

На правах рукописи



**Воробьев Евгений Валерьевич**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-с]- И [1,5-с]ПИРИМИДИНОВ.**

**Специальность 02.00.03 – органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

**Ростов-на-Дону**

**2006**

Работа выполнена в отделе химии гетероциклических соединений НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Межерницкий Валерий Владимирович**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор КубГТУ  
**Крапивин Геннадий Дмитриевич**

кандидат химических наук,  
научный сотрудник, ЮНЦ РАН  
**Шепеленко Евгений Николаевич**

Ведущая организация: **Ставропольский государственный технологический университет**

Защита состоится "23" ноября 2006 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.208.14 в НИИ физической и органической химии РГУ по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РГУ (ул. Пушкинская, 148).

Автореферат разослан "20" октября 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Садеков И.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Триазолопиримидины представляют интерес не только как самоценные конденсированные гетероциклические системы, но также как носители биологической активности, проявляющие, в частности, гипотензивные, антисептические, антиаритмические, противоастматические свойства. Многие из них являются природными соединениями, играющими важную роль в биосинтезе живых организмов. Кроме того, эти соединения являются перспективными объектами тонкого органического синтеза для построения более сложных полиядерных гетероциклических систем, также обладающих интересными биологическими и химическими свойствами. Этому способствует возможность введения широкого спектра заместителей, в том числе содержащих функциональные группы, как в триазольный, так и в пиримидиновый цикл.

В зависимости от типа сочленения 1,2,4-триазольного кольца с пиримидиновым возможны четыре типа триазолопиримидинов.

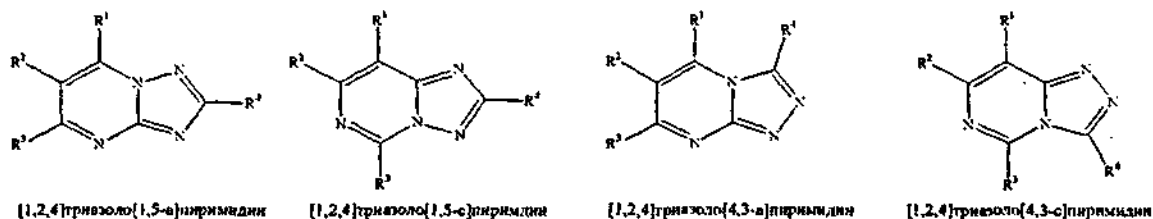


Схема 1

[1,2,4]Триазоло[1,5-с]- и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидины отличны от соответствующих [1,5-а]- и [4,3-а]-изомеров взаимным расположением атомов азота и вводимых заместителей, что влияет на химию этих групп веществ. В тоже время [1,5-с]- и [4,3-с]-изомеры связаны между собой, в некоторых случаях, общими методами синтеза а также взаимопревращениями.

Несмотря на частое описание указанных гетероциклических систем в литературе, нами обнаружено, что, в силу ограниченности используемых методов синтеза, ранее не были получены и исследованы многие соединения на основе [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов, а сами методы синтеза в большинстве своем трудоемки и многостадийны. Кроме того, химические свойства этих систем мало исследованы, а для наиболее интересного и известного – перегруппировки Димрота не существует четкой и однозначной картины механизма реакции. Это обусловило направления, выбранные нами для исследования указанных систем.

Цель работы. Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стало изучение возможности синтеза новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов, исследование их свойств, выявление факторов, влияющих на перегруппировку [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов в [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины, а также,

с помощью квантово-механических расчетов – анализ возможных механизмов данной перегруппировки.

**Научная новизна.** Разработан новый метод синтеза пирроло[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов, отличающийся простотой и возможностью получения чрезвычайно широкого спектра соединений.

Обнаружена и подробно исследована перегруппировка Димрота пирроло[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов в изомерные [4,3-*c*]пиримидины в условиях реакции взаимодействия 4-хлорпиримидинов пирразольного ряда с ацилгидразидами.

Синтезированы новые соединения на основе пирроло[3,2-*e*-], тиено[3,2-*e*-] и фурано[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов, являющиеся потенциальными носителями биологической активности.

Выявлено самопроизвольное протекание перегруппировки Димрота в условиях реакции ацилирования хлорангидридами кислот 4-гидразинопроводных пиримидинов, сочлененных с тиофеновым, пиррольным и фурановым циклами.

Исследована зависимость протекания перегруппировки Димрота в пирроло[3,2-*e*-], тиено[3,2-*e*-] и фурано[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинах от наличия и объема заместителя в триазольном цикле.

Проведен анализ полноты протекания изомеризации от pH реакционной среды для [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в рядах пирролов, тиенов и фуранов с заместителями R=H, CH<sub>3</sub> в триазольном цикле.

Методом рентгеноструктурного анализа исследованы особенности пространственного строения 2-[(4-метилфенокси)метил]-7-фенил-7*H*-пирроло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина, 2-(9*H*-пурин-6-ил)гидразида бензойной кислоты.

**Практическая значимость.** Большинство изученных реакций имеет препаративную значимость и позволяют синтезировать ранее неизвестные производные триазолопиримидинов, являющихся интересными объектами для физико-химических и биологических исследований. Исследованные закономерности протекания перегруппировки Димрота позволяют моделировать условия для получения необходимого изомера триазолопиримидина.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях и симпозиумах:

- III Международной конференции по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды, включая секции молодых ученых НОЦ России, 21-25 марта, 2005;

- 2-ой ежегодной научной конференции студентов и аспирантов базовых кафедр Южного научного центра РАН, 2006, Ростов-на-Дону;

- International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Crimea, Sudak, 2006;
- Международной конференции по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности", посвященной 145-летию теории строения органических соединений А.М. Бутлерова и 100-летию памяти о Ф.Ф. Бейльштейне, Санкт-Петербург, 2006;
- VIII Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), Ростов-на-Дону, 2006.

По материалам работы опубликованы 5 статей в российских и зарубежных журналах.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. В первой главе обобщены сведения о химии [1,2,4]триазоло[1,5-с]- и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов. Вторая глава содержит результаты собственных исследований автора. Третья глава – экспериментальная часть.

Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит 86 схем, 15 таблиц и 27 рисунков. Библиография насчитывает наименований. 145

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Получение исходных веществ для синтеза [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов.

