

Г. Г. Данагулян, Г. А. Паносян^а, А. П. Бояхчян

СИНТЕЗ

N-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА
И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МЕТИЛАМИНА

С целью изучения факторов, влияющих на протекание енаминовых перегруппировок, проведено N-алкилирование алкил- и арилзамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. С помощью методики NOedif спектроскопии ЯМР на примере 2-фенил-5,7-диметил- и 2,5,7-трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов доказано, что присоединение алкильной группы происходит по атому N₍₄₎ пиримидинового фрагмента пиразоло[1,5-*a*]пиримидина. Показано, что под действием спиртового раствора метиламина иодметилаты 2-фенил-5,7-диметил- и 2,5,7-трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов разлагаются с образованием 3-фенил-5-метиламинопиразола и 3-фенил-5-(1,3-дифенил-3-метиламино-2-пропенилиден-1)аминопиразола.

Ключевые слова: иодалкилаты, метиламин, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, деструкция, методика noedif, перегруппировка, ЯМР.

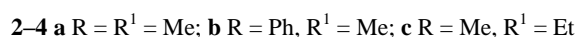
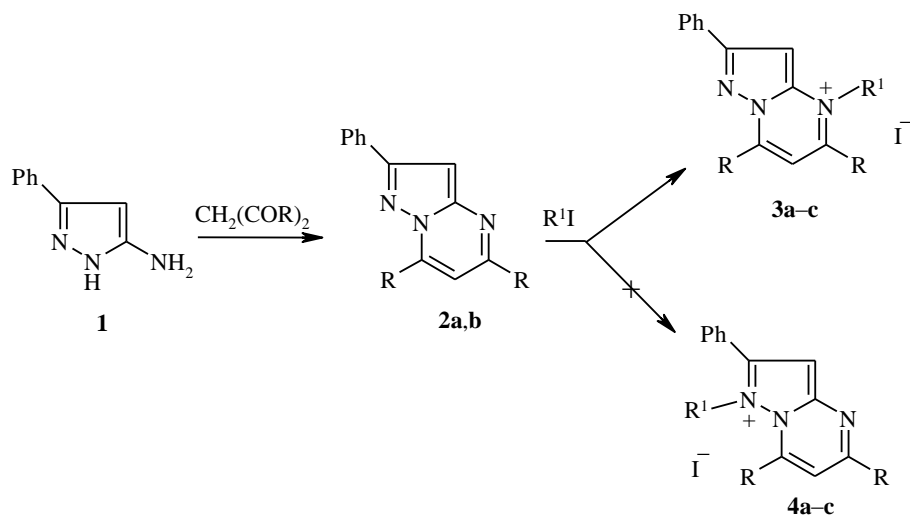
Известно, что для осуществления енаминовых перегруппировок в ряду пиримидинов, как правило, требуется активация гетероцикла к нуклеофильной атаке. В случае замещенных 2-алкилпиримидинов этого достигают алкилированием, т. е. превращением рециклизуемых моделей в пиримидиниевые соли [1–5]. При попытке перегруппировки некоторых конденсированных, содержащих мостиковый атом азота, пиримидиновых систем, например, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, требуется активация молекулы путем введения в пиримидиновый фрагмент такого сильного электроноакцептора, как нитрогруппа [6].

Наши опыты показывают, что пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, содержащие в пиримидиновом ядре алкильные и арильные группы, под действием различных нуклеофилов не перегруппировываются. Так, нагревание 5,7-диметил-, 5,7-диметил-2-фенил-, 2,5,7-трифенил- и 5-метил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в спиртовом растворе этилата натрия или спиртовом и водно-спиртовом растворах гидроксида калия, триэтиламина и метиламина не дает продукта рециклизации и исходные вещества возвращаются без изменения.

