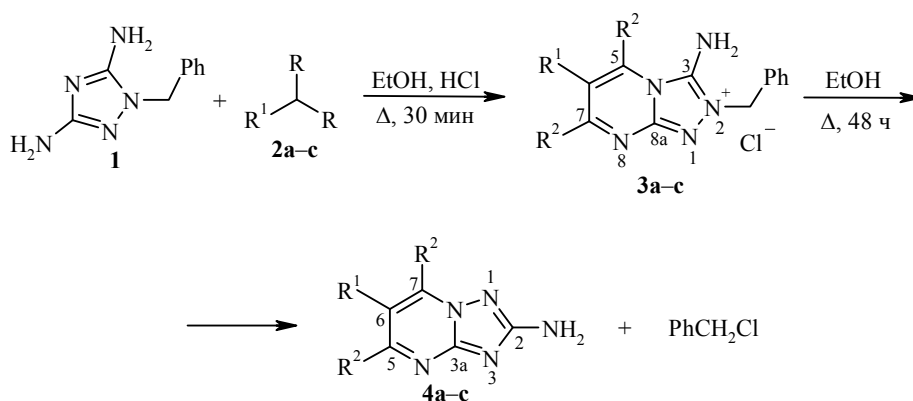


СИНТЕЗ И ПЕРЕГРУППИРОВКА СОЛЕЙ 3-АМИНО-2-БЕНЗИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ПИРИМИДИНИЯ

Ключевые слова: [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, дебензилирование, перегруппировка Димрота.

Ранее было показано, что взаимодействие перхлората 1-фенил[1,2,4]-триазол-3,5-диамина с 1,3-дикетонами или 1,1,3,3-тетраэтоксипропаном приводит к образованию перхлоратов 2-амино-1-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидиния [1]. По мнению авторов [1], эти соединения являются продуктами перегруппировки Димрота первоначально образующихся [4,3-*a*]-изомеров, выделить которые не удалось.

Нами установлено, что при непродолжительном нагревании 1-бензил[1,2,4]триазол-3,5-диамина (**1**) с 1,3-дикетонами **2a,b** или 1,1,3,3-тетраметоксипропаном (**2c**) в этаноле в присутствии HCl образуются хлориды 2-*R*-3-амино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидиния **3a–c**, т. е. конденсация протекает аналогично реакции 1-замещённых [1,2,4]триазол-3,5-диаминов с β-кетоксидами [2].



2 a,b R = Ac, **c** R = CH(OMe)₂; **2–4 a,c** R¹ = H; **b** R¹ = Cl; **3, 4 a,b** R² = Me, **c** R² = H

Строение соединений **3a–c** подтверждено спектральными методами, включая спектры NOESY соединений **3a,c**, в которых наблюдаются корреляционные пики протонов аминогруппы с сигналами протонов как группы CH₂Ph, так и заместителя в положении 5. Значения химических сдвигов атомов C-3 и C-8a соединений **3a–c** (отнесение сигналов выполнено с помощью спектров HSQC и HMBC) близки аналогичным сигналам в спектрах мезоионных 2-*R*-3-амино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-онов [2, 3].

При длительном кипячении растворов солей **3a–c** в этаноле образуются 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **4a–c**. Таким образом, в отличие от мезоионных триазолопиримидин-5-онов, которые перегруппировываются в 1-*R*-3-амино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-оны [2], соединения **3a–c** претерпевают перегруппировку Димрота с отщеплением бензильной группы в мягких условиях. С помощью газовой хромато-масс-спектрометрии установлено, что бензильная группа отщепляется в форме бензилхлорида, который постепенно подвергается сольволизу.

Свойства соединений **4a–c** идентичны описанным в литературе [4–6], их строение также подтверждено встречным синтезом из [1,2,4]триазол-3,5-диамина и соединений **2a–c** по известной методике [4].

Представленные результаты и данные опубликованных работ показывают, что первичная направленность циклоконденсации 1-замещённых [1,2,4]триазол-3,5-диаминов с различными 1,3-дикарбонильными соединениями, по-видимому, одинакова – образуются 2-замещённые 3-амино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины. Однако направленность последующих рециклизаций этих соединений существенно зависит от особенностей их строения.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance 600 (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) зарегистрированы на спектрометре Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в ионный источник излучения. Газовую хромато-масс-спектрометрию осуществляли на газовом хроматографе Agilent 7890A, снабжённом масс-селективным детектором Agilent 5975C (ЭУ, 70 эВ) и капиллярной колонкой HP-5MS. Элементный анализ проведён на анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены в запаянных капиллярах на приборе ПТП.

Получение соединений 3а–с (общая методика). К раствору 539 мг (2.85 ммоль) соединения **1** и 3.71 ммоль соединения **2а–с** в 2 мл EtOH прибавляют 390 мг (3.71 ммоль) 36% HCl в 1 мл EtOH, полученную смесь кипятят в течение 30 мин, затем охлаждают до 0–5 °С, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из MeCN.

