

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

СИНТЕЗ АННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМ
С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА
НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ
2-БЕНЗИЛ-4-ГИДРАЗИНОПИРИМИДИНОВ

Конденсацией замещенных 2-бензил-4-гидразинопиримидинов с фенилпировиноградной кислотой получены соответствующие гидразоны, которые реакцией с хлорокисью фосфора циклизованы в производные пиримидо [6,1-с] [1,2,4] триазина. Реакцией с POCl₃ замещенные 2-бензилпиримидинилгидразиды некоторых карбоновых кислот превращены в 1,2,4-триазоло [4,3-с] пиримидины. Взаимодействием с этилатом натрия 7-бензил-5-метил-1-фенил-1,2,4-триазоло [2,3-с] пиримидин перегруппирован в 7-бензил-5-метил-2-фенил-1,2,4-триазоло [2,3-с] пиримидин.

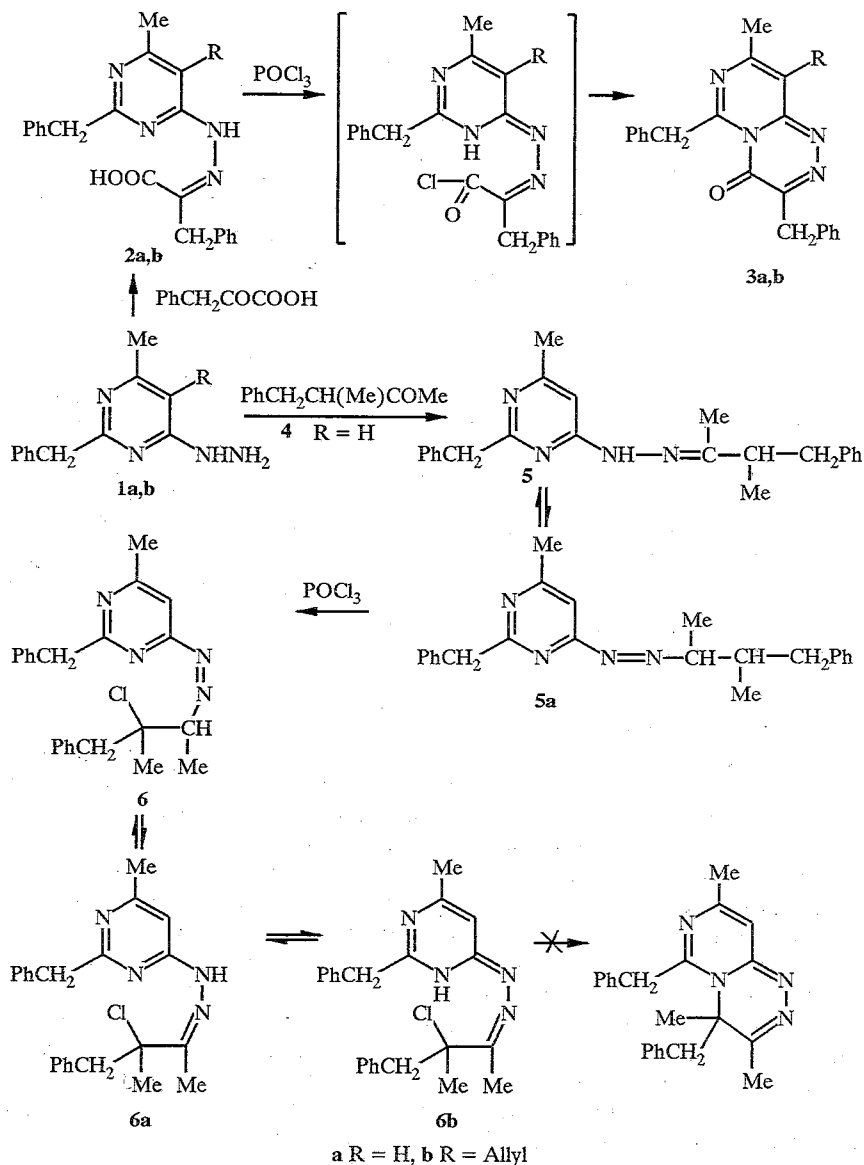
Ключевые слова: гидразиды, гидразон, перегруппировка Димрота, пиримидин, пиримидо [6,1-с] [1,2,4] триазин, 1,2,4-триазоло [2,3-с] пиримидин, 1,2,4-триазоло [4,3-с] пиримидин.

