

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И СПЕКТРОСКОПИЯ

УДК 547.853.5:(542.913+543.42)

ЭТИЛИРОВАНИЕ 6-АЦЕТИЛ-5-МЕТИЛ-7-ФЕНИЛ-4,7-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА**М. А. Колосов, О. Г. Кулык, Л. В. Чепелева, В. Д. Орлов**

Алкилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина этилбромидом в гетерогенной системе $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$ приводит к образованию смеси двух изомеров, структуры которых были определены с помощью НОЕ-эксперимента. Перекристаллизация полученной смеси из EtOAc приводит к выделению основного продукта алкилирования – 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4-этил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина.

Ключевые слова: 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, алкилирование, 3-амино-1,2,4-триазол, ядерный эффект Оверхаузера.

Конденсированные ненасыщенные азолоазиновые системы привлекают внимание исследователей препаративностью получения [1–4], своей реакционной способностью, возможностью функционализации [5, 6] и биологической активностью [7]. Так, возможность функционализации 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **1** (продукта реакции 3-амино-1,2,4-триазола, бензальдегида и ацетилацетона в ДМФА) очевидна, чему способствует наличие ацетильной группы в молекуле этого соединения.

В то же время, ранее нами было показано, что активность ацетильной группы в молекулах родственных 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов всецело зависит от наличия заместителей в положении 1 гетероцикла [8]. В настоящей работе мы изучили возможность и направленность N-алкилирования соединения **1** в среде $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$, успешно применяемой для N-алкилирования упомянутых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов [9].

В литературе есть немногочисленные сведения об N-алкилировании производных дигидротриазоло[1,5-а]пиримидинов, однако большая часть из них касается соединений, не содержащих акцепторного заместителя в положении 6 гетероцикла [6, 10–12], и данные об их алкилировании не пригодны для предсказания такого процесса в нашем случае. Кроме того, N-алкилирование указанных соединений не проводилось в используемой нами системе $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$.

При N-моноалкилировании соединения **1**, в принципе, могут затрагиваться 3 реакционных центра: атомы N(1) (путь А), N(3) (путь В) и N(4) (путь С) (рис. 1):

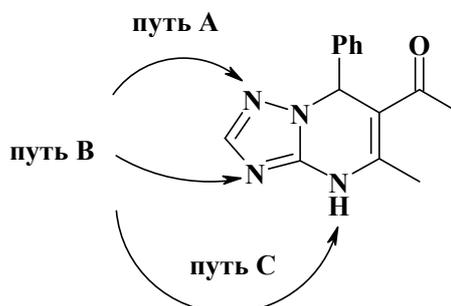
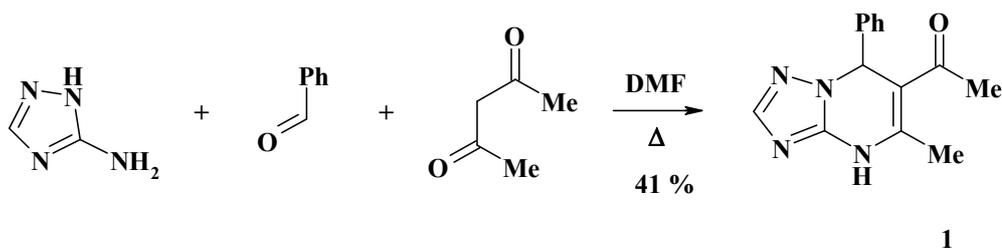


Рисунок 1. Возможные пути алкилирования соединения **1**.

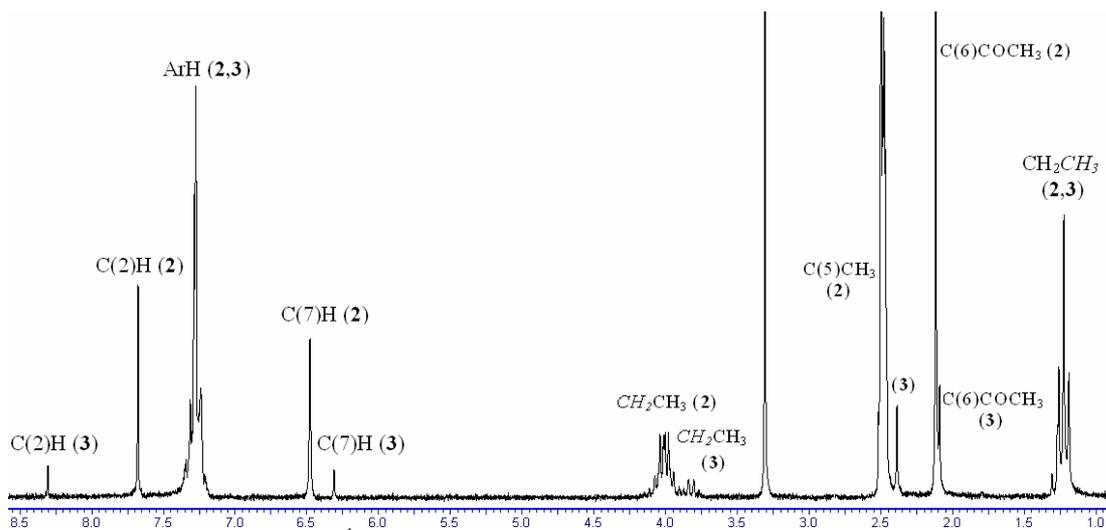
Отметим, что в тех сообщениях, где описывается алкилирование производных 7-арил-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, единственным изомером всегда является N(4)-алкилпроизводное [6, 10–12].

