

Г. Г. Данагулян, Г. А. Паносян^а, Л. Г. Саакян

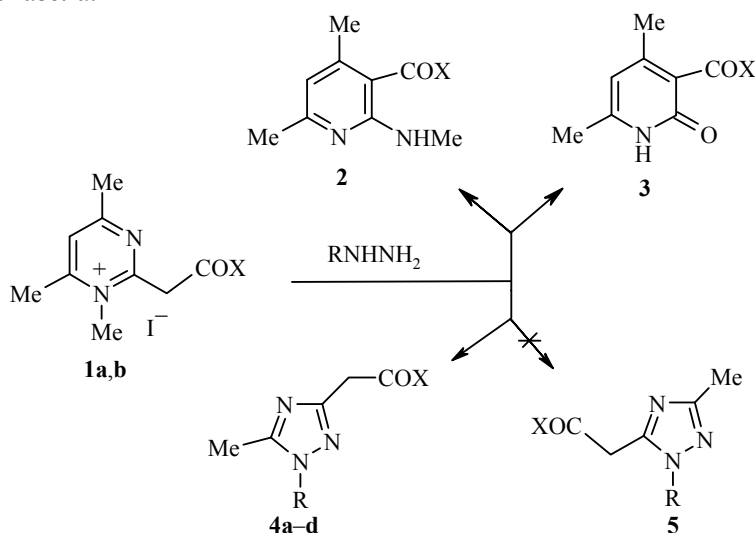
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПИРИМИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ
В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Взаимодействие иодметилатов производных пиримидинил-2-уксусной кислоты с монозамещенными гидразинами наряду с продуктами перегруппировки Коста–Сагитуллина приводит и к N-замещенным 1,2,4-триазолам. Строение триазолов доказано экспериментами спектроскопии ЯМР NOESY. На основании наблюдаемого в спектрах отклика между протонами метильной группы триазольного кольца и пространственно близким протоном заместителя в положении 1 определено строение продуктов реакций и сделан вывод о направлении первичной атаки нуклеофила в процессе рециклизации пиримидиниевых солей в 1,2,4-триазолы.

Ключевые слова: арилгидразины, пиримидиниевые соли, 1,2,4-триазол, эфир 2-метиламиноникотиновой кислоты, метод NOESY, перегруппировка, рециклизация, спектроскопия ЯМР.

Рециклизации пиримидинов в другие гетероциклы представляют обширный класс реакций, обнаруженных и исследованных в последние десятилетия [1, 2]. Среди них отдельную группу составляют превращения, сопровождающиеся сокращением числа атомов в цикле, в частности, превращения пиримидинов в производные пиразола [3, 4] и 1,2,4-триазола [5, 6].

При изучении взаимодействия иодметилатов пиримидиния **1a,b** с монозамещенными гидразинами оказалось, что превращения могут протекать как в направлении образования продуктов перегруппировки Коста–Сагитуллина (были выделены производные 2-метиламиноникотиновой кислоты **2** или пиридон **3**), так и сопровождаться образованием производных 1,2,4-триазола.



X = OEt, NH_2 ; R = Ph, *p*- $HO_2CC_6H_4$, 2-бензил-6-метилпиримид-4-ил

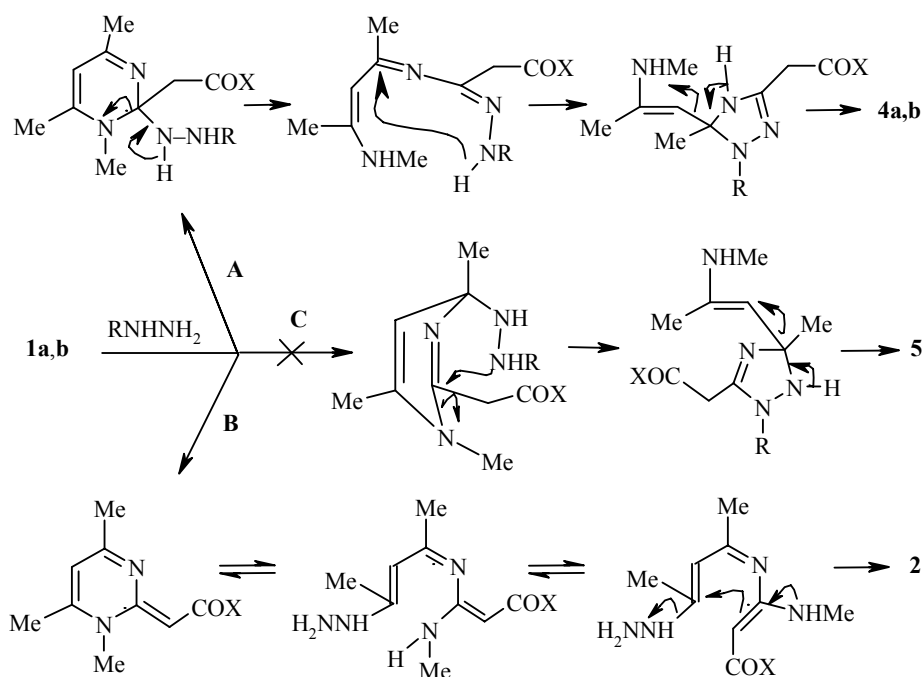
Известны только два сообщения о получении производных 1,2,4-триазола из соединений пиримидинового ряда. Было показано, что 4,6-дихлор(диэтокси-, диметилтио- и дигидразино)пиримидины в реакции с гидратом гидразина превращаются в 3-метил-1,2,4-триазол с выходом 30–60% [3], тогда как соответствующие 4-замещенные и 2,4-дизамещенные производные пиримидина в основном перегруппировываются в 3-аминопиразол, а 3-метил-1,2,4-триазол получается с выходом лишь 3–5% [4].