В качестве ключевых исходных веществ были выбраны пятичленные гетероциклические системы содержащие *орто*-амино-карбонитрильный фрагмент. Нами было осуществлено получение указанных соединений, содержащий пиразольный, тиофеновый, пиррольный, а также фурановый циклы. Таким образом охвачен большой массив [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов с варьированием пятичленного цикла и связанных с ним заместителей.

Синтез *орто*-аминокарбонитрилов пиразольного ряда 3 осуществлялся взаимодействием этоксиметиленмалондинитрила 2 с гидразин-гидратом или соответствующими монозамещенными гидразинами 1.

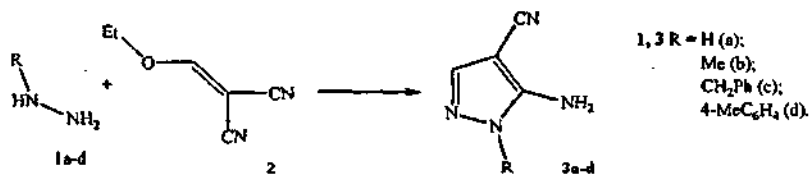


Схема 2

Для получения *орто*-аминокарбонитрилов ряда пирролов из аминокетонов 5 нами была разработана методика на основе реакции Фогта. Известно, что данная реакция проходит в жестких условиях (в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и HCl) и с низкими выходами (частичное осмоление, образование побочных продуктов реакции). В качестве катализатора взаимодействия первичного амина с ацилоном 4 использована трифторуксусная кислота. Это позволило получить аминокетон 5 с количественным выходом и без выделения вводить его в реакцию, включающую в себя конденсацию Кневенагеля, с образованием *орто*-аминонитрила 6.

Данный метод синтеза опробован нами на большом количестве алифатических, ароматических и гетероароматических аминов. В результате выявлено, что данная методика подходит для получения практически всех *орто*-аминонитрилов пиррольного ряда. Однако были обнаружены некоторые исключения. Так, взаимодействие ацилонов с *m*-анзидином не останавливается на стадии аминокетона 5. Происходит его дальнейшая циклизация с образованием 2,3-диметил-6-метоксииндола 7. Более мягкие условия (проведение реакции в бензоле) позволяют получить *орто*-аминонитрил 6. *Трет*-бутиламин по разработанной методике в реакцию практически не вступает. Отметим, что при проведении конденсации Кневенагеля с аминокетонами, содержащими дополнительную вторичную или третичную аминную группировку (например, аминоэтилморфолин или диэтиламинопропиламин) взаимодействие происходит с ярко выраженным экзотермическим эффектом.

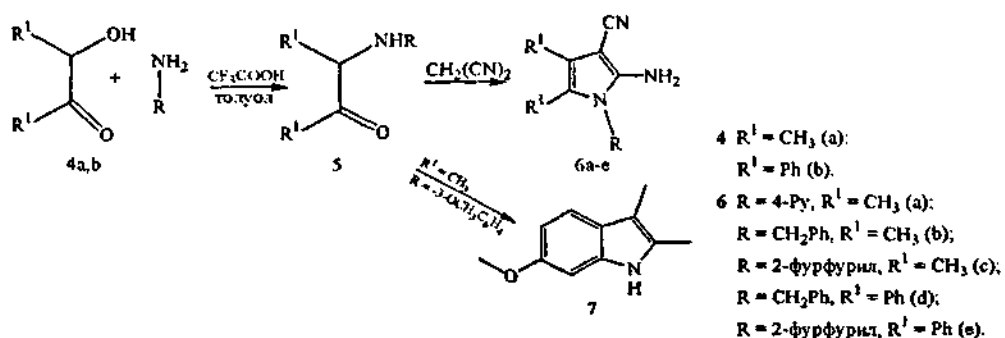


Схема 3

Исходные 2-амино-3-цианотиофены 9 получены по реакции Гевальда на основе циклических кетонов 8, малонитрилла и серы. Тем самым существенно расширен тиофеновый ряд *орто*-аминокарбонитрилов за счет получения новых соединений производных 9.

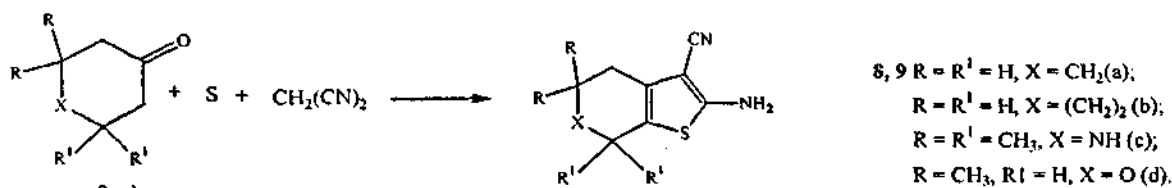


Схема 4

Синтез *орто*-аминокарбонитрилов фуранового ряда 11 осуществлен взаимодействием ацилонов 10 с малонитрилом в присутствии каталитического количества диэтиламина. Данный метод синтеза был известен ранее, однако осуществлялся лишь на основе бензонна и ацетонна.

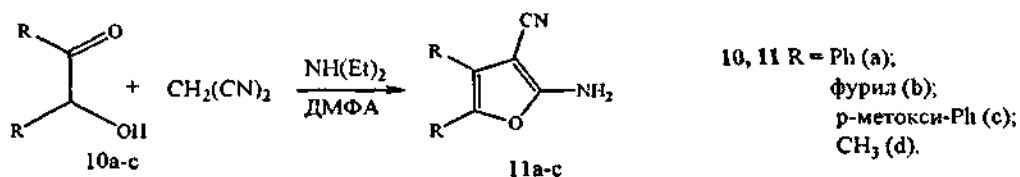


Схема 5

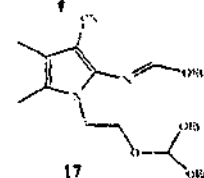
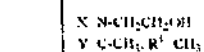
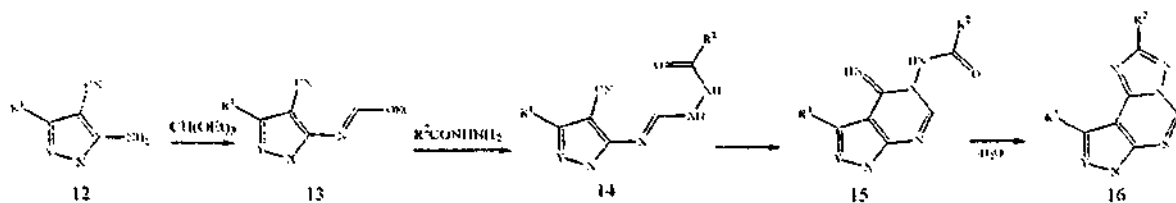
## 2. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-с]- и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов.