Исходный 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин **1** был получен при кипячении 3-амино-1,2,4-триазола, бензальдегида и ацетилацетона в ДМФА в течение 2-х часов (схема 1):

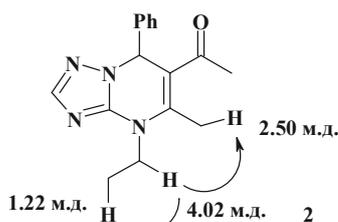

Схема 1

Далее проводили этилирование соединения **1** этилбромидом в гетерогенной системе $\text{KOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$. Введение именно этильной группы обусловлено диастереотопностью протонов NCH_2 -группы, а их мультиплетность позволяет проводить отнесение сигналов. Реакция алкилирования прошла с выходом 67 % и не сопровождалась загрязнением продукта какими-либо побочными соединениями. Согласно данным ^1H ЯМР, в результате реакции была получена смесь двух изомеров – этилпроизводных **2** и **3** с приблизительным соотношением 5 : 1.

^1H ЯМР-спектры обоих компонентов смеси сходны. В них исчезает сигнал $\text{N}(4)\text{H}$ -протона и появляются сигналы алкильных групп; сигнал $\text{C}(7)\text{H}$ -протона, в отличие от соединения **1** (6.44 м. д.), находится при 6.48 м. д. (**2**) и при 6.31 м. д. (**3**); метильные группы имеют химические сдвиги 2.50 м. д. и 2.11 м. д. (**2**), а также 2.39 м. д. и 2.09 м. д. (**3**); сигналы $\text{C}(2)\text{H}$ -протонов проявляются при 7.67 м. д. (**2**) и 8.30 м. д. (**3**), тогда как химический сдвиг $\text{C}(2)\text{H}$ -протона в спектре соединения **1** составляет 7.63 м. д. (рис. 2):


Рисунок 2. ^1H ЯМР-спектр смеси продуктов алкилирования.

С целью установления строения основного и минорного продуктов алкилирования для полученной смеси был выполнен ряд экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера (NOE). Достаточно легко удалось установить, что основной компонент смеси **2** – это продукт $\text{N}(4)$ -алкилирования (путь «С» на рис. 1): при подавлении протонов CH_2 -группы основного изомера смеси (4.02 м. д.) активный отклик давали протоны $\text{C}(5)\text{CH}_3$ -группы при 2.50 м. д. (рис. 3):


Рисунок 3. Схема проведения NOE-эксперимента для основного компонента смеси (соединение **2**, путь алкилирования «С»)

Тогда вероятными структурами минорного продукта смеси **3** являются соединения **A** или **B** (рис. 4):

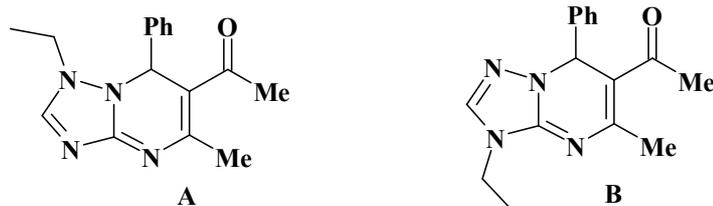


Рисунок 4. Возможные структуры минорного продукта алкилирования **3**.

Различить в смеси с помощью ядерного эффекта Оверхаузера минорные этилпроизводные типа **A** и **B** достаточно сложно, поэтому мы последовательно проводили NOE-эксперименты на сигналах таких протонов:

- С(7)Н (6.48 м. д. для **2**; 6.31 м. д. для **3**);
- ArH обоих продуктов (7.27 м. д.);
- СH₂СH₃ обоих продуктов (1.26 м. д.).