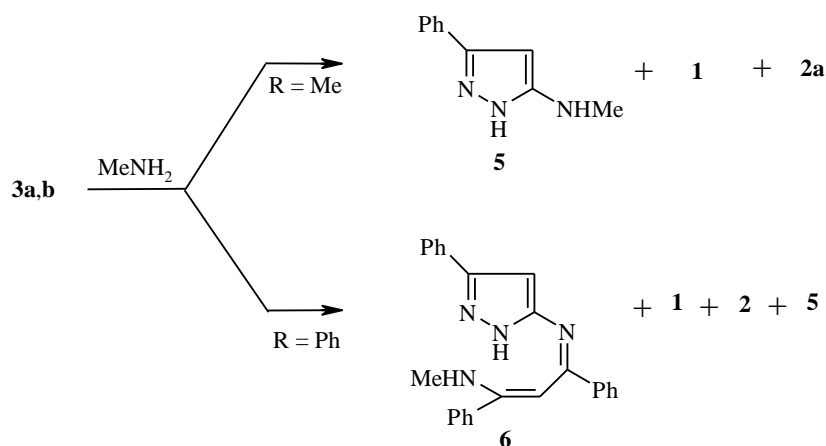
Продолжая исследование факторов, влияющих на протекание енаминовых перегруппировок, мы решили изучить возможность активации к нуклеофильной атаке алкил- и арилзамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов путем N-алкилирования бигетероцикла. Тем самым мы попытались использовать тот же прием активации системы, что и в случае неконденсированных пиримидинов. Ожидалось, что кватернизация атома азота приведет к образованию сильного электроноакцепторного центра, что может облегчить раскрытие пиримидинового ядра, а возможно и перегруппировку.

Реакцией 3-амино-5-фенилпиразола с ацетилацетоном и дибензоилметаном были синтезированы 5,7-диметил-2-фенил- и 2,5,7-трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины **2a,b**, которые взаимодействием с метил- и этилиодидами были переведены в соответствующие N-алкилиодиды. Подобное алкилирование может идти неоднозначно, поскольку в системе имеется несколько возможных центров атаки. В литературе отсутствуют сведения об алкилировании пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Однако поскольку узловой атом азота, по-видимому, не склонен к реакциям с нуклеофилами (его свободная пара электронов вовлечена в сопряжение, что и обеспечивает ароматичность системы), мишенью для электрофильной атаки алкильной группы могут быть оба других атома N₍₁₎ и N₍₄₎ как пиразольного, так и пиримидинового ядер, что должно приводить к получению соединений **3** или **4**. Строение синтезированных веществ, а следовательно и направление атаки алкильной группы было доказано спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, в том числе и с использованием методики двойного резонанса, NOedif и 2-D-Hetcor (HMQC). Оказалось, что методика NOedif однозначно позволяет определить положение N-метильной группы. Так, при облучении на частоте ⁺N–Me (δ 4.30 м. д.) наблюдается ЯЭО (ядерный эффект Оверхаузера) на 3-Н и протонах 5-метильной группы, что однозначно свидетельствует о присоединении метильной группы к пиримидиновому атому N₍₄₎ и образованию соли **3a**.

Аналогичная картина была отмечена также при исследовании продукта метилирования 2,5,7-трифенильного производного. Эксперименты по NOedif показывают, что при облучении N-метильной группы наблюдается положительный ЯЭО на синглетном сигнале протона 3-Н и дублетном сигнале *орто*-протонов одной из фенильных групп, что возможно лишь при протекании реакции по атому азота пиримидинового ядра и при образовании соли **3b**.



Нами изучено поведение синтезированных солей под действием спиртового раствора метиламина, т. е. в условиях перегруппировки пиридиниевых солей [1, 2, 5]. Показано, что реакция соединения **3a** с метиламином приводит к получению 3-фенил-5-метиламинопиразола **5**, а также некоторого количества продукта деметилирования соли **2a** и аминопиразола **1**. Взаимодействие трифенилпроизводного **3b** с тем же раствором помимо аминопиразолов **1** и **5**, а также продукта деметилирования, дает ациклический аддукт **6**, полученный при раскрытии пиридинового ядра. В обоих случаях продукты рециклизации не были обнаружены.



Таким образом, кватернизация атома азота пиридинового ядра способствовала раскрытию цикла, однако, по-видимому, недостаточная нуклеофильность пиразольного кольца затрудняет повторную циклизацию, что, как следствие, приводит к деструкции пиридинового фрагмента и образованию производного аминопиразола. Однако аналогичная картина ранее была замечена при попытке перегруппировки незамещенного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, а также в реакции замещенного 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидина со щелочью, где нами выделены продукты не перегруппировки, а деструкции [6, 7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на спектрометре фирмы Varian Mercury 300 (300 МГц), используем в рамках программы US CRDF RESC 17-5. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 3:1, проявляли параами иода. Препаративное деление осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле ($L^{5/40}$).

