

УДК 547.452:(542.913+543.42)

СИНТЕЗ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ 6-НИТРОЗО-5,7-ДИМЕТИЛ-4,7-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА**М.А. Колосов, Е.Г. Швец, В.Д. Орлов**

Нитрозирование 5,7-диметил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина с умеренным выходом приводит к образованию 6-нитрозозамещенного, перспективного соединения для синтеза низкомолекулярных билдинг-блоков на основе производных 6-амино-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина. При взаимодействии 6-нитрозопроизводного с NaBH_4 происходит восстановление дигидропиримидинового цикла, а NO -группа не затрагивается, причем продукт восстановления существует в виде оксима 6-кето-5,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, строение которого однозначно доказывают результаты эксперимента по дейтеробмену в спектрах ^1H ЯМР.

Ключевые слова: 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины, нитрозирование, восстановление, дейтеробмен, функционализация.

Низкомолекулярные гетероциклические соединения, в число которых входят производные азолазинов, содержащие реакционноспособные функциональные группы (амино-, гидроксильную, карбоксильную, карбонильную), являются ценными полупродуктами (билдинг-блоками) в синтетическом поиске новых биологически активных соединений [1–3].

Наши предыдущие исследования были связаны с разработкой методов синтеза производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, не содержащих заместителей в положении 6 и родственных им соединений, а также с последующей функционализацией полученных гетероциклических систем [4–6].

Мы предположили, что нитрозирование 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов по положению 6 может быть промежуточной стадией на пути к получению 6-аминопроизводных, перспективных с точки зрения их потенциальной биологической активности и возможности дальнейшей химической модификации.

Целью настоящей работы является изучение реакции нитроирования 5,7-диметил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина и восстановления её продукта боргидридом натрия.

Нитрозирование соединения **1** было проведено по стандартной методике [7], причём оказалось, что соединение **2** выделяется с умеренным выходом и, согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии, не требует дополнительной очистки (схема 1):

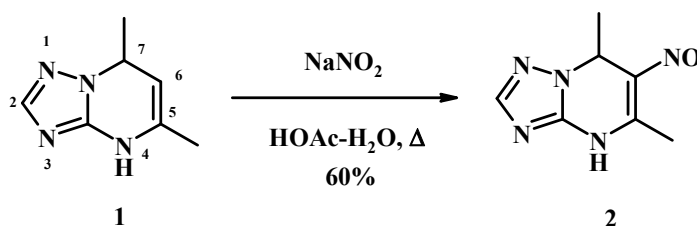


Схема 1

Интересно, что в спектре ^1H ЯМР соединения **2** сигнал $\text{N}(4)\text{H}$ -атома (13.21 м. д.) сильно смещен в слабое поле по отношению к аналогичному сигналу в спектре соединения **1** (9.26 м. д., рис. 1). Очевидно, это связано с электроноакцепторным влиянием NO -группы и увеличением кислотности данного протона при переходе от соединения **1** к соединению **2**. Данный факт хорошо согласуется с данными спектров ^1H ЯМР 6-ацетил- и 6-формилпроизводных соединения **1** [4], также отражающих повышенную подвижность протонов у атомов $\text{N}(4)$. Кроме того, температура плавления соединения **2** составляет 174–176°C, а соединения **1** – 115–120°C, что также связано с увеличением кислотности $\text{N}(4)\text{H}$ -атома и с образованием более прочных межмолекулярных водородных связей в кристаллическом состоянии нитрозопроизводного **2**.