### 2.1. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов взаимодействием имидоэфиров пятичленных гетероциклов с ацилгидразидами.

Все полученные орто-аминокарбонитрилы (3, 6, 9, 11) далее вводились в реакцию с ортомуравьиным эфиром с образованием имидоэфиров 13. Взаимодействие в большинстве случаев проходит гладко, однако в случае 2-амино-1-(2-гидроксиэтил)-4,5-диметил-1*H*-пирроло-3-карбонитрила, алкилирование проходит не только по аминогруппе, но и по гидроксигруппе (соединение 17).

Взаимодействие имидоэфиров 13 с гидразидами кислот приводит к каскадной гетероциклизации с образованием соединения 16 (нуклеофильное замещение этокси группы с образованием соединения 14, затем внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к CN – связи с образованием пиримидинового цикла 15 и, наконец, циклизация в пиримидотриазол 16) (схема 6). Лёгкость протекания бис-гетероциклизации обусловлена, по-видимому, следующим. Исходные гидразиды, являясь амбидентными соединениями, имеют активную высоконуклеофильную аминогруппу, что способствует конденсации с образованием соединений 14 и последующей циклизации в иминопиримидин 15. При этом возрастает электрофильность атома углерода СО-группы, так как атом N гидразидного фрагмента входит в электроноакцепторную часть соединения 15. Кроме того, наличие в соединении 15 аминного атома N рядом с иминогруппой существенно повышает нуклеофильность последней. Это облегчает циклизацию соединения 15 с образованием соединения 16.

Предложенная на схеме последовательность превращений подтверждена экспериментально на примере реакции имидоэфира пиразоло[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидина с анизоидгидразином в более мягких условиях, что позволило выделить интермедиаты 14 и 15 и постадийно трансформировать амидин 14 в пиразолопиримидин 15, а последний – в целевое соединение 16.



пиримидо[3,2-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины:

$X = O$   
 $R^1 = Ph, Y = C-Ph, R^2 = 3-Me-Ph, (VI-a)$   
 $R^1 = Ph, Y = C-Ph, R^2 = 4-Py, (VI-b)$   
 $R^1 = Ph, Y = C-Ph, R^2 = 2-Cl-Ph, (VI-c)$   
 $R^1 = Ph, Y = C-Ph, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, (VI-d)$   
 $R^1 = Ph, Y = C-Ph, R^2 = 4-(метоксибензоил)метил, (VI-e)$   
 $R^1 = p-метоксип-Ph, Y = C-p-метоксип-Ph, R^2 = 3-Me-Ph, (VI-f)$   
 $R^1 = p-метоксип-Ph, Y = C-p-метоксип-Ph, R^2 = 4-Py, (VI-g)$   
 $R^1 = p-метоксип-Ph, Y = C-p-метоксип-Ph, R^2 = 2-Cl-Ph, (VI-h)$   
 $R^1 = p-метоксип-Ph, Y = C-p-метоксип-Ph, R^2 = 4-(метоксибензоил)метил, (VI-i)$   
 $R^1 = p-метоксип-Ph, Y = C-p-метоксип-Ph, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, (VI-j)$

пиримидо[3,2-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины:

$X = N-R^1, Y = C-R^1$

$R^1 = CH_3, R^2 = 2-Br-Ph, R^3 = 4-Py, (II-a)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, R^3 = 4-Py, (II-b)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = 4-Py, R^3 = 4-Py, (II-c)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = 2-фенил, R^3 = 4-Py, (II-d)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = феноксиметил, R^3 = 4-Py, (II-e)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 4-метоксип-Ph, R^3 = 4-Py, (II-f)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 2-Br-Ph, R^3 = CH_2Ph, (III-a)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, R^3 = CH_2Ph, (III-b)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = 4-Py, R^3 = CH_2Ph, (III-c)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 2-фенил, R^3 = CH_2Ph, (III-d)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = феноксиметил, R^3 = CH_2Ph, (III-e)$   
 $R^1 = Cl, R^2 = 4-метоксип-Ph, R^3 = CH_2Ph, (III-f)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 2-Br-Ph, R^3 = CH_2Ph, (III-g)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, R^3 = CH_2Ph, (III-h)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 4-Py, R^3 = CH_2Ph, (III-i)$

$R^1 = Ph, R^2 = 2-фенил, R^3 = Cl, Ph, (III-j)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = феноксиметил, R^3 = CH_2Ph, (III-k)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 4-метоксип-Ph, R^3 = CH_2Ph, (III-l)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 2-Br-Ph, R^3 = 2-фурил, (IV-a)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, R^3 = 2-фурил, (IV-b)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 4-Py, R^3 = 2-фурил, (IV-c)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 2-фенил, R^3 = 2-фурил, (IV-d)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = феноксиметил, R^3 = 2-фурил, (IV-e)$   
 $R^1 = CH_3, R^2 = 4-метоксип-Ph, R^3 = 2-фурил, (IV-f)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 2-Br-Ph, R^3 = 2-фурил, (IV-g)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = (2-бензилзамитно)метил, R^3 = 2-фурил, (IV-h)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 4-Py, R^3 = 2-фурил, (IV-i)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 2-фенил, R^3 = 2-фурил, (IV-j)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = феноксиметил, R^3 = 2-фурил, (IV-k)$   
 $R^1 = Ph, R^2 = 4-метоксип-Ph, R^3 = 2-фурил, (IV-l)$

пиримидо[3,2-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины:

$Y = N, X = N-R^1, R^1 = H$   
 $R^2 = 4-MeOC_6H_4, R^3 = H, (I-a)$   
 $R^2 = 4-MeOC_6H_4, R^3 = Me, (I-b)$   
 $R^2 = Ph, R^3 = Me, (I-c)$   
 $R^2 = Ph, R^3 = CH_2Ph, (I-d)$   
 $R^2 = 4-MeOC_6H_4, R^3 = CH_2Ph, (I-e)$   
 $R^2 = Ph, R^3 = 4-MeC_6H_4, (I-f)$   
 $R^2 = 4-MeC_6H_4, R^3 = 4-MeC_6H_4, (I-g)$   
 $R^2 = 4-MeOC_6H_4, R^3 = Ph, (I-h)$   
 $R^2 = 4-ClC_6H_4OC_12H_2, R^3 = Ph, (I-i)$