Ожидалось, что N(1)-этилированное производное **A** с большей долей вероятности может давать ключевые отклики по сравнению с N(3)-этилпроизводным **B** (рис. 5):

- при облучении образца резонансной частотой протонов С(7)Н и ArH возможен отклик протонов СH₂- и СH₂СH₃-групп;
- при облучении образца резонансной частотой протонов СH₂СH₃-группы возможен отклик протонов С(7)Н и ArH.

Вероятный резонанс между протонами С(7)Н и ArH, а также отклик протона С(2)Н при облучении протонов СH₂СH₃-групп должен являться общим для изомеров **A** и **B** и не отмечен на рис. 5.

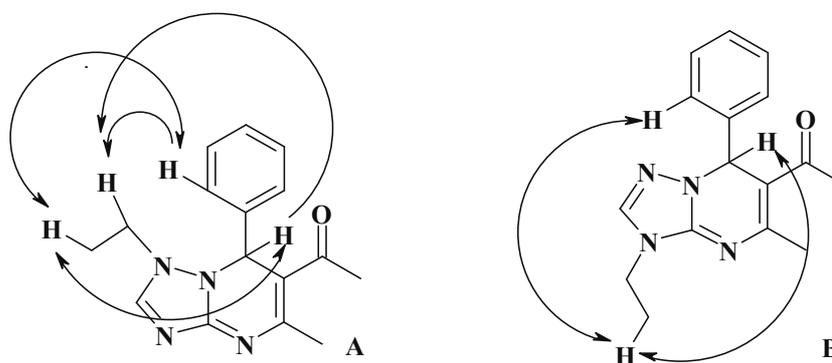


Рисунок 5. Схема проведения NOE-эксперимента на протонах С(7)Н, ArH и СH₂СH₃ минорного продукта алкилирования **3**.

В реальности необходимые отклики наблюдались:

- только для протонов СH₂СH₃-группы (1.22 м. д.) в случае облучения протонов ArH при 7.27 м. д.;
- для сигналов всех протонов, кроме С(7)Н, при подавлении протонов СH₂СH₃-группы при 1.22 м. д.

Понятно, что такие отклики могут соответствовать обеим возможным структурам **A** и **B**.

Наконец, мы провели NOE-эксперимент на протонах СH₂-группы минорного изомера **3** (3.84 м. д.), которые предельно удалены от протонов всех остальных групп, кроме СH₂СH₃ и С(2)Н.

Тем не менее, именно при подавлении сигнала протонов этой группы слабый отклик дал синглет протона при 2.39 м. д. (рис. 6), который принадлежит группе С(5)СH₃ изомера **B**, так как в изомере **A** расстояние между протонами СH₂- и С(5)СH₃-групп слишком велико. Таким образом, минорный компонент смеси **3** является продуктом алкилирования исходного соеди-

нения **1** по пути **В**. Косвенным доказательством этого факта является отсутствие резонанса протонов CH_2 -группы соединения **3** при подавлении сигналов ArH и $\text{C}(7)\text{H}$.

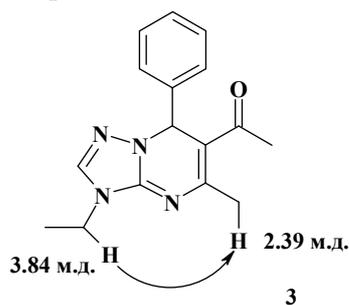


Рисунок 6. Схема проведения NOE-эксперимента на протонах CH_2 -группы минорного продукта алкилирования.

Следует отметить, что нам удалось выделить основной продукт **2** перекристаллизацией полученной смеси из EtOAc . ^1H ЯМР-спектр индивидуального соединения **2** приведен на рис. 7.