5,7-Диметил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (2a). К раствору 0.8 г (0.005 моль) 3-фенил-5-аминопиразола [8] в 20 мл абсолютного этанола добавляют 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона и 3–4 капли ледяной уксусной кислоты. Через 10 мин осаждается белый кристаллический осадок. Смесь оставляют стоять еще 1 ч. Выход 1 г (90%) соединения **2a**, т. пл. 169–170 °С (из спирта), R_f 0.57 (бензол–ацетон, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д., J (Гц): 2.5 (3H, с, CH_3); 2.76 (3H, с, CH_3); 6.68 (1H, с, 6-H); 6.81 (1H, с, 3-H); 7.35 (1H, м, 4¹-H); 7.42 (2H, м, 3¹- и 5¹-H); 7.98 (2H, д, $J = 7.2$, 2¹- и 6¹-H). Найдено, %: С 75.50; Н 5.99; N 18.53. С₁₄H₁₃N₃. Вычислено, %: С 75.34; Н 5.83; N 18.83.

2,5,7-Трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (2b). Смесь 0.8 г (0.005 моль) 3-фенил-5-аминопиразола **1**, 1.12 г (0.005 моль) дибензоилметана, 30 мл абсолютного этанола и 1 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 12 ч. Получают 1.2 г (70%) ярко-желтого порошкообразного вещества с т. пл. 161–162 °С (из этанола), R_f 0.85 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.1 (1H, с, 6-H); 7.38 (1H, с, 3-H); 7.4–7.65 и 8.1–8.25 (15H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 82.73; Н 4.70; N 11.79. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 82.99; Н 4.98; N 12.10.

Иодметилат 2-фенил-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3a). Смесь 0.56 г (0.0025 моль) пиразолопиримидина **2a** и 2 мл метилиодида нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 12 ч. Осадок иодметилата отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром. Получают 0.9 г (99%) светло-желтого порошкообразного вещества, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J (Гц): 2.94 (3H, с, 5- CH_3); 3.05 (3H, с, 7- CH_3); 4.30 (3H, с, N- CH_3); 7.52 (3H, м, 3 1 -, 4 1 - и 5 1 -H); 7.60 (1H, уш, 6-H); 7.85 (1H, с, 3-H); 8.13 (2H, д, д, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.9$, 2 1 - и 6 1 -H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , 75.46 МГц), δ , м. д.: 16.71 (7- CH_3); 19.60 (5- CH_3); 39.5 (N- CH_3); 90.46 (C-3); 109.24 (C-6); 126.12 (C 1 -орто); 128.33 (C 1 -мета); 129.72 (C 1 -пара); 129.79 (C 1 -ключевой); 141.71, 153.89, 156.69, 159.43 (C-2, C-3a, C-7, C-5). Найдено, %: С 49.05; Н 4.31; N 11.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\cdot\text{CH}_3\text{I}$. Вычислено, %: С 49.33; Н 4.42; N 11.51.

Иодметилат 2,5,7-трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3b). Смесь 0.7 г (0.002 моль) пиразолопиримидина (**2b**) и 3 мл иодистого метила нагревают в запаянной ампуле 20 ч. Образовавшийся осадок иодметилата отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром. Получают 0.7 г (71%) кристаллов темно-красного цвета, т. пл. 212 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 4.35 (3H, с, CH_3N); 7.29 (1H, с, 6-H); 7.53 (1H, с, 3-H); 7.5–8.37 (15H, м, Ph). Найдено, %: С 61.59; Н 4.21; N 8.48. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\cdot\text{CH}_3\text{I}$. Вычислено, %: С 61.36; Н 4.12; N 8.59.