В нашем случае спектры ЯМР ^1H и ^{13}C выделенных соединений, также как и пики молекулярных ионов и характер распада в масс-спектрах всех соединений свидетельствуют об образовании производных триазола, содержащих в своем составе метильную группу, фрагмент производного уксусной кислоты и ароматический либо гетарильный заместитель у атома азота. Тем не менее, отмеченные методы не дают однозначного ответа о структуре полученных соединений, поскольку рециклизации пиримидинов **1a** и **1b** в производные 1,2,4-триазола могут протекать двумя путями: в зависимости от направления первоначальной атаки нуклеофила (соответственно по положениям 2 или 4 гетероцикла) продуктами реакции могут быть либо соединения **4**, либо **5**.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР и подтверждение строения полученных соединений нами сделаны на основании данных NOESY спектроскопии ЯМР. В спектрах всех веществ наблюдается отклик между протонами метильной группы триазольного кольца и пространственно близким протоном заместителя в положении 1. Так, если заместителем в положении 1 триазольного кольца является фенильная группа (соединение **4a**) или его *para*-замещенный аналог (соединение **4b**), то кросс-пик наблюдается между сигналами метильной группы и *ortho*-протонами бензольного кольца, что однозначно свидетельствует о нахождении метильной группы в положении 5, т. е. соседнем положении с замещенным атомом $\text{N}_{(1)}$ триазола. Аналогично, в спектрах продуктов взаимодействия солей **1a, b** с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином (соединения **4c** и **4d**) наблюдается отчетливый кросс-пик между протонами метильной группы триазольного кольца и протоном Н-5 пиримидинового фрагмента. Ни в одном спектре мы не наблюдали взаимодействия между протонами заместителя у атома $\text{N}_{(1)}$ и метиленовой группы фрагмента уксусной кислоты, что могло бы свидетельствовать об образовании соединения **5**.

Образование триазолов **4** и отсутствие изомерных соединений **5** свидетельствует, по нашему мнению, о направлении первичной атаки нуклеофила по положению 2, а не 4 соли, что могло бы привести к изомерным продуктам рециклизации.

Важным результатом представляемых исследований является и то, что нами впервые зарегистрирована перегруппировка Коста–Сагитуллина (рециклизация 1,2-диалкилпиримидиновых солей в производные пиридина **2** и **3**), протекающая под действием 1,2-динуклеофилов, коими являются производные гидразина. Правда, в этом случае нам не удалось зафиксировать образования продукта перегруппировки с включением фрагмента нуклеофила в положение 2 образующегося пиридинового кольца, как это



наблюдалось при действии других нуклеофильных агентов [7, 8]. Фактически здесь роль нуклеофила ограничилась раскрытием пиридинового кольца – т. е. иницированием изомеризационной рециклизации в производные пиридина. Отметим, что в ряде примеров нами были выделены также продукты N-деметилирования исходных солей.

По-видимому, первоначальная атака – атака нуклеофила, может идти как по положению 2 пиридина, что за счет последующего участия второго атома азота гидразина и его вовлечения в процесс гетероциклизации приводит к замыканию 1,2,4-триазольного кольца (путь А), так и за счет атаки нуклеофила по положению 6, что ведет процесс по пути изомеризационной рециклизации в производные пиридина (путь В). Путь С – атака по положению 4 и превращение в изомерные триазолы 5 не реализуется.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (300 и 75 МГц соответственно) получены на приборе Varian Mercury-300 в Центре исследования строения молекул НАН Армении (программа US CRDF RESC 17-5), внутренний стандарт ТМС. Температура образцов 303 К.

Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре (HP 6890 Series Gas Chromatograph, HP 5973 Mass selective Detector), полученном по гранту AR1-991 US CRDF, а также на спектрометре МК-1321 с прямым вводом образца в источник ионов и энергией ионизации 70 эВ.

ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 3:1, проявление парами иода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление осуществлялось колоночной хроматографией на силикагеле (L 5/40 Мк).

Взаимодействие иодида 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилпиримидиния (1a) с фенилгидразином. К спиртовому раствору 0.67 г (2 ммоль) иодида **1a** в 5 мл абсолютного этанола добавляют спиртовой раствор фенилгидразина, приготовленный нейтрализацией 0.72 г (5 ммоль) солянокислого фенилгидразина спиртовым раствором этилата натрия (0.1 г натрия в 5 мл абсолютного этанола). Реакционную смесь кипятят 4 ч, растворитель удаляют, остаток последовательно обрабатывают горячим гексаном и бензолом. При охлаждении бензольного раствора выпадает 0.1 г гидроиодида фенилгидразина, т. пл. 285–286 °С. Гексановый и бензольный растворы объединяют и отгоняют досуха, остаток делят на колонке с силикагелем, в системе бензол–ацетон, 4:1. Получают 0.2 г (41%) 5-метил-1-фенил-3-(этоксикарбонил)метил-1,2,4-триазола (**4a**), масло, R_f 0.33 (бензол–ацетон, 3 : 1). Выделено также 30 мг (8%) пиридона **3**. Спектр ЯМР ^1H соединения **4a** (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.49 (3H, с, CH_3); 3.75 (2H, с, COCH_2); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 7.36–7.49 (5H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **4a**, δ , м. д.: 13.2 (CH_3); 14.2 (CH_3); 34.5 (CH_2); 61.2 (OCH_2); 124.6 и 129.4 (*o*- и *m*- C_6H_5); 128.7 (*p*- C_6H_5); 137.5 (*ipso*- C_6H_5); 152.6 (C=N); 157.1 (C=N); 169.2 (CO). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 $[\text{M}+1]^+$ (12), 245 $[\text{M}]^+$ (90), 204 $[\text{M}-(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ (52.4), 174 $[\text{M}+1-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (11.7), 173 $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (90.5), 172 $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ (74.7), 132 $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (12), 131 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ (39), 103 (51), 92 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3]$ (17), 91 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]$ (100), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]$ (42.8), 64 (26). Найдено, %: C 63.51; H 6.41; N 17.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.66; H 6.16; N 17.13.

Взаимодействие иодида 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилпиримидиния (1a) с пара-гидразинобензойной кислотой. Смесь 1 г (3 ммоль) иодида **1a** и 0.91 г (6 ммоль) *n*-гидразинобензойной кислоты в 15 мл абсолютного этанола нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 15 ч. Отгоняют спирт, остаток обрабатывают горячим бензолом. Выпавшие при охлаждении бензольного раствора кристаллы фильтруют, промывают гексаном и сушат. Получают 0.25 г (29%) 1-(*n*-оксикарбонилфенил)-3-(этоксикарбонил)метил-5-метил-1,2,4-триазола (**4b**), т. пл. 196–197 °С, R_f 0.51 (бензол–ацетон, 2 : 1). Остаток бензольного раствора делят препаративно в системе бензол–ацетон, 8 : 1, и выделяют 0.2 г (36%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонилпиридоина-2 (**3**) и 0.2 г (34%) 4,6-диметил-2-этоксикарбонил-метилпиримидина, идентичных заводским образцам. Спектр ЯМР ^1H соединения **4b** ($\text{DMSO}-d_6-\text{CCl}_4$, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3); 3.70 (2H, с, CH_2); 4.14 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 7.70 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 $_{\text{Ar}}$); 8.10 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 $_{\text{Ar}}$); 13.0 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **4b**, δ , м. д.: 13.0 (CH_3); 13.8 (CH_3); 33.8 (CH_2); 60.1 (OCH_2); 123.1 и 130.3 (2,3,5,6- C_{Ar}); 130.5 (4- C_{Ar}); 140.2 (1- C_{Ar}); 152.3 (C=N); 156.8 (C=N); 166.1 (CO); 168.1 (CO). Найдено, %: C 57.80; H 5.01; N 14.31. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.13; H 5.23; N 14.53.

