

УДК 547.855 + 547.88 + 547.64:54.027

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ АЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

© 2022 г. Г. Г. Данагулян^{a, c, *}, В. А. Островский^{b, **}, В. К. Гарибян^a

^a Российско-Армянский университет, Армения, 0051 Ереван, ул. Овсена Эмина, 123

^b ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»,
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп., 26

^c Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: gevorg.danagulyan@rau.am; gdanag@email.com

**e-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 14.02.2022 г.

Принята к публикации 18.02.2022 г.

Реакцией 3-метил-5-аминопиразола и 5-амино-1,2,4-триазола с этоксиметиленацетилацетоном синтезированы замещенные пиразоло[1,5-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и изучено их алкилирование метилиодидом и этилиодидом. На основании спектров ЯМР (NOESY) доказано, что алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота пиримидинового кольца, тогда как в 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинах алкилируется по атому азота N-3 триазольного цикла.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин, алкилирование, региоселективность, NOESY, иодид пиразоло[1,5-*a*]пиримидиния-4, иодид 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния-3

DOI: 10.31857/S051474922211012X, **EDN:** LSSVFI

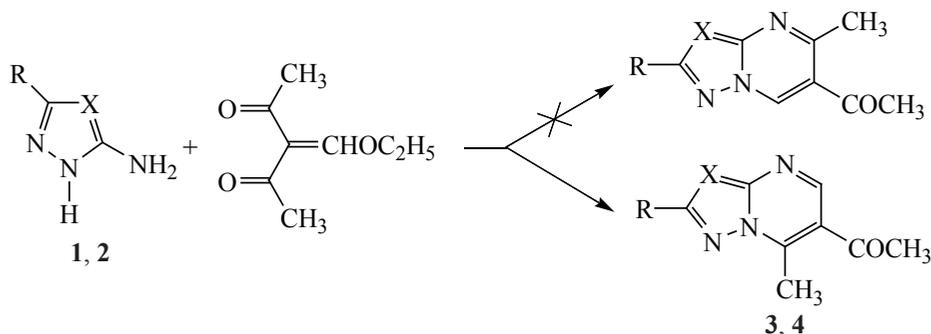
Алкилирование азинов, азолов и конденсированных систем на их основе, как правило, протекает легко по атому азота кольца [1, 2]. В случае азолопиримидинов, содержащих оба типа ароматических гетероциклов, реакции могут протекать как по атому азота пиримидинового, так и пятичленного кольца. Мы изучили алкилирование замещенных пиразоло[1,5-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих узловой (мостиковый) атом азота. С учетом распределения электронного облака, в частности, очевидной электроноизбыточности пятичленных азолов и электронодефицитности пиримидинового кольца [3], следовало ожидать алкилирования по атому азота пятичленного цикла. Однако нами ранее было показано [4, 5], что алкилирование подобных систем не всегда идет однозначно. Так, 2,7-диметил-6-этоксикарбо-

нил- и 7-метил-2-фенил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины алкилируются метилиодидом по атому азота пиримидинового кольца [4]. С применением методики [5] NOESY ЯМР ¹H спектроскопии на примере двух 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (соответственно, 5,7-диметил- и 7-метил-6-этоксикарбонилпроизводных) было показано, что метилирование идет иначе – по атому азота триазольного кольца.

Цель данной работы – выявление наличия закономерности в направлении протекания реакций алкилирования в ряду 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Реакцией α-аминоазолов **1** и **2** с этоксиметиленацетилацетоном (схема 1) синтезированы 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин

Схема 1



1, 3, R = CH₃, X = CH; 2, 4, R = H, X = N.

(3) и 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (4). Показано, что в образовании пиримидинового кольца в обоих случаях участвует этоксиметилденный фрагмент реагента, что приводит к получению соответствующих 6-ацетилпроизводных.

Алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов может протекать по всем атомам азота, кроме мостикового, который, по-видимому, по причине включения его неподеленной электронной пары в общую систему ароматических *p*-электронов бициклической системы не имеет возможности подвергаться электрофильной атаке.