тиено[3,2-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины:

$X = S$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-Cl-Ph, (V-a)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-Me-Ph, (V-b)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-тиенил, (V-c)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = оксим-бензилдегид-4-Me, (V-d)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-4-Cl-Ph, (V-e)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-Me-Ph, (V-f)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = 2-тиенил, (V-g)$   
 $Y-R^1 = C-(CH_2)_2, R^2 = оксим-бензилдегид-4-Me, (V-h)$   
 $Y-R^1 = C-CH_2-O-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2,4-Cl-Ph, (V-i)$   
 $Y-R^1 = C-CH_2-O-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2-Me-Ph, (V-j)$   
 $Y-R^1 = C-CH_2-O-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2-тиенил, (V-k)$   
 $Y-R^1 = C-CH_2-O-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = оксим-бензилдегид-4-Me, (V-l)$   
 $Y-R^1 = C-C(CH_3)_2-NH-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2,4-Cl-Ph, (V-m)$   
 $Y-R^1 = C-C(CH_3)_2-NH-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2-Me-Ph, (V-n)$   
 $Y-R^1 = C-C(CH_3)_2-NH-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = 2-тиенил, (V-o)$   
 $Y-R^1 = C-C(CH_3)_2-NH-C(CH_3)_2-CH_2, R^2 = оксим-бензилдегид-4-Me, (V-p)$

## Схема 6

Состав вводимых в реакцию гидразидов может варьироваться в очень широких пределах. Так, по данной методике были получены [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины, содержащие алифатические, ароматические, гетероциклические заместители, а также функциональные группы (ОН, NH<sub>2</sub>) и др., что позволяет рассматривать получаемые триазолопиримидины в качестве исходных соединений для получения более высокомолекулярных соединений.

В целом же данное превращение примечательно тем, что формирование пиримидинового и триазольного циклов происходит одностадийно. Кроме того, синтетическая процедура не требует катализа и, в целом, является более удобной по сравнению с известными методами. Нужно отметить, что весь путь от имидозфиров до пиримидинотриазолов 16 осуществляется всего в одну стадию.



## 2.2. Взаимодействие 4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов с ацилгидразинами.

С целью получения пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **22**, изомерных соединениям **21**, нами была предпринята попытка синтеза по известной схеме - хлорпроизводные **19** вводились в реакцию с гидразидами кислот, приводящую к неизвестным 4-ацилгидразиномзамещенным производным пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **20**.

Схема 7

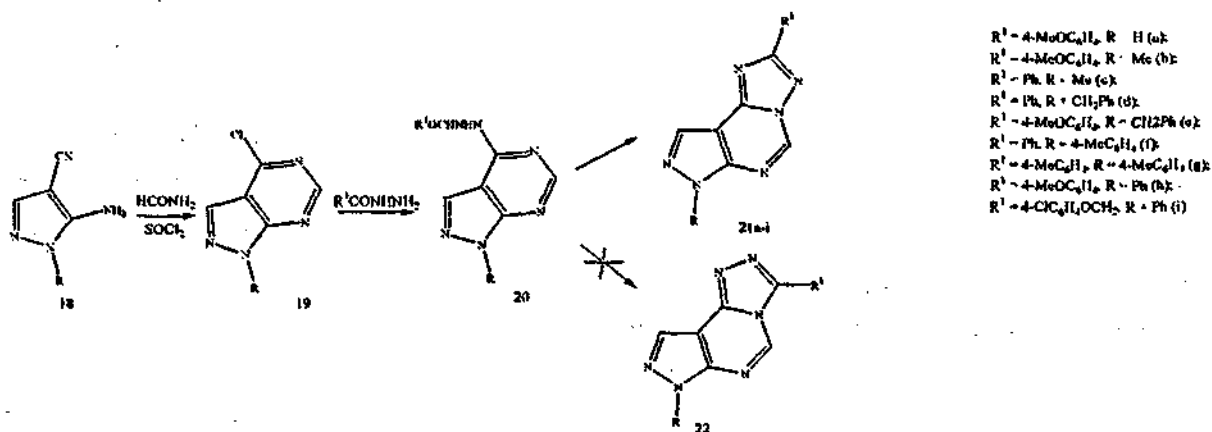


Схема 7

Судя по данным ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, эти соединения находятся в аминной **20**, а не иминной форме, о чем свидетельствует наличие двух широких однопротонных дублетов в интервале 9.5-11.0 м.д.

Дегидратация гидразидов **20** происходит в очень жестких условиях - лишь при нагревании выше температуры плавления. Сопоставление спектров ЯМР<sup>1</sup>H продуктов дегидратации и соединений с аналогичными заместителями полученными по методике, описанной на схеме 5, показало их полную идентичность. Кроме того, выбор между двумя изомерными структурами **21** и **22** в пользу первой сделан на основании данных РСА для продукта **21a** полученного из 4-метилэтоксифенилгидразида. Таким образом, нами обнаружено, что гетероциклизация гидразидов **20** сопровождается перегруппировкой Димрота.

Схема 8

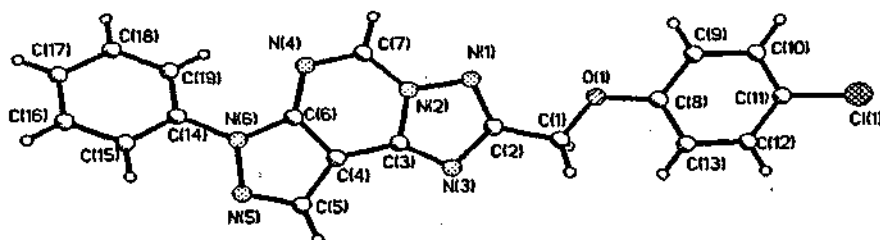


Рис. 1. Кристаллографическая структура соединения **21a**

2.3. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-с]- и [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов тиофенового, пиррольного и фуранового рядов путем ацилирования 3-амино-4-имино- и 4-гидразинопроводных пириимидинов производными карбоновых кислот.

