

А. А. Яволовский, Л. В. Грищук, И. М. Ракипов,  
Д. Е. Степанов, Ю. Э. Иванов\*, Г. Л. Камалов

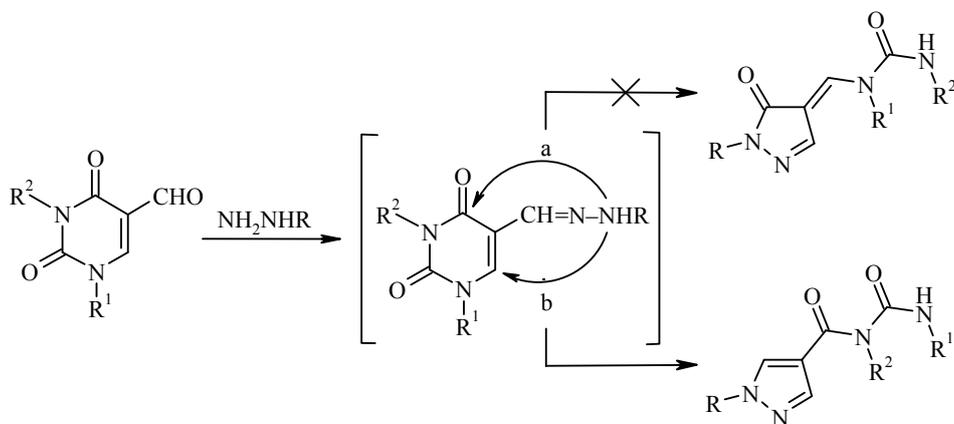
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-МЕТИЛ-2-(2-ОКСО-2-ФЕНИЛЭТИЛИДЕН)-2,3-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА С ГИДРАЗИНОМ И ГИДРОКСИЛАМИНОМ**

Взаимодействие 6-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она и продукта его нитрозирования с гидроксиламином останавливается на стадии образования соответствующих оксимов. Реакция 6-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она с гидразином приводит к образованию смеси 3-амино-5-фенилпиразола и 3-метил-2-пиразолин-5-она с выходами 71 и 62% соответственно. Кетоксим использован для синтеза ряда *N*(3)-оксидов имидазолов, замещённых в положениях 1, 4 и 5 имидазольного цикла.

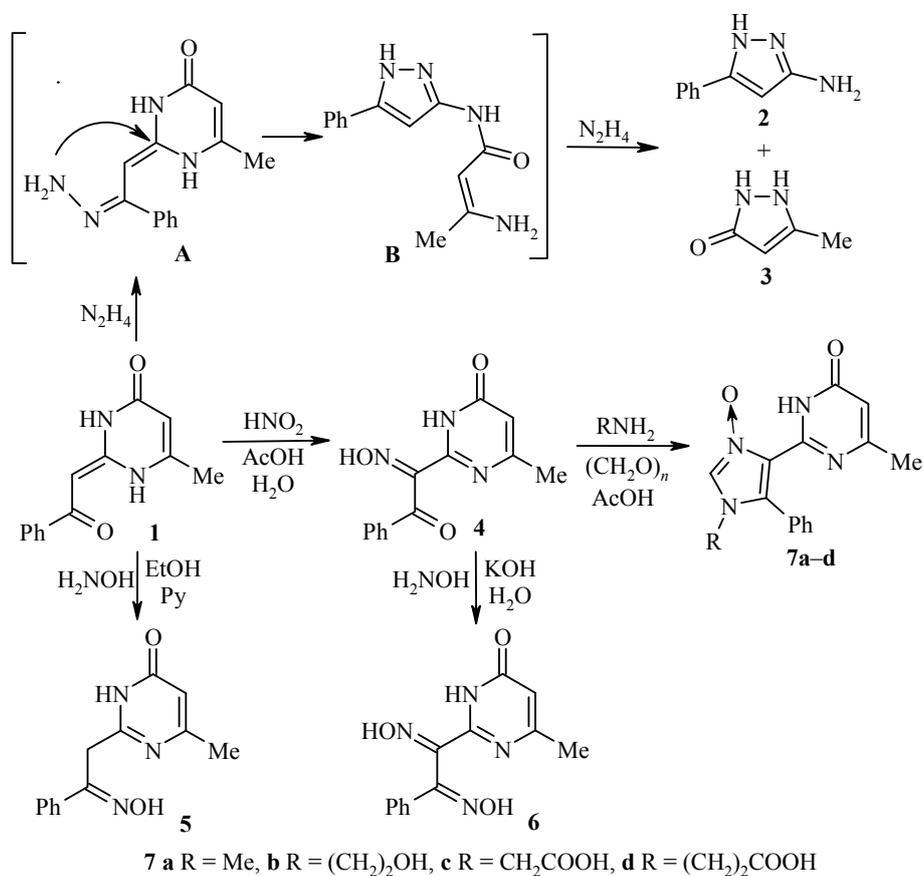
**Ключевые слова:** гидразин, гидроксиламин, *N*-оксиды имидазола, оксимы пиримидинов, пиразолы, пиримидины, трансформация пиримидинового цикла.