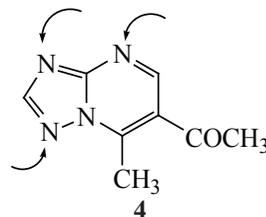
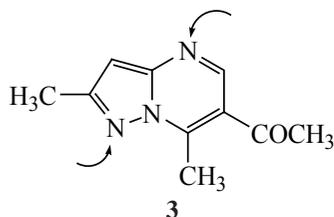
Проведенные нами опыты подтвердили отмеченную ранее региоспецифичность алкилирования. Так, алкилирование 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3) метилиодидом и этилиодидом привело к алкилированию по атому азота N-4 пиримидинового кольца (доказано спектрами ЯМР ¹H, методика NOESY). В спектрах обеих солей 5 и 6 зарегистрированы сигналы, свидетельствующие о взаимодействии протонов *N*-алкильной группы как с протоном 3-Н, находящимся в пиразольном кольце, так и с протоном 5-Н, расположенным в пиримидиновом фрагменте молекулы. В спектре ЯМР образующегося иодида 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (5), помимо отмеченного взаимодей-

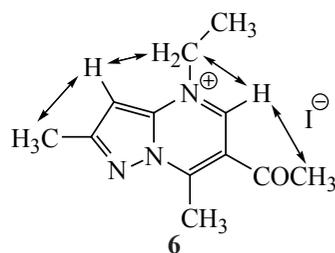
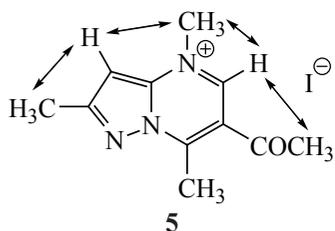
ствия, зарегистрированы ЯЭО (ядерный эффект Оверхаузера) между протоном 5-Н и протонами метильной группы ацетильного фрагмента, а также протоном 3-Н и метильной группой, находящейся в пиразольном кольце.

В спектре иодида, полученного реакцией того же пиразолопиримидина 3 с этилиодидом (соль 6), отмечен отклик между метиленовой группой *N*-этильного фрагмента с протонами 5-Н и 3-Н, но отсутствует взаимодействие этих протонов с метильной группой *N*-алкильного фрагмента.

Алкилирование замещенного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, как и в ранее описанных примерах алкилирования других пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, протекает по атому азота N-4, пиримидинового цикла. Отметим, что приведенные спектры ЯМР NOESY выступают косвенным подтверждением образования соответствующих 7-метил-, а не 5-метилпиразолопиримидинов, тем самым позволяют однозначно определить направление циклизации несимметричного карбонильного реагента.

При алкилировании 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (4) были выделены продукты реакции, соответствующие *N*-алкилированию по атому азота триазольного кольца. Фактически обе реакции и с метилиодидом, и с этилиодидом подтвердили ранее отмеченную за-





кономерность, а именно то, что алкилирование по атому азота N-3 триазольного кольца приводит к получению иодидов **7** и **8**. В спектре NOESY *N*-метилпроизводного **7** отмечен кросс-пик протонов *N*-метильной группы с протоном триазольного кольца, тогда как подобного взаимодействия с протоном 5-Н пиримидинового кольца не наблюдалось. В пользу алкилирования по атому азота N-3, а не N-1 триазольного цикла, свидетельствует отсутствие в спектре NOESY сигнала, отвечающего за взаимодействие протонов *N*-алкильной группы с протонами 7-метильной группы соседнего пиримидинового кольца. Отметим, что идентификации синглетных сигналов 2 протонов 3-Н и 5-Н (то есть корректному отнесению к триазолу и пиримидину) способствует также наличие в том же спектре взаимодействия одного из протонов (а именно 5-Н пиримидинового кольца) с протонами CH₃ ацетильной группы, находящейся в том же кольце. Подобная картина отмечена и в спектре NOESY иодида *N*-этилпроизводного **8**. Важно, что, как и в спектре *N*-этилпроизводного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **6**, был отмечен ЯЭО протонов метиленовой группы *N*-этильного фрагмента с соседним по триазольному кольцу протоном 2-Н и отсутствует подобное взаимодействие с метильной группой *N*-алкильного фрагмента.

