH_{2(CD)} протонами пропанонового фрагмента. Отсутствие сигнала протона группы NH и наличие сигналов C(6)H_A образующего АВ систему с метиновым протоном пропанонового фрагмента свидетельствуют о существовании соединения **8** в иминной 6,7-дигидроформе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord M-82 для таблеток KBr, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Varian-200 (200 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Контроль состава реакционных смесей и чистоты полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол–метанол, 10:1; этанол–хлороформ–гексан, 1:1:1.

Гидролиз 2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидина (1). Соединение **1** в количестве 0.57 г (2 ммоль) в 20 мл HCl, 1:1, кипятят 30 мин, нейтрализуют насыщенным раствором Na₂CO₃ и экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получают 0.38 г (92%) бензальацетофенона **3** с т. пл. 59 °С (из этанола) [9]. В оставшемся после экстракции водном слое методом ТСХ идентифицирован 3-амино-5-метилпирозол **2** (*R_f* 0.44), элюент этанол–хлороформ–гексан, 1:1:1.

Окисление 2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидина (1). А. К раствору 1.15 г (4 ммоль) соединения **1** в 15 мл уксусной кислоты добавляют раствор 0.7 г (4.4 ммоль) брома в 2 мл уксусной кислоты, перемешивают 1 ч, реакционную смесь выливают в воду и отфильтровывают 0.98 г (86%) соединения **4** с т. пл. 110–112 °С (из 2-пропанола) [1].

Б. К раствору 0.86 г (3 ммоль) соединения **1** в 2-пропаноле добавляют 0.62 г (3.5 ммоль) N-бромсукцинимиды и кипятят с обратным холодильником 1 ч. Выливают в воду, нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO₃ и отфильтровывают 0.77 г (90%) продукта **4**.

6-Гидроксимино-2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин (5). К раствору 1.15 г (4 ммоль) соединения **1** в 15 мл уксусной кислоты порциями по ~0.1 г добавляют 0.37 г (5.3 ммоль) нитрита натрия. По окончании выделения газообразных продуктов реакционную смесь выливают в воду и отфильтровывают 1.15 г соединения **5**. Кристаллизуют из этанола.

2-Метил-5,7-дифенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (6). К суспензии 1.15 г (4 ммоль) соединения **1** в 10 мл метанола добавляют 1.52 (40 ммоль) NaBH_4 . После прекращения выделения газообразных продуктов реакционную смесь кипятят 20 мин с обратным холодильником, выливают в воду и отфильтровывают 0.81 г соединения **6**. Кристаллизуют продукт **6** из метанола.

2-Метил-5,7-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (7). К раствору 0.86 г (3 ммоль) соединения **1** в 3 мл ДМФА при температуре 5–10 °С прибавляют 0.32 мл (3.5 ммоль) POCl_3 . Реакционную смесь постепенно нагревают и выдерживают на кипящей водяной бане 3 ч, выливают на лед, нейтрализуют 20% раствором NaOH и отфильтровывают 0.67 г соединения **7**. Кристаллизуют продукт **7** из метанола.

3-(2-Метил-5,7-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-1,3-дифенилпропанон (8). Раствор 0.05 г (2.2 ммоль) метилата натрия, 0.32 г (1.1 ммоль) соединения **1** и 0.25 г (1.2 ммоль) бензальацетофенона **3** в 10 мл метанола кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения из реакционной смеси отфильтровывают 0.29 г соединения **8**. Кристаллизуют продукт **8** из этанола.

Работа выполнена при поддержке ФФИ Украины (проект № 0307/00154).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, О. В. Шишкин, К. А. Потехин, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 109 (1993).
2. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, *ХГС*, 1638 (1990).
3. З. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 75 (1987).
4. О. В. Шишкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. Д. Орлов, *Кристаллография*, **38**, 275 (1993).
5. А. С. Кагановский, Автореф. дис. канд. хим. наук, Харьков, 2000.
6. С. М. Десенко, О. В. Шишкин, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 981 (1994).
7. S. V. Lindeman, Yu. T. Struchkov, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, V. V. Lipson, V. D. Orlov, *Acta Crystallogr.*, **C49**, 896 (1993).
8. В. К. Лусис, Д. Х. Муцениеце, А. З. Зандерсонс, И. Б. Мажейка, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 393 (1984).
9. *Свойства органических соединений*, Справочник, под ред. А. А. Потехина, Химия, Ленингр. отд-ние, Ленинград, 1984, 518 с.

*Институт проблем эндокринной патологии
им. В. Я. Данилевского АМН Украины,
Харьков 61002
e-mail: lipson@ukr.net*

Поступило в редакцию 23.09.2002

*"НТК "Институт монокристаллов",
Харьков 61001, Украина*