Вещества, включающие конденсированные пиримидиновые системы и узловой атом азота, представляют интерес как потенциальные анальгетики [1, 2], бронхолитики и дыхательные стимуляторы [3]; противоопухолевые препараты [4, 5]. С другой стороны, наличие в молекуле мостикового атома азота оказывает существенное влияние на реакционную способность таких систем [6, 7] и вызывает интерес к изучению их химических свойств.

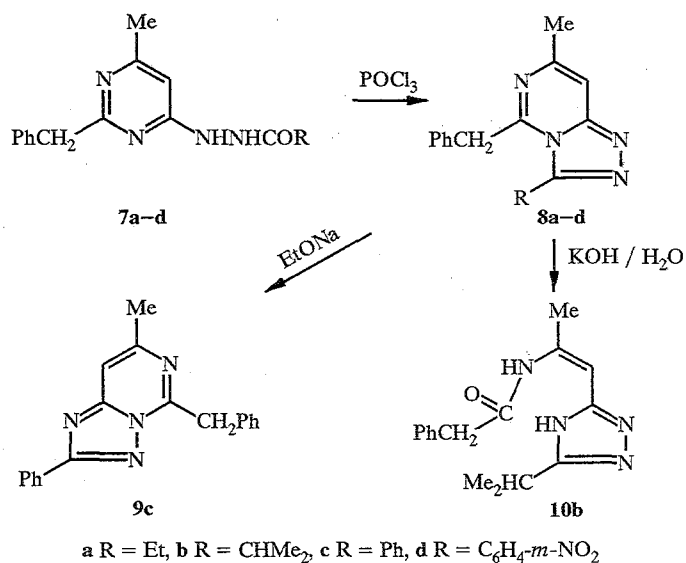
Высокая биологическая активность характерна также для производных 2-бензилпиримидина [8, 9]. Нами синтезирован ряд гидразидов и гидразонов замещенных бензилпиримидинов, проявивших мембраноальтерирующую, холинолитическую и гистаминоблокирующую активность [10], а также показано, что для некоторых гидразонов характерно гербицидное и фунгицидное действие, в частности в подавлении роста *Botrytis cinerea*.

Продолжая исследование аннелированных пиримидиновых систем [11—13], мы предприняли работы по синтезу ряда новых триазоло [4,3-с] пиримидинов и пиримидо [6,1-с] [1,2,4] триазинов, содержащих в пиримидиновом кольце бензильный фрагмент. Конденсацией замещенных 2-бензил-4-гидразинопиримидинов 1a,b с фенилпировиноградной кислотой, а также гидразинопиримидина 1a с кетоном 4 синтезированы соответствующие гидразоны. Кипячением гидразонов 2a,b с хлорокисью фосфора проведена их циклизация в производные пиримидо [6,1-с] [1,2,4] триазина 3a,b; в ледяной уксусной кислоте циклизация не осуществилась.

Кипячение гидразона 5 с хлорокисью фосфора дало хлорпроизводное, но не привело к ожидаемому замыканию триазинового кольца, что, по-видимому, объясняется нахождением полученного соединения в основном в диазоформе 6 и отсутствием (или невысоким содержанием) таутомерных форм 6a и 6b. Сказанное подтверждает спектр ЯМР ¹H, в котором отмечены квартет метинового протона (2.65 м. д.), дуплет протонов метильной группы (1.05 м. д.) и синглеты метиленового и метильного фрагментов боковой цепи.



Реакцией пиридинилгидразидов карбоновых кислот с хлорокисью фосфора получены 1-замещенные 5-метил-7-бензил-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидины 8a—d. Кипячением 1-фенилпроизводного 8с с этилатом натрия осуществлена его перегруппировка в 7-бензил-5-метил-2-фенил-1,2,4-триазоло[2,3-с]пиридин 9с, протекающая по типу перегруппировки Димрота. Как уже сообщалось [13], попытка аналогичной изомеризации 1-изопропилпроизводного 8b привела к деструктивной гидратации молекулы и выделению промежуточного аддукта 10b (таблица).



Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °C | R _f (бензол—ацетон, 3 : 1) | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|------------|---|-------------|
| | | C | H | N | | | |
| 1b | C ₁₅ H ₁₈ N ₄ | 70.71 | 6.98 | 22.17 | 131—132 | 0.64* | 92 |
| | | 70.84 | 7.13 | 22.03 | | | |
| 2a | C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ | 69.71 | 5.41 | 15.89 | 258—259 | | 90 |
| | | 69.98 | 5.59 | 15.55 | | | |
| 2b | C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 71.69 | 6.30 | 13.81 | 219—220 | | 60 |
| | | 71.98 | 6.04 | 13.99 | | | |
| 3a | C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O | 73.53 | 5.09 | 16.23 | 108—110 | 0.35 | 46 |
| | | 73.67 | 5.30 | 16.36 | | | |
| 3b | C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O | 75.19 | 5.98 | 14.51 | 95—96 | 0.57 | 40 |
| | | 75.37 | 5.80 | 14.65 | | | |
| 5 | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ | 77.20 | 7.08 | 15.47 | | 0.62 | 90 |
| | | 77.06 | 7.31 | 15.63 | | | |
| 6 | C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ | 70.09 | 6.25 | 14.14 | 180 | 0.42 | 25 |
| | | 70.31 | 6.41 | 14.26 | | | |
| 8a | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ | 71.28 | 6.25 | 22.08 | 78—80 | 0.87 | 51 |
| | | 71.40 | 6.39 | 22.20 | | | |
| 8b | C ₁₆ H ₁₈ N ₄ | 71.93 | 6.04 | 21.17 | 77—78 | 0.56 | 63 |
| | | 72.15 | 6.18 | 21.04 | | | |
| 8c | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ | 75.69 | 5.29 | 18.89 | 130—131 | 0.73 | 50 |
| | | 75.98 | 5.37 | 18.65 | | | |
| 8d | C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂ | 65.81 | 4.21 | 20.04 | 115—117 | 0.35 | 58 |
| | | 66.08 | 4.38 | 20.28 | | | |
| 9c | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ | 75.71 | 5.41 | 18.91 | 76—77 | 0.56 | 80 |
| | | 75.98 | 5.37 | 18.65 | | | |

* Бензол—ацетон, 1 : 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300 в рамках программы US CRDF RESC 17-5. При отнесении сигналов спектров применялась методика двойного резонанса. Для ТСХ использованы пластинки Silufol UV-254, проявление парамаи иода.

5-Аллил-2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидин (1b). Смесь 51.7 г (0.2 моль) 5-аллил-2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина и 18.5 г (0.31 моль) 85% гидрата гидразина в 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Отгоняют досуха при пониженном давлении, охлаждают, остаток промывают водой, гексаном и отфильтровывают. Перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.33 (3H, с, 4- CH_3); 3.25 (2H, д, $J = 5.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 3.93 (2H, с, CH_2Ph); 5.01 (1H, д, $J = 10.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.04 (1H, д, $J = 16.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.83 (1H, д. д. т, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 16.8$ Гц, CH=CH_2); 7.23—7.40 (5H, м, Ph); 12.4 м. д. (1H, уш. с, NH).

Методика получения 2-бензил-6-метилпиримидинил-4-гидразонов α -кетокислот (2a,b). Кипятят 4—5 ч в 25 мл этанола 5 ммоль гидразинопиримидина 1 и 5 ммоль фенилпировиноградной кислоты [14], охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 2 мл холодного этанола и сушат. Спектр ЯМР ^1H . Соединение 2a (DMCO-d_6): 2.38 (3H, с, 4- CH_3); 3.78 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 3.98 (2H, с, 2- CH_2Ph); 6.91 (1H, с, 5-H); 7.1—7.29 (11H, м, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ и NH); 12.3 м. д. (1H, уш. с, COOH). Соединение 2b (DMCO-d_6): 2.4 (3H, с, 4- CH_3); 3.37 (2H, д, $J = 5.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 3.84 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 4.05 (2H, с, 2- CH_2Ph); 5.01 (1H, д, $J = 15.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.04 (1H, д, $J = 9.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.84 (1H, д. д. т, $J_1 = 15.8$, $J_2 = 9.5$, $J_3 = 5.7$ Гц, CH=CH_2); 7.08—7.38 (10H, м, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 13.5 м. д. (1H, уш. с, COOH).