Известно, что в зависимости от структуры реагентов и условий реакции взаимодействие гидразинов с пиримидинами может быть удобным способом получения 2-, 4(6)-гидразинопиримидинов [1–3], а также приводить к трансформации пиримидинового цикла в пиразольную циклическую систему [4–8].

Обычный механизм превращения пиримидинов в пиразолы включает нуклеофильную атаку молекулы гидразина на атомы С-4 и С-6 пиримидина с последующей потерей фрагмента N(1)–C(2)–N(3) [4, 5]. Наличие в пиримидиновом цикле заместителя, содержащего карбонильную группу, способно изменить направление реакции. Например, 5-формилурацилы в результате реакции с гидразинами образуют уреиды пиразол-4-карбоновой кислоты [8], что подразумевает промежуточное образование формилгидразона с последующей внутримолекулярной атакой концевой аминогруппы на атом С-6 пиримидина (путь b). Образование производных пиразолин-5-она (путь a) в результате реакции 5-формилурацила с гидразином зафиксировано не было.



Продолжая исследования превращений пиримидинов под действием азот-содержащих нуклеофилов [2, 3, 9–11], мы изучили взаимодействие 6-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (**1**) с гидразином и гидросиламином.



Мы установили, что реакция пиримидина **1** с гидразином, взятом в избытке, в кипящем этаноле приводит к образованию смеси из 3-амино-5-фенилпиразола (**2**) [12] и 3-метил-2-пиразолин-5-она (**3**) [13, 14].

Образование пиразолов **2**, **3** из пиримидина **1**, содержащего в положении 2 цикла  $\beta$ -оксоэтилиденный фрагмент, теоретически возможно по нескольким направлениям. Однако наиболее вероятный из них, на наш взгляд, заключается в образовании гидразона **A** с последующим присоединением его  $\text{H}_2\text{N}$ -фрагмента по атому С-2 пиримидина с раскрытием шестичленного цикла. Далее происходит гидразинолиз и циклизация производного 3-амино-5-фенилпиразола **B** в пиразолы **2** и **3**.

Взаимодействие пиримидина **1** и продукта его нитрозирования **4** с избытком гидросиламина как в нейтральной, так и в щелочной среде останавливается на стадии образования монооксима **5** и диоксима **6** соответственно.

Кетоксим **4** был использован нами для синтеза ряда *N*(3)-оксидов имидазола **7a-d**, замещённых в положениях 1, 4, и 5 имидазольного цикла. Для трансформации оксима **4** в имидазол **7** использовалась смесь параформа и соответствующего монозамещённого амина (метиламин, этаноламин, глицин

и β-аланин); конденсацию проводили при непродолжительном нагревании компонентов в уксусной кислоте. Провести эту реакцию с использованием α-аланина, серина и ряда других природных аминокислот нам не удалось. Таким образом, можно отметить, что образование *N*-оксидов имидазолов из кетоксима **4** по сравнению с аналогичными превращениями 1,2-диалкил- и 1,2-дифенилкетоксимов [15] требует более жёстких условий. Существенным в нашем случае оказалось и влияние стерических факторов.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.