Восстановление соединения **2** боргидридом натрия в метаноле (см. эксп. часть) приводит к получению соединения **3**. ^1H ЯМР-спектр продукта реакции свидетельствует, что восстановление коснулось только дигидропиримидинового цикла (что, само по себе, является известным фактом [4, 8, 9]), а NO-группа осталась незатронутой. Отметим, что продукт реакции **3**, согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии, существует в виде своего более термодинамически выгодного таутомера – оксима 6-кето-5,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (схема 2, рис. 1):

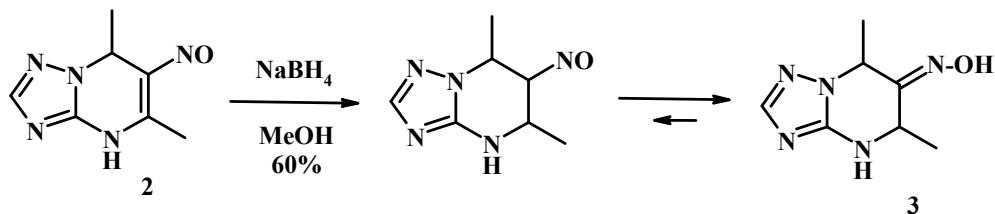


Схема 2

В пользу «оксимной» структуры **3** говорит факт появления в слабом поле в спектре ^1H ЯМР сигнала подвижного протона при 11.51 м. д., причём сигнал атома N(4)H находится при 7.37 м. д. Кроме того, наличие двух хиральных центров в структуре соединения **3** никак не влияет на вид его ^1H ЯМР-спектра: наблюдается расщепление, соответствующее двум спиновым системам A_3X (группы $\text{CH}-\text{CH}_3$).

Для дополнительного доказательства строения соединения **3** был измерен его ^1H ЯМР-спектр в присутствии избытка D_2O . В результате произошедшего дейтерообмена сигналы подвижных протонов исчезли, но это никак не сказалось на характере расщепления сигналов метиновых протонов CH в положении 5 и 7 (квартеты за счет соседних групп CH_3 (рис. 1).

Таким образом, было показано, что 5,7-диметил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин успешно нитрозируется по положению 6, а само нитропроизводное восстанавливается боргидридом натрия в метаноле с образованием оксима 6-кето-5,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H были измерены на приборе Bruker Avance 400 (400 МГц) в растворах $\text{DMSO}-d_6$. Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Соединение **1** получали по известной методике [4] путем восстановления 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина с помощью LiAlH_4 . Все остальные реактивы (поставщик – НПП «Укроргсинтез») использовали без дополнительной очистки.

5,7-Диметил-6-нитрозо-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2). Соединение **1** (3.65 г, 24.3 ммоль) растворяют в 110 мл воды при 90°C , к раствору добавляют NaNO_2 (1.88 г, 22.1 ммоль), затем раствор 1.5 мл HOAc в 4 мл воды и перемешивают при 90°C 10 мин. Смесь охлаждают и выдерживают при -5°C в течение 2-х часов. Выпавший осадок фильтруют, промывают 15 мл ледяной воды и холодным EtOH (трижды по 10 мл). Получают желтый осадок продукта **2** (2.61 г, 60%), т. пл. $174-176^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.21 (1H, уш. с, NH), 7.98 (1H, с, C(2)H), 5.54 (1H, кв, $J = 6.4$, C(7)H), 2.40 (3H, с, C(5)CH₃), 1.51 (3H, д, $J = 6.4$, C(7)CH₃).

Оксим 6-кето-5,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (3). К суспензии соединения **2** (0.48 г, 2.7 ммоль) в 6 мл MeOH при комнатной температуре в один приём добавляют NaBH_4 (0.25 г, 6.7 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3-х часов и оставляют на 12 ч. После отгонки растворителя твердый остаток обрабатывают 30 мл водного раствора Na_2CO_3 (1 моль/л), смесь экстрагируют 3-мя порциями по 30 мл EtOAc , экстракт промывают 2 раза по 30 мл воды и сушат Na_2SO_4 . После отгонки растворителя получают бесцветные кристаллы соединения **3** (0.27 г, 60%), т. пл. $167-171^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.51 (1H, уш. с, OH), 7.45 (1H, с, C(2)H), 7.37 (1H, уш. с, NH), 5.15 (1H, кв, $J = 6.4$, C(7)H), 4.16 (1H, кв, $J = 6.0$, C(5)H), 1.48 (3H, д, $J = 6.4$, C(7)CH₃), 1.29 (3H, д, $J = 6.0$, C(5)CH₃).