9-Аллил-6-бензил-8-метил-4-Н-пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-4-он (3b). Смесь 0.8 г (2 ммоль) 5-аллил-2-бензил-6-метилпиримидинил-4-гидразона фенилпировиноградной кислоты 2b и 10 мл хлорокси фосфора оставляют при комнатной температуре на 15—20 ч. На следующий день реакционную смесь осторожно выливают на 50 г измельченного льда, нейтрализуют раствором едкого кали, экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. Далее растворитель отгоняют, остаток охлаждают, приливают гексан, выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.51 (3H, с, 4- CH_3); 3.6 (2H, д, $J = 5.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 4.18 (2H, с, 3- CH_2Ph); 4.35 (2H, с, 6- CH_2Ph); 5.04 (1H, д, $J = 9.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.05 (1H, д, $J = 18.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{=CH}$); 5.88 (1H, д. д. т, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 18.0$ Гц, CH=CH_2); 7.05—7.37 м. д. (10H, м, Ph₂).

6-Бензил-8-метил-4-Н-пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-4-он (3a). Соединение 3a получают кипячением 0.75 г (2 ммоль) гидразона 2a в 10 мл хлорокси фосфора в течение 10 ч. Обрабатывают аналогично предыдущему. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.51 (3H, с, 4- CH_3); 4.18 (2H, с, CH_2); 4.38 (2H, с, CH_2); 6.83 (1H, с, 5-H); 7.21—7.37 м. д. (10H, м, Ph₂).

2-Бензил-6-метилпиримидинил-4-гидразон 3-метил-4-фенилбутан-2-она (5). Смесь 1.1 г (5 ммоль) гидразинопиримидина 1a и 0.8 г (5 ммоль) 3-метил-4-фенилбутан-2-она 4 [15] кипятят в 10 мл этанола 10 ч, досуха отгоняют спирт, образующееся вязкое вещество промывают гексаном. Получают 1.65 г (90%) соединения 5. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.08 (3H, д, $J = 6.1$ Гц, CH_3CH); 1.11 (3H, д, $J = 6.5$ Гц, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{Ph}$); 2.08 (3H, с, 4- CH_3); 2.5—2.8 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.75 (2H, д, $J = 5.8$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.95 (1H, д. к, $J = 6.1$, $J = 3.1$ Гц, CHCH_3); 4.11 (2H, с, 2- CH_2Ph); 6.84 (1H, с, 5-H); 7.13—7.35 м. д. (10H, м, Ph₂).

2-Бензил-4-метил-6-[(3'-метил-4'-фенил-3'-хлорбутан-2')азо]пиримидин (6). Смесь 0.8 г (2.2 ммоль) гидразона 5 и 7 мл POCl_3 нагревают на водяной бане 5 ч. Охлаждают, добавляют 20 г мелкоколотого льда, нейтрализуют раствором едкого натра, экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. После удаления растворителя к остатку приливают гексан, отфильтровывают выпавшие кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 1.05 (3H, д, $J = 6.0$ Гц, CH_3CH); 1.25 (3H, с, CH_3CCl); 2.45 (3H, с, 4- CH_3); 2.53 (2H, с, CH_2CCl); 2.65 (1H, к, $J = 6.0$ Гц, CHCH_3); 4.08 (2H, с, 2- CH_2Ph); 6.58 (1H, с, 5-H); 7.21—7.39 м. д. (10H, м, Ph₂).

1-Замещенные 5-метил-7-бензил-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидины (8a—e). Смесь 2.5 ммоль 2-бензил-6-метилпиримидинил-4-гидразида карбоновой кислоты 7 [10] и 15 мл хлорокси фосфора кипятят 8—10 ч с обратным холодильником, отгоняют избыток POCl_3 , к остатку добавляют мелкоколотый лед и нейтрализуют раствором едкого кали. Выпавшие кристаллы 8c и 8d отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола (8c) или кипятят с углем в этаноле (8d). Соединения 8a и 8b после нейтрализации выделяют экстракцией хлороформом, сушат сульфатом магния, отгоняют растворитель, к остатку добавляют гексан. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из гексана. Спектр ЯМР ^1H . Соединение 8a (CDCl_3): 1.51 (3H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_2CH_3); 2.50 (3H, с, 5- CH_3); 3.33 (2H, к, $J = 6.7$ Гц, CH_2CH_3);