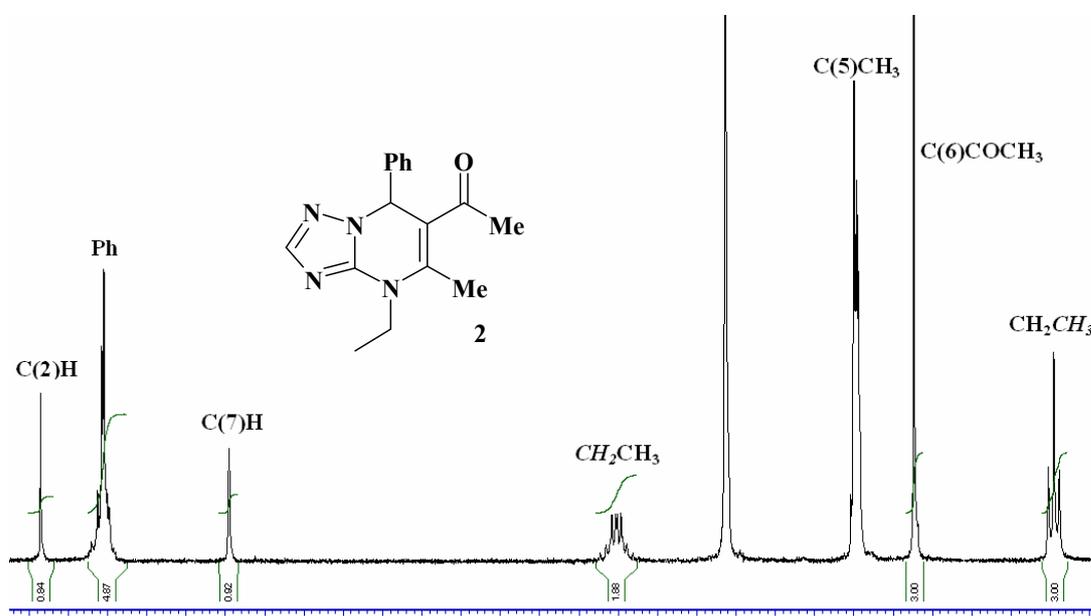


Рисунок 7. ^1H ЯМР-спектр соединения **2**.

Таким образом, этилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина проходит с образованием смеси 4-этил- и 3-этилпроизводных (соединения **2** и **3**, соответственно) в соотношении 5 : 1 (схема 2).

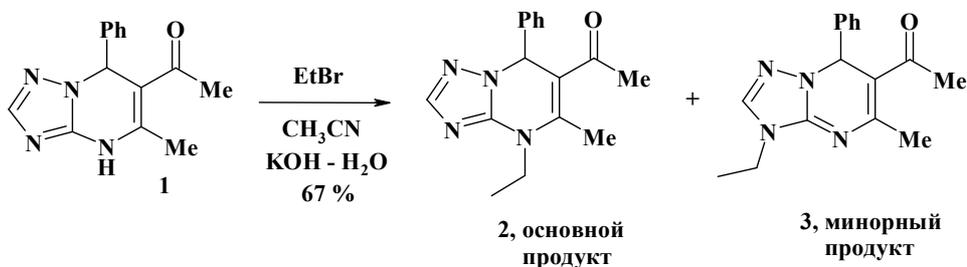


Схема 2

Экспериментальная часть

Измерение ^1H ЯМР-спектров, а также NOE-эксперимент проводили на спектрометре Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах DMSO-d_6 . Масс-спектры измерены на приборе

Varian 1200L (ЭУ, 70ЭВ). ИК-спектры регистрировали на приборе Specord 75 IR в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на аппарате Кофлера.

6-Ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидин (1). Смесь 3-амино-1,2,4-триазола (6 г, 0.071 моль), ацетилацетона (7.14 г, 0.071 моль) и бензальдегида (7.95 г, 0.075 моль) в 6 мл ДМФА кипятят с обратным холодильником в течение 2-х часов. По окончании реакции смесь охлаждают, добавляют 6 мл MeOH и дополнительно кипятят в течение 20 минут. Выпавший осадок фильтруют, промывая 3 раза по 5 мл MeOH. Выход 7.41 г (41%), т. пл. 242°C (лит. т. пл. 230°C [13]). Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д., (J, Гц): 2.11 (3H, с, COCH₃), 2.41 (3H, с, CH₃), 6.44 (1H, с, C(7)H), 7.25–7.28 (5H, м, Ph), 7.63 (1H, с, C(2)H), 10.74 (1H, с, NH). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1665 (C=O), 1569 (C=C), 1475 (C=C), 3170 (NH).

6-Ацетил-5-метил-7-фенил-4-этил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (2). К смеси соединения **1** (5.0 г, 0.02 моль) в 60 мл MeCN прибавляют этилбромид (13.0 мл, 0.18 моль) и насыщенный водный раствор KOH (8.5 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником 1 час, после чего выливают в 350 мл насыщенного водного раствора NaCl. Экстрагируют тремя порциями EtOAc по 40 мл. Экстракт промывают 50 мл воды, сушат Na₂SO₄, фильтруют осушитель, фильтрат упаривают под пониженным давлением. Полученный маслообразный осадок (5.1 г) со временем затвердевает. Его кристаллизуют из смеси EtOAc-гексан (1:1), получают чистую смесь соединений **2** и **3** массой 4.26 г (77%). Перекристаллизация смеси соединений **2** и **3** массой 0.40 г из минимального количества EtOAc приводит к получению индивидуального соединения **2** (0.18 г) с т. пл. 78°C. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д., (J, Гц): 1.23 (3H, т, J = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 2.12 (3H, с, COCH₃), 2.5 (3H, с, C(5)CH₃), 3.89–4.13 (2H, м, CH₂CH₃), 6.48 (1H, с, C(7)H), 7.20–7.36 (5H, м, Ph), 7.67 (1H, с, C(2)H). ИК (KBr ν, см⁻¹): 1664 (C=O), 1601 (C=C), 1508 (C=C). MS, m/z (отн. интенсивность, %): 281 ((M-1)⁺, 90), 267 (75), 253 (75), 239 (35), 205 (95), 177 (100).