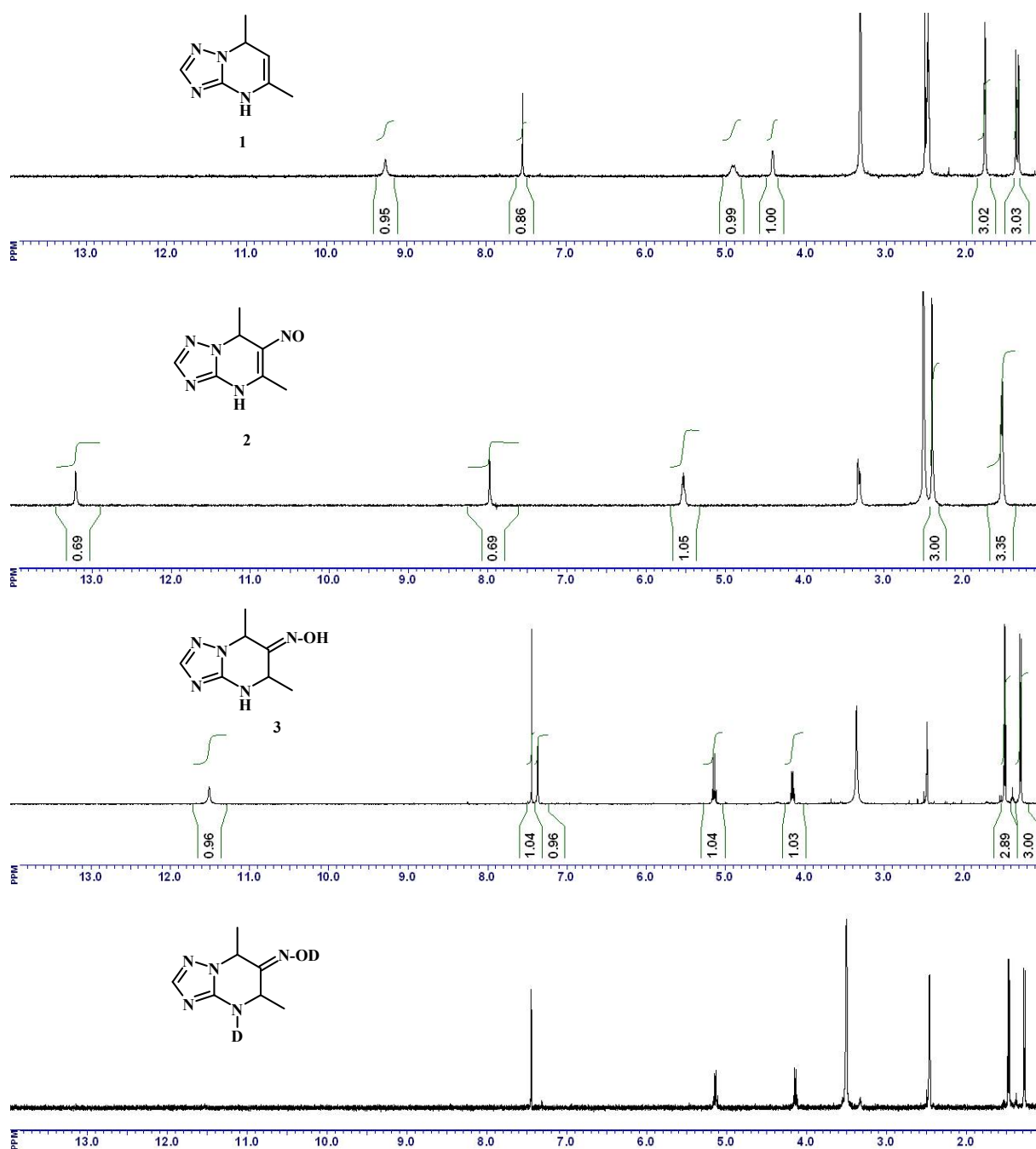


Рисунок 1. ¹H ЯМР-спектры (DMSO-d₆) соединений 1, 2, 3 и соединения 3 с добавлением избытка D₂O.