Таким образом, на примере взаимодействия 6-метилпиримидин-4-она, содержащего в положении 2 β-оксоэтилиденный фрагмент, с гидроксил-амином и гидразином установлено, что основным направлением реакции является замещение карбонильного кислорода (в случае реакции с гидразином – с последующей деструкцией пиримидинового фрагмента). Предложены простые способы модификации β-оксоэтилиденного фрагмента с получением соответствующего оксима, диоксима и кетоксима, которые могут стать перспективными исходными соединениями в синтезе ряда неконденсированных бигетероциклических систем.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Varian WXP-300 (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре MX 1321 с использованием системы прямого ввода образца при энергии ионизирующего излучения электронов 70 эВ и температуре источника ионов 220 °С. Температуру плавления полученных веществ определяли на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76) в запаянных и открытых капиллярах, при скорости нагрева 4-6 °С/мин и 1-2 °С/мин вблизи точки плавления. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254-VIS, элюент MeOH–MeCN–CHCl<sub>3</sub>, 1:3:7.

Исходный 6-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-он (**1**) синтезирован по методике [16].

**3-Амино-5-фенилпиразол (2) и 3-метил-2-пиразолин-5-он (3).** Растворяют 1.00 г (4.4 ммоль) соединения **1** в минимальном количестве кипящего EtOH (90–100 мл) и добавляют 20 мл (400 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 7 ч, отфильтровывают. Фильтрат упаривают на роторном испарителе. Маслообразный остаток экстрагируют кипящим бензолом (4 × 20 мл). Выпавшие из бензола кристаллы **2** отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход 0.50 г (71%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 124–127 °С (т. пл. 127 °С (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) [12]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 11.77 (1H, с, NH); 7.66–7.26 (5H, м, H Ph); 5.76 (1H, с, H-4); 4.80 (2H, с, NH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 159 [M]<sup>+</sup> (100), 130 (16), 102 (10), 77 (17). Найдено, %: С 68.00; Н 5.74; N 26.46. С<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70; N 26.40. Не растворившийся в бензоле остаток экстрагируют кипящим MeCN (6 × 20 мл), экстракт упаривают до начала кристаллизации. Осадок пиразолона **3** отфильтровывают и сушат. Выход 0.25 г (62%). Белый порошок. Т. пл. 215–218 °С (т. пл. 223–224 °С (EtOH–Et<sub>2</sub>O, 1:9) [14]). Данные ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров соответствуют приведённым в [14].

**2-(1-Гидроксиимино-2-оксо-2-фенилэтил)-6-метилпиримидин-4(3*H*)-он (4).** Растворяют 1.0 г (4.4 ммоль) соединения **1** при 80 °С в минимальном количестве AcOH (40–45 мл) и при перемешивании прибавляют порциями насыщенный водный раствор 0.9 г (13.2 ммоль) NaNO<sub>2</sub>. Реакционную смесь оставляют в вытяжном шкафу до испарения большей части растворителя. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой, сушат и кристаллизуют из EtOH. Выход 0.9 г (80%). Белый

порошок. Т. пл. > 215°C (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.76 (1H, с, NOH); 12.44 (1H, с, NH); 7.84–7.56 (5H, м, H Ph); 6.26 (1H, с, H-5); 2.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 257 [ $\text{M}]^+$  (34), 213 (16), 152 (95), 136 (31), 122 (10), 105 (100), 94 (9), 77 (76). Найдено, %: С 60.85; Н 4.37; N 16.30.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33.

**2-(2-Гидроксиимино-2-фенилэтил)-6-метилпиримидин-4(3H)-он (5).** К насыщенному раствору 0.5 г (2.2 ммоль) соединения **1** в кипящем EtOH (45–50 мл) добавляют 1.5 г (22 ммоль)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ , 0.2 мл пиридина и кипятят в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и нейтрализуют  $\text{AcOH}$ . Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и кристаллизуют из MeCN. Выход 0.25 г (46%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 235–236 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.42 (1H, с, NH); 11.49 (1H, с, NOH); 7.72–7.36 (5H, м, H Ph); 6.00 (1H, с, H-5); 3.99 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 2.02 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 243 [ $\text{M}]^+$  (33), 226 (18), 124 (100), 103 (13), 84 (15), 77 (15). Найдено, %: С 64.30; Н 5.55; N 17.30.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 64.19; Н 5.39; N 17.27.