6-Ацетил-5-метил-7-фенил-3-этил-3,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (3, данные получены для смеси изомеров 2 и 3). Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д., (J, Гц): 1.23 (3H, т, J = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 2.13 (3H, с, COCH₃), 2.39 (3H, с, C(5)CH₃), 3.75–3.95 (2H, м, CH₂CH₃), 6.31 (1H, с, C(7)H), 7.20–7.36 (5H, м, Ph), 8.31 (1H, с, C(2)H).

Литература / References

1. Chebanov V.A., Gura K.A., Desenko S.M. // Top. Heterocycl. Chem. – 2010. – 23. – P. 41–84.
2. Sedash Yu.V., Gorobets N.V., Chebanov V.A., Konovalova I.S., Shishkin O.V., Desenko S.M. // RSC Adv. – 2012. – 2, № 17. – P. 6719–6728.
3. Gorobets N.V., Sedash Yu.V., Ostras K.S., Zaremba O.V., Shishkina S.V., Baumer V.N., Shishkin O.V., Kovalenko S.M., Desenko S.M., Van der Eycken E.V. // Tetrahedron Lett. – 2010. – 51. – P. 2095–2098.
4. Kumari K., Raghuvanshi D. S., Singh K.N. // Org. Prep.Proced. Intern. – 2012. – 44. – P. 460–466.
5. Desenko S.M., Komykhov S.A., Orlov V.D. // J. Het. Chem. – 1998. – 35. – P. 989–990.
6. Lipson V.V., Desenko S.M., Ignatenko I.V., Shishkin O.V., Shishkina S.V. // Russ. Chem. Bull. – 2006. – 55, № 2. – P. 345–350.
7. Füller H., Hauschild F, Modersohn D, Thomas E. // Pharmazie. – 1971. – 26. – P. 554–562.
8. Kolosov M.A., Orlov V.D., Vashchenko V.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2007. – 72, № 9. – P. 1219–1228.
9. Ханина Е.Л., Андабурская М.Б., Дубур Г.Я., Золотоябко Р.М. // Изв. АН Латв. ССР. – 1978. – 44, № 2. – С. 197–200.
10. Desenko S.M., Orlov V.D., Lipson V.V. // Chem. Het. Comp. – 1990. – 26, № 12. – P. 1362–1366.
11. Allen J., Bourbeau M., Wohlhieter G. // J. Med. Chem. – 2009. – 52, № 22. – P. 7044–7053.
12. Beck H., Degraffenreid M., Fox B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – 11, № 9. – P. 2752–2755.
13. Desenko S.M., Komykhov S.A., Orlov V.D., Meier H. // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – № 4. – P. 989–990.

Поступила в редакцию 01 октября 2013 г.

М. О. Колосов, О. Г. Кулик, Л. В. Чепелева, В. Д. Орлов. Этилювання 6-ацетил-5-метил-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину.

Алкілювання 6-ацетил-5-метил-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину етилбромідом у гетерогенній системі $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$ призводить до утворення суміші двох ізомерів, структури яких були встановлені за допомогою NOE-експерименту. Перекристалізація отриманої суміші з EtOAc призводить до виділення основного продукту алкілювання – 6-ацетил-4-етил-5-метил-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину.

Ключові слова: 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, алкілювання, 3-аміно-1,2,4-триазол, ядерний ефект Оверхаузера.

M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, L. V. Chepeleva, V. D. Orlov. Ethylation of 5-acetyl-5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine.

Alkylation of 5-acetyl-5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine with ethyl bromide in heterogeneous system $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$ leads to the formation of the mixture of two isomers. The structures of the latter were elucidated by NOE experiment. Recrystallization of the obtained mixture from EtOAc results in the major product of alkylation, 5-acetyl-4-ethyl-5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine.

Key words: 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, alkylation, 3-amino-1,2,4-triazole, nuclear Overhauser effect.

Kharkov University Bulletin. 2013. № 1085. Chemical Series. Issue 22 (45).