Взаимодействие иодида 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилпиримидиния (1a) с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином. Смесь 0.34 г (1 ммоль) иодида **1a** и 0.42 г (2 ммоль) 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина в 7 мл абсолютного этанола нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 20 ч. Отгоняют спирт, остаток последовательно промывают горячими гексаном, бензолом и ацетоном. Из бензольного раствора получают 150 мг (43%) 1-(2-бензил-4-метилпиримидинил)-6)-5-метил-3-(этоксикарбонил)метил-1,2,4-триазол (**4c**), т. пл. 85–86 °С, R_f 0.72 (бензол–ацетон, 5 : 1). Выпавшие при охлаждении ацетонового раствора кристаллы фильтруют и получают 150 мг гидроиодида исходного гидразинопиримидина, т. пл. 275–277 °С. Из гексанового раствора выделяют 20 мг (10%) этилового эфира 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты, который по ТСХ и спектру ЯМР ^1H соответствует заводскому образцу. Спектр ЯМР ^1H соединения **4c** ($\text{DMSO}-d_6-\text{CCl}_4$, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 3.63 (2H, с, CH_2); 4.14 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.18 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.14–7.32 (5H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, с, H-5 $_{\text{Pyr}}$). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (24.9), 351 $[\text{M}]^+$ (100), 350 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (23.2), 278 $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ (16.7), 277 $[\text{M}-\text{H}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ (14.8), 238 $[\text{M}-\text{CO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (17.2), 237 $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (25.5), 197 $[\text{M}-\text{CO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (35.1), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]$ (38.7). Найдено, %: C 65.21; H 5.80; N 19.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.94; H 6.02; N 19.93.

Взаимодействие иодида 1,4,6-триметил-2-(карбамоил)метилпиримидиния (1b) с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином. Смесь 0.31 г (1 ммоль) иодида **1b** и 0.42 г (2 ммоль) 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина в 7 мл абсолютного этанола нагревают в запаянной ампуле на водяной бане 25 ч. Осадок отфильтровывают. При охлаждении

спиртового раствора выпадает 0.1 г (31%) 1-(2-бензил-4-метилпиримидинил-6)-3-(карбамоил)метил-5-метил-1,2,4-триазола (**4d**), т. пл. 171–172 °С, R_f 0.44 (ацетон). Из фильтрата препаративным делением на колонке с силикагелем выделяют 0.1 г (55%) 4,6-диметил-2-(карбамоил)метилпиримидина, идентичного по ТСХ заведомому образцу. Спектр ЯМР ^1H соединения **4d** (CDCl_3), δ , м. д.: 2.60 (3H, с, CH_3); 2.70 (3H, с, CH_3); 3.72 (2H, с, CH_2); 4.28 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.65 (1H, уш. с, NH_2); 6.95 (1H, уш. с, NH_2); 7.22–7.37 (5H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, с, H-5 $_{\text{pyr}}$). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **4d**, δ , м. д.: 16.6 (CH_3); 23.5 (CH_3); 35.7 (CH_2); 44.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 108.2 (5- C_{pyr}); 127.3 ($p\text{-C}_6\text{H}_5$); 128.9 и 129.8 (o - и $m\text{-C}_6\text{H}_5$); 136.8 ($ipso\text{-C}$); 156.8, 157.8, 158.6, 169.0, 169.1 и 169.4 ($\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (23), 322 $[\text{M}]^+$ (95), 321 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (13.5), 280 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (22), 279 $[\text{M}-\text{H}-\text{CONH}_2]^+$ (100), 278 $[\text{M}-\text{CONH}_2]$ (14), 238 $[\text{M}-\text{HNCO}-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (19), 237 $[\text{M}-\text{CONH}_2-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (15), 197 $[\text{M}-\text{HNCO}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (21), 184 (14), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]$ (67). Найдено, %: С 63.61; Н 5.38; N 25.78. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.34; Н 5.63; N 26.07.

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

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA–US CRDF, грант NCH 090-02/12040), а также в рамках научных тем 0471 и 0543 Министерства науки и образования Республики Армения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. Brown, *Mechanisms of Molecular Migrations*, J. Wiley, New York, 1968, vol. 1, p. 209.
2. H. C. Van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Acad. Press, London, New York, 1973, vol. 1, 2.
3. H. C. Van der Plas, H. Jongejan, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4385 (1967).
4. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *XTC*, 1400 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 1139 (1978)].
5. H. C. Van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **89**, 680 (1970).
6. H. C. Van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **91**, 336 (1972).
7. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419 (2000).
8. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *XTC*, 395 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 320 (2004)].

Институт органической химии
НАН Республики Армения, Ереван 375091
e-mail: gdanag@email.com

Поступило 17.03.2006

^aЦентр исследования строения молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014