Для выяснения возможности протекания перегруппировки Димрота в других рассматриваемых нами системах, мы использовали реакцию ацилирования 4-гидразино- и 3-амино-4-иминопроизводных пириимидина хлорангидридами кислот. Известно, что в первом случае должны получаться [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидины (путь В), а во втором - [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины (путь А). Однако в нашем случае при попытке получения [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов 26 ацилированием исходных гидразинов хлорангидридами кислот (в случае R = H использовался триэтилортоформат) было выявлено, что в некоторых случаях происходит перегруппировка Димрота в условиях реакции (путь Б). Так, в ряду тиофено[1,2,4]триазолопиримидинов перегруппировка [4,3-с]→[1,5-с] происходит начиная с R=Et, пирролов - с R=Pr, а для фурано[1,2,4]триазолопиримидинов [4,3-с]-изомеры были выделены от R = H и до бутильного заместителя, а перегруппировка происходила начиная с R=4-метил-феноксиметила.

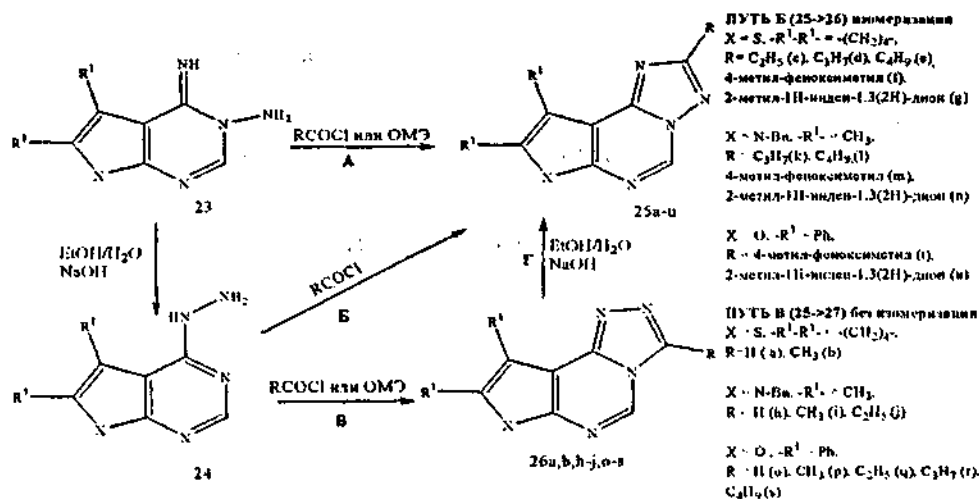


Схема 8

Согласно полученным результатам можно сделать вывод о том, что с ростом объема заместителя у триазольного цикла растет склонность к изомеризации в условиях реакции.

Все соединения нами были идентифицированы при помощи ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Спектры соединений 26а и 26б отличаются от 25а и 25б химическими сдвигами сигналов атомов водорода в пириимидиновом и триазольном циклах соответственно. Сигнал пириимидинового протона для всех [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов лежит в области 9.0-9.3 м.д., в то время как для [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов химсдвиг для этого же протона соответствует значению 8.4-

8.6. заместители в триазольном цикле [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов дают сигнал в более сильном поле, нежели этот же сигнал изомерных [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов.

Однако реакция в данном случае может проходить через одни и те же стадии, но в различной последовательности: замыкание триазольного цикла и затем перегруппировка Димрота, или наоборот – перегруппировка раскрытой формы и лишь затем замыкание триазольного цикла.

Для выяснения действительного пути реакции промежуточное соединение 28 было подвержено кипячению в кислой и основной средах. В результате перегруппировка Димрота в соединении 30 обнаружена не была, выделено исходное соединение 28. К тому же, исходя из общих представлений об ароматичности, можно предположить, что структура соединения 28 более стабильна по сравнению со структурой 30.

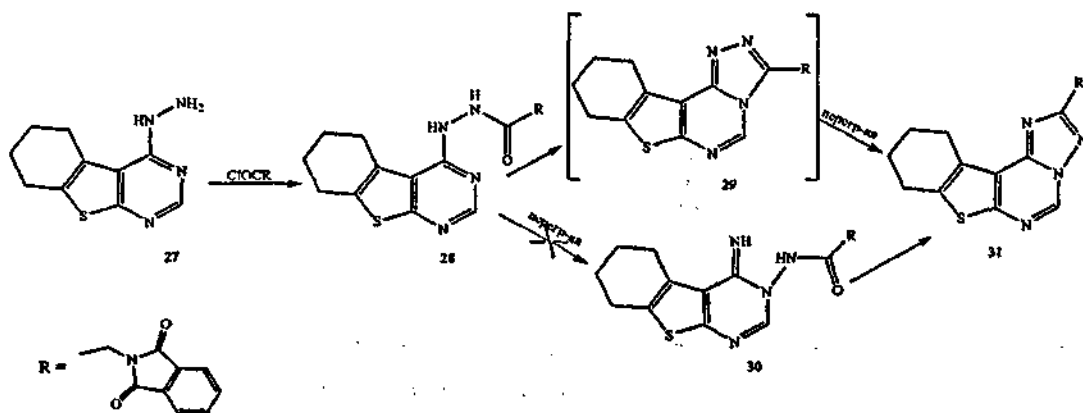
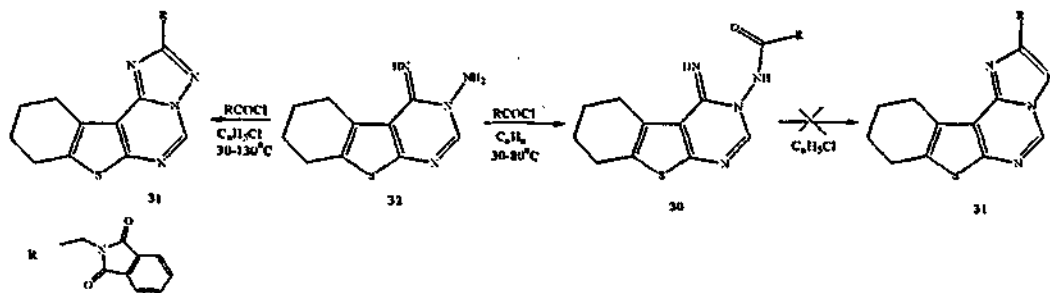


Схема 9

Другим аргументом данного вывода является то, что попытки провести гетероциклизацию полученного в мягких условиях соединения 30 увенчались успехом только при сплавлении. В более мягких условиях, в том числе аналогичных условиям проведения реакции ацилирования, циклизация не осуществлялась.



Схема

10

Из данных наблюдений можно сделать вывод о том, что путь реакции, проходящий через стадию перегруппировки продукта ацилирования с последующим замыканием триазольного цикла не реализуется, так как стадия замыкания триазольного цикла в соединении 30 требует высоких энергетических затрат и неосуществима в условиях реакции. Таким образом, ацилирование, сопровождающееся изомеризацией проходит, сначала через стадию гетероциклизации (соединение 29) и лишь затем следует перегруппировка в [1,5-с]-изомер.