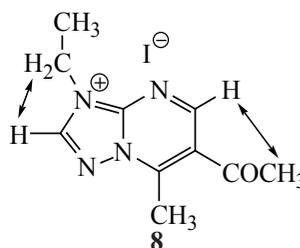
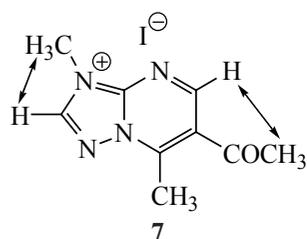
Азоло[1,5-*a*]пиримидины **3 и **4**.** К 2.5 г (0.0258 моль) 3-метил-5-аминопиразола (**1**), либо 2.17 г (0.0258 моль) 5-амино-1,2,4-триазола (**2**), растворенных в 10 мл абсолютного этанола, при-

ливали 4.0 г (0.0258 моль) этоксиметилиденацетилацетона, прибавляли еще 10 мл абсолютного этанола. Через 3–5 мин кипения выпадал осадок. Смесь продолжали кипятить в течение 4–6 ч. По окончании растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром и сушили. Перекристаллизовывали из гексана.

6-Ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (3**).** Выход 3.56 г (73%), т.пл. 135–136°C, *R_f* 0.86 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.50 с (3H, 2-CH₃), 2.64 с (3H, CH₃–CO), 3.03 с (3H, 7-CH₃), 6.42 с (1H, 3-Н), 8.80 с (1H, 5-Н). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., 14.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 29.2 (CH₃), 96.4 (C–CH₃), 116.5, 148.3, 148.4 (C–CH₃), 148.5 (CH), 156.1 (CH), 195.3 (C=O). Найдено, %: С 63.25; Н 5.77; N 21.98. C₁₀H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 63.48; Н 5.86; N 22.21.

6-Ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (4**).** Выход 3.3 г (73%), т.пл. 203–204°C, *R_f* 0.91 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.73 с (3H, CH₃–CO), 3.09 с (3H, 7-CH₃), 8.50 с (1H, 2-Н), 9.26 с (1H, 5-Н). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.0 (CH₃), 29.5 (C–CH₃), 119.7, 150.4, 154.2, 154.6 (CH), 156 (CH), 195.3 (C=O). Найдено, %: С 54.41; Н 4.65; N 31.65. C₈H₈N₄O. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.58; N 31.80.

Метил- и этилиодиды азолопиримидинов **5–8 (общая методика).** В запаянной стеклянной ампуле, погруженной в кипящую водяную баню, нагревали в течение 6–8 ч смесь 0.87 г (0.0046 моль) пиразолопиримидина **3** или 0.81 г



(0.0046 моль) триазолопиримидина **4** с избытком (0.031 моль) соответствующего иодида – 4.4 г (2 мл) метилиодида или 4.84 г (2 мл) этилиодида. По окончании ампулу охлаждали, вскрывали, осадок отфильтровывали, промывали эфиром, гексаном и сушили. По ТСХ на силуфоле точка остается на старте (бензол–ацетон, 2:1). Получали соответственно соединения **5–8**.

Иодид 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (5). Выход 1.3 г (87%), т.пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.64 с (3H, 2-CH₃), 2.83 с (3H, CH₃–CO), 3.26 с (3H, 7-CH₃), 4.43 с (3H, N–CH₃), 7.24 с (1H, 3-H), 9.95 с (1H, 5-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6 (CH₃), 16.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 44.1 (CH₃), 95.0 (C–CH₃), 115.6 (CH), 139.6 (CH), 149.7 (C–CH₃), 158.2, 159.9 (C–CH₃), 193.2 (C=O). Найдено, %: С 39.79; Н 4.19; N 12.55. C₁₁H₁₄N₃O. Вычислено, %: С 39.90; Н 4.26; N 12.69.

Иодид 6-ацетил-2,7-диметил-4-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (6). Выход 0.95 г (60%), т.пл. 140–141°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.63 с (3H, 2-CH₃), 2.84 с (3H, CH₃–CO), 3.25 с (3H, 7-CH₃), 4.93 к (2H, N–CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.38 с (1H, 3-H), 9.99 с (1H, 5-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.2 (CH₃–C), 14.6 (CH₃), 16.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 53.1 (CH₂), 94.7, 116.2, 138.8, 148.7 (C–CH₃), 160.0 (C–CH₃), 193.3 (C=O). Найдено, %: С 41.61; Н 4.77; N 12.05. C₁₂H₁₆N₃O. Вычислено, %: С 41.75; Н 4.67; N 12.17.