4,5 (2H, с, CH₂Ph); 7.31—7.50 м. д. (6H, м, Ph и 4-H). Соединение 8b (CDCl₃): 1.45 (6H, д, J = 6.4 Гц, Me₂CH); 2.55 (3H, с, 5-CH₃); 3.25 (1H, м, J = 6.4 Гц, CHMe₂); 4.6 (2H, с, CH₂Ph); 7.28—7.55 м. д. (6H, м, Ph и 4-H). Соединение 8c (CDCl₃): 2.59 (3H, с, 5-CH₃); 4.71 (2H, с, CH₂); 7.3—7.6 и 8.33 м. д. (11H, м, Ph, PhCH₂ и 4-H). Соединение 8d (DMCO-d₆): 2.28 (3H, с, 5-CH₃); 3.93 (2H, с, CH₂Ph); 7.1—7.35 (5H, м, Ph); 7.18 (1H, с, 4-H); 7.78 (1H, т, J = 5.7 Гц, 5'-H); 8.38 (2H, д, д, J = 5.7 Гц, 4'-H и 6'-H); 8.8 м. д. (1H, с, 2'-H).

7-Бензил-5-метил-2-фенил-1,2,4-триазоло[2,3-с]пиримидин (9с). В спиртовом растворе этилата натрия (0.02 г натрия в 3 мл абсолютного этанола) кипятят в течение 3 ч 0.2 г (1 ммоль) соединения 8с, нейтрализуют эфирным раствором хлористого водорода, фильтруют, отгоняют досуха, к остатку добавляют 5 мл гексана. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана. Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂): 2.38 (3H, с, 5-CH₃); 3.72 (2H, с, CH₂Ph); 7.23 (1H, с, 4-H); 7.2—7.55 м. д. (10H, м, Ph и CH₂Ph).

Работа выполнена в рамках научной темы (грант 96-559), субсидируемой из источников государственного централизованного финансирования Республики Армения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. G. W. Spickett, S. H. B. Wright, GB Pat. 1070243; *Chem. Abstr.*, 67, 100157 (1967).
2. G. W. Miller, F. L. Rose, GB Pat. 897870; *Chem. Abstr.*, 58, 10211 (1963).
3. G. W. Miller, F. L. Rose, GB Pat. 898408; *Chem. Abstr.*, 57, 11209 (1962).
4. Y. Makisumi, H. Kano, S. Takahashi, Japan Pat. 9499 (¹62); *Chem. Abstr.*, 59, 5178 (1963).
5. Y. Makisumi, H. Kano, S. Takahashi, Japan Pat. 9498 (¹62); *Chem. Abstr.*, 59, 5178 (1963).
6. R. G. W. Spickett, S. H. B. Wright, *J. Chem. Soc. (C)*, 498 (1967).
7. В. Л. Русинов, Т. Л. Пиличева, А. А. Тумашов, Л. Г. Егорова, О. Н. Чупахин, *ХГС*, № 2, 235 (1994).
8. J. Mateu, GB Pat. 1143167; *Chem. Abstr.*, 70, 106552 (1969).
9. D. J. Brown, V. J. Cronin, S. V. Lap, G. Nardo, *Austral. J. Chem.*, 38, N 5, 825 (1985).
10. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, П. Б. Терентьев, М. Г. Залинян, *Арм. хим. журн.*, 44, № 7—8, 448 (1991).
11. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, М. Г. Залинян, *ХГС*, № 2, 225 (1992).
12. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, Г. А. Булахов, П. Б. Терентьев, М. Г. Залинян, *ХГС*, № 11, 1545 (1993).
13. Г. Г. Данагулян, *ХГС*, № 3, 427 (1999).
14. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, М. Г. Залинян, А. с. СССР 1761743; *Б. И.*, № 34, 105 (1992).
15. М. Г. Залинян, Г. Г. Данагулян, В. И. Давтян, О. И. Евдокимова, А. с. СССР 1174427; *Б. И.*, № 31, 99 (1985).

Ереванский институт народного хозяйства,
Ереван 375025, Республика Армения
e-mail: ysine@ysine.am

Поступило в редакцию 21.09.99

^aЦентр исследования строения молекул НАН
РА, Ереван 375014, Республика Армения