### 2.4 Синтез 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*i*]пуринов.

Сильное влияние на замыкание триазольного цикла оказывает аминогруппа в положении 2 пиримидинового кольца. Так, взаимодействию 6-хлор-9*H*-пурина 33а с бензгидразидом происходит значительно легче, чем в случае 2-амино-6-хлор-9*H*-пурина 33б. В случае R=H присоединение проходит гладко и промежуточное соединение 34а образуется в очень мягких условиях (кипячение в MeOH). При проведении реакции в более высококипящих растворителях с количественным выходом был выделен продукт 35а как результат присоединения с одновременной гетероциклизацией. При наличии в положении 2 аминогруппы реакция проходила намного тяжелее и даже при ее проведении в высококипящем растворителе (хлорбензол) удавалось выделить только продукт 34б, дальнейшая циклизация не проходит так же и при сплавлении как исходных веществ, так и промежуточного соединения 34б.

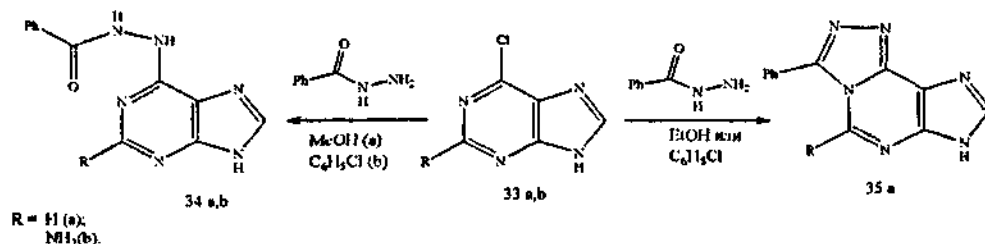
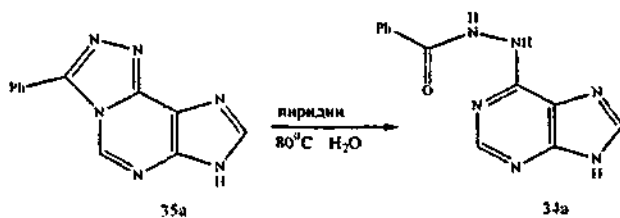


Схема 11

Для однозначного подтверждения структуры соединения 35а нами была предпринята попытка вырастить кристаллы для РСА. При термостатировании в течение 10 суток при 80<sup>0</sup>С в пиридине

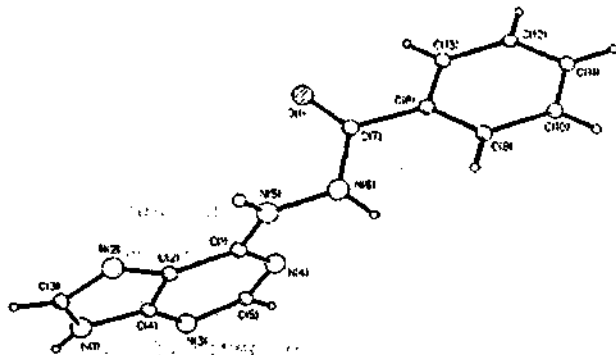


были выращены кристаллы, рентгено-структурный анализ которых показал, что в результате было осуществлено раскрытие триазольного цикла и выделено соединение 34а.

Схема 12

Несмотря на то, что триазоло[4,3-*c*]пиримидин 35а выделен не был, данный результат подтверждает отсутствие перегруппировки в [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин в ходе его получения (кипячение в этиловом спирте).

Рис. 2. Кристаллографическая структура соединения 34а



### 3. Перегруппировка в ряду [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов в [1,5-с]-изомеры.

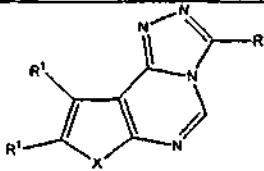
Перегруппировка Димрота является одним из важнейших свойств пиримидотриазольных систем и, как это уже было рассмотрено ранее (схема 9), чувствительной к таким факторам, как наличие заместителей в пиримидиновом и триазольном циклах.

В литературе отмечается также зависимость перегруппировки [4,3-с]→[1,5-с] от нуклеофильных или электрофильных агентов и, в частности, от кислотности реакционной среды.

#### 3.1. Зависимость перегруппировки Димрота от pH среды.

В работе нами была исследована зависимость перегруппировки [4,3-с]→[1,5-с] от pH среды.

Таблица 1. Зависимость выхода продукта перегруппировки [4,3-с]→[1,5-с] (%) от pH водно-спиртового раствора.

	pH					
	3.7	5.2	6.5	7.3	8.1	9.9
X = S, -R <sup>1</sup> -R <sup>1</sup> - = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , R = H	12.28	46.95	57.12	76.29	71.43	69.13
X = N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R = H	0.1	0.1	11.26	28.57	11.09	3.99
X = O, R <sup>1</sup> = Ph, R = H	1.5	8.03	31.49	43.85	22.42	6.55
X = S, -R <sup>1</sup> -R <sup>1</sup> - = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , R = CH <sub>3</sub>	5.22	7.15	16.61	29.35	16.36	9.45
X = N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R = CH <sub>3</sub>	3.85	4.1	6.23	7.4	6.9	7.4
X = O, R <sup>1</sup> = Ph, R = CH <sub>3</sub>	0.1	0.1	0.2	1.54	1.41	1.3

Для всех шести объектов нами выявлена общая закономерность – перегруппировка проходит с максимальным выходом при практически нейтральном pH = 7.30. При отклонении от нейтрального значения pH как в кислую, так и в основную область наблюдается снижение количества продукта.

При сравнении склонности к перегруппировке Димрота в ряду тиофенов-пирролов-фуранов с R=H было обнаружено, что реакционная способность максимальна – у тиофеновых производных, ниже – для фуранов, и наименьшая для пирролов. Для того же ряда с R = CH<sub>3</sub> снижение количества [1,5-с]-изомера в продуктах реакции происходит в направлении тиофен-пиррол-фуран.

В результате стало ясно, что склонность к перегруппировке Димрота при переходе от R=H к R=CH<sub>3</sub> не только уменьшается, но и исчезает выраженная зависимость от pH среды.

### 3.2 Квантово-химическое изучение перегруппировки [1,2,4]триазоло[4,3-с] в [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины.