Иодид 6-ацетил-3,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (7). Выход 1.1 г (75%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 с (3H, CH₃–CO), 3.10 с (3H, 7-CH₃), 4.04 с (3H, N–CH₃), 9.76 с (1H, 5-H), 9.81 с (1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.1 (CH₃), 31.8 (CH₃), 31.8 (N–CH₃), 124.9 (C–CH₃), 146.8, 148.8 (CH), 154.0, 160.4 (CH), 196.0 (C=O). Найдено, %: С 33.74; Н 3.35; N 17.38. C₉H₁₁N₄O. Вычислено, %: С 33.98; Н 3.49; N 17.61.

Иодид 6-ацетил-7-метил-3-этил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (8). Выход 0.8 г (70%), т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.85 с (3H, CH₃–CO), 3.15 с (3H, 7-CH₃), 4.61 к (2H, N–CH₂, *J* 7.1 Гц), 9.75 с (1H, 5-H), 10.03 с (1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH₃), 15.0 (CH₃), 30.2 (CH₃), 41.1 (CH₂),

124.9 (C–CH₃), 146.2, 147.6 (CH), 153.8, 160.0 (CH), 194.8 (C=O). Найдено, %: С 36.03; Н 3.75; N 16.69. C₁₀H₁₃N₄O. Вычислено %: С 36.16; Н 3.95; N 16.87.

Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C и NOESY) записаны на спектрометре Varian Mercury-300VX (300 и 75 МГц соответственно) в растворе ДМСО–CCl₄, 1:3, при температуре 298 К. Элементный анализ выполнен на приборе Eurovector EA 3000. Температуры плавления измерены на приборах для определения точки плавления органических веществ SMP 11 (STUART) и SMP 30 (STUART) (Великобритания). Чистота и индивидуальность веществ подтверждена на высокоэффективном препаративном жидкостном хроматографе SENMIPREPARATIV HPLC (HPLC Knauer AZURA PREP + Analytical UV Detector), а также ТСХ на пластинах силуфол (UV-254). В синтезе азолопиримидинов использованы 5-амино-1,2,4-триазол и 3-метил-5-аминопиразол фирмы Aldrich.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов протекает по атому азота пиримидинового кольца, тогда как 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины в тех же условиях реагируют с участием атома азота триазольного цикла.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАН, а также при финансовой поддержке ГосКомНауки РА и РФФИ /РНФ/ (проект № 20RF-138/20-53-05010 Arm_a/).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данагулян Геворг Грачевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-4529>

Островский Владимир Аронович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6628-8540>

Гарибян Ваче Каренович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5798-3074>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1528–1535. [Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1556–1563.] doi 10.1134/S1070428017100116
2. Kobayashi R., Shibutani S., Nagao K., Ikeda Z., Wang J., Ibáñez J., Reynolds M., Sasaki Y., Ohmiya H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5415–5419. doi 10.1039/D1DT03652A
3. Пожарский А.Ф. *Теоретические основы химии гетероциклов*. М.: Химия, **1985**.
4. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Данагулян А.Г., Паносян Г.А. *ХТС*. **2011**, *47*, 393–405. [Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 321–331.] doi 10.1007/s10593-011-0760-x
5. Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Araqelyan M.R. *Chem. J. Armenia*. **2020**, *73*, 349–358.

Regioselectivity of Alkylation of Azolo[1,5-*a*]pyrimidines

G. G. Danagulyan^{a, c, *}, V. A. Ostrovskii^{b, **}, and V. K. Gharibyan^a

^a Russian-Armenian University, ul. Hovsep Emina, 123, Yerevan, 0051 Armenia

^b Saint-Petersburg State Institute of Technology, Moskovskii prosp., 26, Saint-Petersburg, 190013 Russia

^c Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: gevorg.danagulyan@rau.am; gdanag@email.com

**e-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Received February 2, 2022; revised February 14, 2022; accepted February 18, 2022

The reaction of substituted 5-aminopyrazoles and 5-amino-1,2,4-triazole with ethoxymethylideneacetylacetone, as well as with the sodium salt of ethyl ester of acetylpyruvic acid, synthesized a number of substituted pyrazolo[1,5-*a*]- and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. The alkylation of the synthesized pyrazolo[1,5-*a*]- and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with methyl iodide and ethyl iodide was studied. It was proved that the alkylation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines occurs at the nitrogen atom of the pyrimidine ring, while in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines the N-3 nitrogen atom of the triazole ring is alkylated.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, alkylation, regioselectivity, NOESY, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4-ium iodide, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-ium iodide