**2-(1,2-Дигидроксиимино-2-фенилэтил)-6-метилпиримидин-4(3H)-он (6).** Растворяют 0.5 г (2.0 ммоль) соединения **4** и 2.3 г (40 ммоль) KOH в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , добавляют 1.4 г (20 ммоль)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$  и нагревают в течение 1.5 ч на кипящей водяной бане. Затем реакцию смесь охлаждают и нейтрализуют  $\text{AcOH}$ . Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и кристаллизуют из MeCN. Выход 0.3 г (57%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. > 282 °C (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.51 (1H, с, 1'-NOH); 12.19 (1H, с, NH); 11.56 (1H, с, 2'-NOH); 7.47–7.31 (5H, м, H Ph); 6.21 (1H, с, H-5); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 272 [ $\text{M}]^+$  (18), 255 (47), 254 (100), 237 (47), 224 (23), 210 (28), 209 (25), 177 (20), 152 (18), 136 (23), 128 (15), 119 (20), 110 (22), 103 (42), 91 (16), 84 (37), 77 (64). Найдено, %: С 57.40; Н 4.50; N 20.50.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 57.35; Н 4.44; N 20.58.

**6-Метил-2-(1-метил-3-окси-5-фенил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-он (7a).** Смесь 0.18 г (0.7 ммоль) соединения **4**, 0.04 г (1.4 ммоль) параформа и 0.09 г (1.4 ммоль)  $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$  кипятят в течение 10 мин в 5 мл  $\text{AcOH}$ . Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют равное по объёму количество MeOH и оставляют до кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе. Выход 0.10 г (51 %). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. > 250 °C (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.12 (1H, уш. с, NH); 8.90 (1H, с, H-2'); 7.56–7.46 (5H, м, H Ph); 6.01 (1H, с, H-5); 3.49 (3H, с, 1'-CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 282 [ $\text{M}]^+$  (25), 266 (45), 265 (100), 184 (14), 118 (17), 84 (10), 77 (10). Найдено, %: С 63.90; Н 5.00; N 19.75.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.82; Н 5.00; N 19.85.

**2-[1-(2-Гидроксиэтил)-3-окси-5-фенил-1H-имидазол-4-ил]-6-метилпиримидин-4(3H)-он (7b).** Смесь 0.30 г (1.17 ммоль) соединения **4**, 0.07 г (2.40 ммоль) параформа и 0.15 мл (2.40 ммоль) этаноламина в 10 мл  $\text{AcOH}$  кипятят в течение 15 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, к маслообразному остатку добавляют равное по объёму количество  $\text{CHCl}_3$  и оставляют до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают горячим бензолом и кристаллизуют из MeCN. Выход 0.10 г (30%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 228–230 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.10 (1H, уш. с, NH); 8.89 (1H, с, H-2'); 7.55–7.46 (5H, м, H Ph); 5.99 (1H, с, H-5); 5.07 (1H, т,  $J = 6.0$ , OH); 3.88 (2H, т,  $J = 5.4$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.57 (2H, к,  $J = 5.4$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 1.81 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 312 [ $\text{M}]^+$  (66), 296 (67), 295 (100), 279 (93), 268 (38), 253 (20), 252 (60), 251 (64), 182 (13), 170 (23), 128 (17), 116 (14), 104 (36), 84 (41), 77 (27). Найдено, %: С 61.67; Н 5.20; N 17.90.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 61.53; Н 5.16; N 17.94.