Как показал эксперимент, с увеличением объема заместителя в триазольном кольце повышается вероятность прохождения изомеризации по кислотно-катализируемому механизму (схема 8). С другой стороны, по данным эксперимента, перегруппировка реализуется с разной долей успеха, как в основной, так в кислой и нейтральной средах. Следовательно могут реализоваться три механизма реакции:

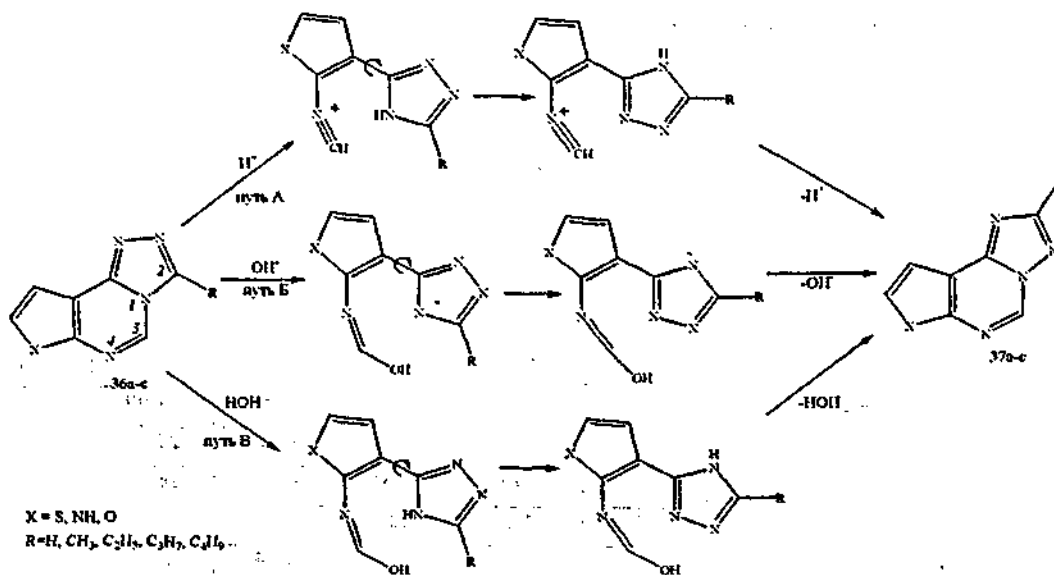


Схема 13

Для изучения зависимости перегруппировки от pH раствора и размера заместителей в пиримидиновом и триазольном циклах нами были проведены квантово-химические расчеты этих механизмов изомеризации [1,2,4]триазоло[4,3-с]- в [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины в приближениях DFT в базисе B3LYP/6-31G\*\*. В качестве модельного субстрата была выбрана система 36.

#### Перегруппировка в кислой среде.

Как следует из расчетов, к максимальному разрыхлению рвущейся при рециклизации связи C3-N1 приводит протонирование системы 36 (X=S, R=H) по атому N1.

При этом, взаимодействие соединения 36 (X=S, R=H) с протоном контролируется на больших расстояниях зарядами на атомах, а на коротких структурой ВЗМО.

Так, по данным расчетов, на больших расстояниях от триазольного фрагмента ( $\geq 3\text{\AA}$ ) протон ориентируется преимущественно на атом N1, имеющий наибольший отрицательный заряд и приближается примерно перпендикулярно плоскости гетероцикла (зарядовый контроль реакции). Однако, на расстоянии  $\leq 2.5\text{\AA}$ , в соответствии с требованиями орбитального контроля, происходит переориентация электрофила с атома N1 на ближайший атом C2 с образованием интермедиата, на

42.9 ккал/моль более стабильного в газовой фазе, чем протонированный по положению N1 интермеднат (рис.3).

По данным расчетов, прямого пути протонирования атома N1 не существует. Есть единственный способ присоединиться протону к N1 – переместившись с атома C2. На первой стадии процесса (рис.3) происходит протонирование не гетероатомов субстрата, а атома C2, а на второй – 1,2-сдвиг протона к атому N9, в итоге как бы подготавливающий следующую, третью стадию процесса – раскрытие цикла по связи C3-N1 и т.д. согласно схеме 13 (путь А). Таким образом, для рассматриваемых нами объектов можно предложить механизм перегруппировки, представленный на схеме 14:

Атака протоном атома C2 проходит, как и следовало ожидать, безбарьерно, тогда как стадия 1,2-сигматропного сдвига с образованием интермедната 39 требует значительных энергетических затрат (81.9 ккал/моль в газовой фазе).

Отметим, что образование катиона 39 сопровождается значительной акомпланаризацией связей при атоме азота N9, выходящего из общей плоскости анелированных колец на 0,401Å. Последующее раскрытие пиримидинового цикла по связи C3-N1 происходит уже с небольшим энергетическим барьером (4.7 ккал/моль) и ведет к интермеднату 40 (рис 3).

Интересно, что следующие одна за другой стадии конформационного вращения и циклизации сопровождаются практически прогрессивным понижением энергии вплоть до образования исключительно стабильного в газовой фазе катиона 41 (схема 14)