Литература

1. K. A. Ali, M. A. Elsayed, H. S. Abdalghfar // ARKIVOC. – 2011. – P. 103–114.
2. Y. N. Mabkhot, A. M. Al-Majid, A. Barakat, S. Alshahrani, Y. Siddiqui // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 6502–6511.
3. U. Battaglia, C. J. Moody // J. Nat. Prod. – 2010. – Vol. 73. – P. 1938–1939.
4. M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov, S. A. Vlasenko, I. V. Omelchenko, S. V. Shishkina, V. D. Orlov // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – P. 1207–1210.
5. М. А. Колосов, О. Г. Кулык, О. И. Старченко, В. Д. Орлов // Хим. гетероцикл. соед. – 2013. – Т.49. – С. 1253–1258.
6. М. А. Колосов, Е. Г. Швец, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // Хим. гетероцикл. соед. – 2015. – Т. 51. – С. 1052–1056.
7. Азагетероциклы на основе α,β-непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов. – Харьков: Фолио, 1998. – 148 с.

8. V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, C. O. Kappe // *J. Comb. Chem.* – 2006. – Vol. 8. – P. 427–434.
9. В. М. Чернышев, А. Н. Соколов, Д. А. Хорошкин, В. А. Таранушич // *Журн. орг. хим.* – 2008. – Т. 44. – С. 724–731.

References

1. K. A. Ali, M. A. Elsayed, H. S. Abdalghfar // *ARKIVOC.* – 2011. – P. 103–114.
2. Y. N. Mabkhot, A. M. Al-Majid, A. Barakat, S. Alshahrani, Y. Siddiqui // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16. – P. 6502–6511.
3. U. Battaglia, C. J. Moody // *J. Nat. Prod.* – 2010. – Vol. 73. – P. 1938–1939.
4. М. А. Колосов, Е. Н. Шветс, Д. А. Мануенков, С. А. Власенко, І. В. Омелченко, С. В. Шішкіна, В. Д. Орлов. // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58. – P. 1207–1210.
5. M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, O. I. Starchenko, V. D. Orlov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – Vol. 49. – P. 1166–1171.
6. M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, O. G. Kulyk, V. D. Orlov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51. – P. 691–694.
7. *Azagerotsikly na osnove α,β -nepredel'nykh ketonov* / S. M. Desenko, V. D. Orlov. – Kharkov: Folio, 1998. – 148 p.
8. V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, C. O. Kappe // *J. Comb. Chem.* – 2006. – Vol. 8. – P. 427–434.
9. V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, D. A. Khoroshkin, V. A. Taranushich // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 44. – P. 715–722.

Поступила до редакції 20 лютого 2017 р.

М.О. Колосов, О.Г. Швець, В.Д. Орлов. Синтез та відновлення 6-нітросо-5,7-диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину.

Нітросування 5,7-диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину з помірним виходом призводить до утворення 6-нітросозаміщеного, перспективної сполуки для синтезу низькомолекулярних білдінг-блоків на основі похідних 6-аміно-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. При взаємодії 6-нітросопохідного з NaBH_4 відбувається відновлення дигідропіримідинового циклу, а NO-група не зачіпається, причому продукт відновлення існує у вигляді оксиму 6-кето-5,7-диметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, будову якого однозначно доводять результати експерименту з дейтерообміну в спектрах ^1H ЯМР.

Ключові слова: 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідини, нітросування, відновлення, дейтерообмін, функціоналізація.

M.A. Kolosov, O.H. Shvets, V.D. Orlov. Synthesis and reduction of 6-nitroso-5,7-dimethyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

Nitrosation of 5,7-dimethyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine leads, with a moderate yield, to the formation of 6-nitrososubstituted derivative, a promising compound for the synthesis of low-molecular building blocks, based on 6-amino-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine. When 6-nitrosoderivative reacts with NaBH_4 , the reduction of dihydropyrimidine cycle takes place, while as NO-group remains unaffected, however, the reduction product exists as the oxime of 6-keto-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, which chemical structure was unambiguously proved by deuterium exchange experiment in ^1H NMR spectra.

Keywords: 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, nitrosation, reduction, deuterium exchange, functionalization.