**2-[4-(4-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-окси-5-фенил-1H-имидазол-1-ил]уксусная кислота (7c).** Смесь 0.30 г (1.17 ммоль) соединения **4**, 0.07 г (2.40 ммоль) параформа и 0.18 г (2.40 ммоль) глицина в 10 мл  $\text{AcOH}$  кипятят в течение 15 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют равное по объёму количество MeOH и оставляют до кристаллизации. Кристаллы отфильтро-

вывают, сушат на воздухе. Выход 0.20 г (55%). Белый порошок. Т. пл. 238–242 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 15.02 (1H, уш. с, NH); 12.67 (1H, уш. с, CO<sub>2</sub>H); 8.90 (1H, с, H-2); 7.54–7.38 (5H, м, H Ph); 6.03 (1H, с, H-5'); 4.64 (2H, с, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 1.82 (3H, с, 6'-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 326 [M]<sup>+</sup> (18), 320 (10), 310 (51), 309 (74), 282 (15), 265 (14), 251 (16), 182 (11), 128 (51), 104 (12), 84 (15), 77 (10), 44 (100). Найдено, %: С 59.00; Н 4.35; N 17.22. С<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.89; Н 4.32; N 17.17.

**2-[4-(4-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-окси-5-фенил-1H-имидазол-1-ил]пропионовая кислота (7d).** Получают аналогично соединению **7c** из 0.30 г (1.17 ммоль) соединения **4**, 0.07 г (2.40 ммоль) параформа и 0.20 г (2.40 ммоль) β-аланина. Выход 0.30 г (75%). Белый порошок. Т. пл. 236–238 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 15.06 (1H, уш. с, NH); 12.58 (1H, уш. с, CO<sub>2</sub>H); 8.95 (1H, с, H-2); 7.56–7.47 (5H, м, H Ph); 6.00 (1H, с, H-5'); 4.04 (2H, т, J = 6.9, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2.68 (2H, т, J = 6.9, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 1.81 (3H, с, 6'-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 340 [M]<sup>+</sup> (16), 324 (18), 323 (22), 279 (26), 268 (100), 252 (32), 251 (97), 224 (10), 208 (15), 185 (12), 168 (34), 136 (23), 128 (16), 116 (10), 110 (16), 104 (26), 89 (14), 84 (29), 77 (26). Найдено, %: С 60.10; Н 4.77; N 16.50. С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.00; Н 4.74; N 16.46.

*Работа выполнена в рамках совместного проекта "НАН Украины – РФФИ" (№ 21–10).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Иващенко, О. Н. Гаричева, *XTC*, 579 (1982). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 429 (1982).]
2. А. А. Яволовский, Э. И. Иванов, Р. Ю. Иванова, *Журн. общ. химии*, **73**, 1402 (2003).
3. А. А. Яволовский, Э. И. Иванов, *XTC*, 443 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 361 (2004).]
4. F. Lingens, H. Schneider-Bernlohr, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **686**, 134 (1965).
5. D. H. Hayes, F. Hayes-Baron, *J. Chem. Soc. C*, 1528 (1967).
6. M. E. C. Biffin, D. J. Brown, Q. N. Porter, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2029 (1967).
7. M. E. C. Biffin, D. J. Brown, Q. N. Porter, *J. Chem. Soc. C*, 2159 (1968).
8. K. Hirota, Y. Kitade, K. Shimada, S. Senda, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3760 (1981).
9. Y. A. Simonov, M. S. Fonari, J. Lipkowski, A. A. Yavolovskii, E. V. Ganin, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **46**, 27 (2003).
10. А. А. Яволовский, Э. И. Иванов, В. Д. Кишиченко, О. А. Олейниченко, *Журн. общ. химии*, **75**, 493 (2005).
11. А. А. Яволовский, И. М. Ракипов, Г. Л. Камалов, *Журн. общ. химии*, **81**, 349 (2011).
12. G. Ege, H. Franz, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1267 (1982).
13. A. Felix, P. Friedlaender, *Monatsh. Chem.*, **31**, 75 (1900).
14. J.-C. Jung, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tetrahedron*, **58**, 3639 (2002).
15. M. Jasinski, G. Mloston, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1916 (2008).
16. D. T. Hurst, C. Beaumont, D. T. E. Jones, D. A. Kingsley, J. D. Patridge, T. J. Rutherford, *Aust. J. Chem.*, **41**, 1209 (1988).

Физико-химический институт  
им. А. В. Богатского НАН Украины,  
Люстдорфская дорога, 86, Одесса 65080, Украина  
e-mail: ivanov\_yu@ukr.net

Поступило 27.11.2011