Иодэтилат 2-фенил-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3c). Смесь 0.22 г (0.001 моль) пиразолопиримидина **2a** и 4 мл этилиодида нагревают при 90–100 °С в запаянной ампуле 40 ч. Образовавшийся осадок иодэтилата отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром. Получают 0.35 г (92%) светло-коричневых кристаллов, не плавящихся до 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J (Гц): 1.58 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.98 (3H, с, 7- CH_3); 3.03 (3H, с, 5- CH_3); 4.78 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 7.46–4.59 (3H, м, 3 1 -, 4 1 - и 5 1 -H); 7.62 (1H, с, 6-H); 7.93 (1H, с, 3-H); 8.15 (2H, д, д, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 1.6$, 2 1 - и 6 1 -H). Найдено, %: С 50.43; Н 4.51; N 10.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\cdot\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$. Вычислено, %: С 50.67; Н 4.78; N 11.08.

Взаимодействие иодметилата 5,7-диметил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3a) с метиламином. Смесь 0.37 г (0.001 моль) иодметилата **3a** и 12 мл 15% этанольного раствора метиламина нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 15 ч. При пониженном давлении удаляют растворитель, остаток промывают горячим гексаном (3 × 20 мл). Из гексанового раствора осаждаются кристаллы 3-фенил-5-метиламинопиразола **5**. Получают 0.08 г (46%), т. пл. 121–122 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.93 (3H, д, CH_3NH); 4.75–5.4 (2H, уш, NH); 5.90 (1H, с, 4-H); 7.31–7.55 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 69.09; Н 6.28; N 24.11. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.34; Н 6.40; N 24.26.

Оставшийся после отделения пиразола гексановый раствор делят на колонке (гексан–этилацетат, 4:1) и получают 0.05 г (23%) пиразолопиримидина **2a**, R_f 0.68 (бензол–ацетон, 3:1), и 0.02 г (13%) 3-амино-5-фенилпиразола **1**, R_f 0.4 (бензол–ацетон, 1:1). Последние два вещества по температуре плавления и хроматографической подвижности идентичны заводским образцам.

Взаимодействие иодметилата 2,5,7-трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3b) с метиламином. Смесь 0.2 г (0.0004 моль) иодметилата **3b** и 6 мл 15% спиртового метиламина кипятят в запаянной ампуле на водяной бане 20 ч. Растворитель в вакууме удаляют, остаток промывают горячим гексаном и делят на колонке (бензол–ацетон, 8:1). Получают 0.07 г (50%) вещества **2b**, т. пл. 161 °С, R_f 0.83 (бензол–ацетон, 3:1); 0.02 г (13%) соединения **6**, R_f 0.74, 0.01 г (14%) метиламинопиразола **5**, т. пл. 121 °С, R_f 0.12, 0.01 г (17%) аминапиразола **1**, R_f 0.4 (бензол–ацетон, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H соединения **6** (CDCl_3), δ , м. д.: 2.95 (3H, д, CH_3NH); 4.18 (1H, к, NHCH_3); 5.79 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 7.39–7.91 (16H, м, 3- и 4-H, C_6H_5); 11.33 (1H, уш, NH). Найдено, %: С 79.09; Н 5.63; N 14.67. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 79.34; Н 5.86; N 14.80.

Соединения **1**, **2b** и **5** по хроматографической подвижности и температуре плавления идентичны заводским образцам.

Работа выполнена в рамках совместного проекта при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA-US CRDF, грант АСН 006-98/АСИ-955), а также гранта 96-559 Государственного централизованного финансирования Республики Армения.

Авторы благодарят профессора Алана Р. Катрицкого (Университет Флориды, США) за поддержку и сотрудничество.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. S. Sagitullin, A. N. Kost, G. G. Danagulyan, *Tetrahedron Lett.*, 1435 (1978).
2. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 1400 (1978).
3. А. Н. Кост, Ю. В. Кожевников, М. Е. Коншин, *ХГС*, 1286 (1980).
4. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 1434 (1999).
5. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).
6. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 558 (1977).
7. Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 427 (1999).
8. И. И. Грандберг, Дин Вэй-пы, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **31**, 2311 (1961).

*Институт органической химии НАН РА,
Ереван 375094, Республика Армения
e-mail: gdanag@email.com*

Поступило в редакцию 13.12.99

^a*Центр исследования строения молекул
НАН РА,
Ереван 375014, Республика Армения*