Хлорид 3-амино-2-бензил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-2-ия (3а). Выход 297 мг (36%), бесцветные призмы, т. пл. 215–217 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 (3H, с, CH₃); 2.83 (3H, с, CH₃); 5.64 (2H, с, CH₂); 6.82 (1H, с, H-6); 7.34–7.45 (5H, м, H Ph); 8.82 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.2 (5-CH₃); 25.0 (7-CH₃); 51.1 (CH₂); 111.8 (C-6); 128.2, 128.4, 128.6, 134.4 (C Ph); 144.3 (C-3); 146.2 (C-5); 147.9 (C-8a); 169.9 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 [M–Cl]⁺ (6), 253 [M–HCl]⁺ (36), 162 (11), 107 (100), 91 (58), 67 (55), 65 (32), 36 (30). Найдено, %: C 58.31; H 5.41; N 23.89. C₁₄H₁₆ClN₅. Вычислено, %: C 58.03; H 5.57; N 24.17.

Хлорид 3-амино-2-бензил-5,7-диметил-6-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-2-ия (3б). Выход 286 мг (31%), бесцветные призмы, т. пл. 211–214 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.56 (3H, с, CH₃); 2.99 (3H, с, CH₃); 5.74 (2H, с, CH₂); 7.32–7.47 (5H, м, H Ph); 9.24 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.9 (5-CH₃); 24.8 (7-CH₃); 51.3 (CH₂); 118.2 (C-6); 128.2, 128.3, 128.5, 134.0 (C Ph); 143.2 (C-5); 144.4 (C-3); 145.5 (C-8a); 166.9 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [M–Cl]⁺ (6), 287 [M–HCl]⁺ (18), 141 (50), 91 (100), 67 (40), 36 (30). Найдено, %: C 52.08; H 4.53; N 21.47. C₁₄H₁₅Cl₂N₅. Вычислено, %: C 51.86; H 4.66; N 21.60.

Хлорид 3-амино-2-бензил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-2-ия (3с). Выход 330 мг (44%), бесцветные призмы, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.59 (2H, с, CH₂); 7.14–7.16 (1H, м, H-6); 7.33–7.46 (5H, м, H Ph); 8.78–8.79 (1H, м, H-7); 9.28–9.29 (1H, м, H-5); 10.03 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 51.2 (CH₂); 110.2 (C-6); 128.2, 128.3, 128.5 (C Ph); 133.7 (C-5); 134.0 (C Ph); 143.7 (C-3); 146.4 (C-8a); 160.4 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 226 [M–Cl]⁺ (1), 225 [M–HCl]⁺ (20), 91 (100), 79 (38), 65 (37), 53 (28), 36 (23). Найдено, %: C 55.32; H 4.53; N 26.49. C₁₂H₁₂ClN₅. Вычислено, %: C 55.07; H 4.62; N 26.76.

Получение соединений 4а–с (общая методика). Раствор 1.15 ммоль соединения **3а–с** в 3 мл EtOH кипятят в течение 48 ч, затем охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-амин (4а). Выход 244 мг (84%), т. пл. 354–357 °С (ДМФА–EtOH) (т. пл. 355–357 °С [4]). Вещество не даёт депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом, полученным по методике [4]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 (3H, с, CH₃); 2.52 (3H, с, CH₃); 6.22 (2H, с, NH₂); 6.80 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.6 (CH₃); 24.1 (CH₃); 108.1 (C-6); 144.6 (C-7); 161.0 (C-3a); 166.9 (C-2,5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163 [M]⁺ (100), 124 (17), 108 (11), 67 (10), 39 (14).

5,7-Диметил-6-хлоро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин (4b). Выход 180 мг (79%), т. пл. 328 °С (с разл., ДМФА–EtOH). Вещество не даёт депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом, полученным конденсацией [1,2,4]-триазол-3,5-диамина с соединением **2b** в AcOH по методике [4]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.54 (3H, с, CH₃); 2.70 (3H, с, CH₃); 6.31 (2H, с, NH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 197 [M]⁺ (100), 142 (10), 124 (12), 65 (9). Найдено, %: С 42.21; Н 3.91; N 35.19. С₇H₈ClN₅. Вычислено, %: С 42.54; Н 4.08; N 35.44.

[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин (4с). Выход 70 мг (45%), т. пл. 205–206 °С (EtOH) (т. пл. 202–203 °С (BuOH) [5]). УФ и ЯМР ¹H спектры идентичны описанным в работах [5, 6]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 135 [M]⁺ (100), 95 (6), 80 (7), 68 (5), 53 (22), 39 (10).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (контракт П1297, проект НК-656П).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Е. Пашинник, Г. М. Голубушина, В. А. Чуйгук, *Укр. хим. журн.*, **39**, 1036 (1973).
2. V. M. Chernyshev, A. V. Astakhov, Z. A. Starikova, *Tetrahedron*, **66**, 3301 (2010).
3. А. В. Астахов, В. М. Чернышев, *ХГС*, 1416 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1144 (2010).]
4. В. С. Bishop, Н. Marley, Р. N. Preston, S. H. B. Wright, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1527 (1999).
5. B. Verček, B. Ogorevc, B. Stanovnik, M. Tišler, *Monatsh. Chem.*, **114**, 789 (1983).
6. J. A. Bee, F. L. Rose, *J. Chem. Soc. C*, 2031 (1966).

А. В. Астахов, В. М. Чернышев*

*Южно-Российский государственный
технический университет,
ул. Просвещения, 132, Новочеркасск 346428, Россия
e-mail: chern13@yandex.ru*

Поступило 4.06.2012