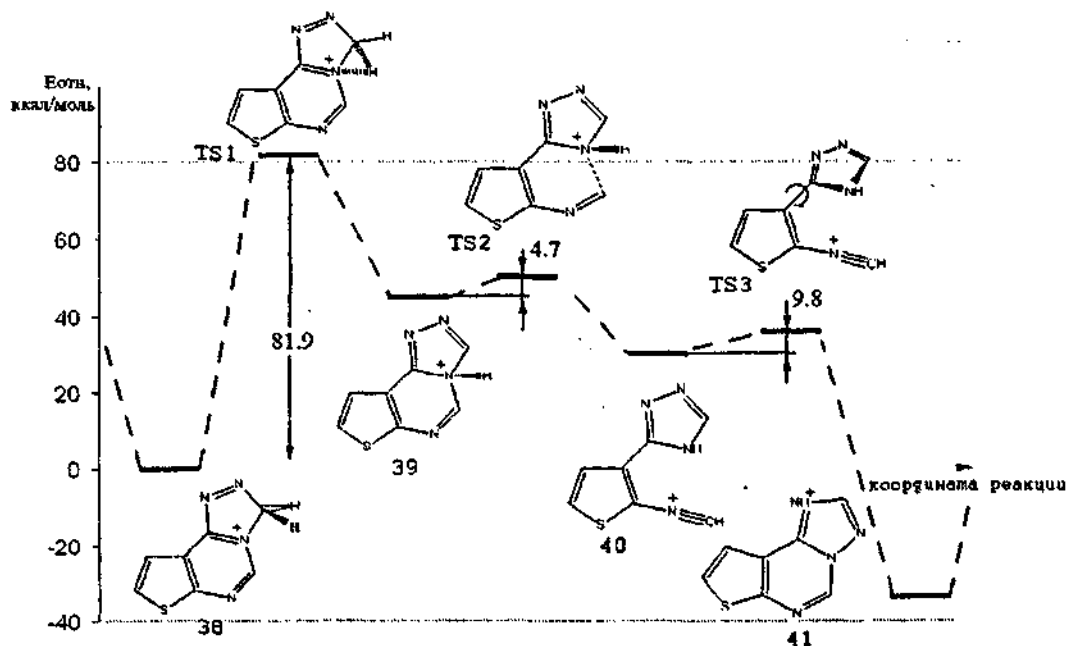


Рис.3. Сечение ППЭ вдоль минимально-энергетического пути перегруппировки 36→37 (X=S, R=H), катализируемой в газовой фазе протонами.

В работе мы учли также эффекты сольватации в кислотно-катализируемой перегруппировке при помощи модели поляризуемого континуума PCM (точечные расчеты).

В таблице 4 для всех стационарных точек минимально-энергетического пути процесса (схема 14) приведены величины полных энергий структур с учетом ZPE и указаны относительные энергии для стандартных условий – давления 1 атм. и температуры 298К.

Расчеты показали, что энергетические барьеры в растворителе несколько уменьшаются (например, на лимитирующей стадии 1,2-сдвига протона от атома углерода C12 к атому азота N9 барьер активации падает на 11.6 ккал/моль) при одноточечных расчетах.

В целом можно заключить, что электрофильная атака системы 36 (X=S, R=H) как в газовой фазе, так и в растворителе приводит уже на первой стадии к образованию интермедиата 38, устойчивого и термодинамически, и кинетически к дальнейшей изомеризации, что исключает кислотно-катализируемую перегруппировку 36→37 (X=S, R=H) в кислой среде.

#### Перегруппировка в щелочной среде.

В отличие от кислой, в щелочной среде уже на первом этапе происходит нуклеофильная атака электронодефицитного атома углерода C3, локализованного между двумя электроотрицательными атомами азота N1 и N4. При это формируется анион 42, дальнейшая реорганизация которого отвечает схеме 15.

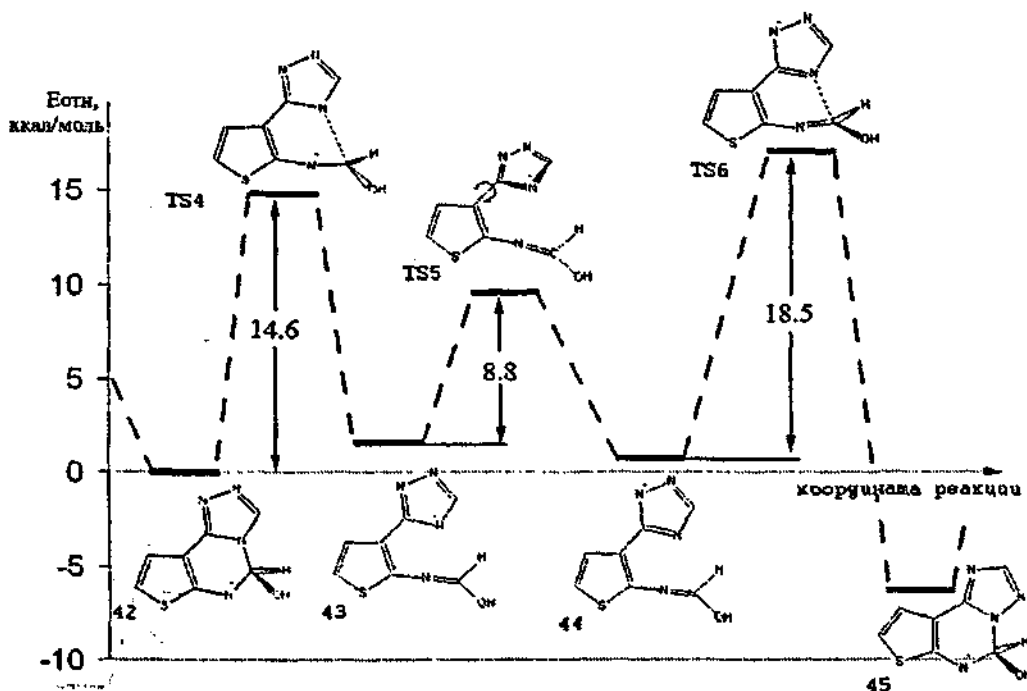


Рис.4. Сечение ППЭ вдоль минимально-энергетического пути перегруппировки 36→37 (X=S, R=H), катализируемой в газовой фазе гидроксид-анионами.



Образование аниона **42** сопровождается монотонным снижением полной энергии системы как в газовой фазе, так и в растворителе, а сама атака происходит в направлении максимального взаимодействия ВЗМО ОН<sup>-</sup> и НСМО субстрата, вклад в которую от атома С3 максимален для любых рассматриваемых заместителей R.

Энергетические барьеры всех промежуточных стадий процесса ANRORC достаточно малы уже в газовой фазе, а с учетом растворителя происходит стабилизация всех стационарных точек наряду с некоторым снижением величин активационных барьеров.

В приближениях теории функционала плотности (DFT) статическими дескрипторами (индексами) способности **36** являются электронный химический потенциал  $\mu$ , химическая жесткость  $\eta$  и глобальная электрофильность  $\omega$ . Нами были рассчитаны эти характеристики системы **36** для X=S и различных R = C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> при n = 0,1,2,3,4 (результаты представлены в таблице 2).

Табл.2 Электронный химический потенциал  $\mu$  (эВ), химическая жесткость  $\eta$  (эВ) и индекс электрофильности  $\omega$  (эВ) системы **36** (X=S).

R	$\mu$	$\eta$	$\omega$
H	-4.1216	4.5626	1.8616
CH <sub>3</sub>	-3.9752	4.4732	1.7663
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-3.9512	4.4684	1.7470
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-3.9423	4.4678	1.7392
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-3.9311	4.4510	1.7360

Очевидно, по мере увеличения n наблюдается постепенное снижение электрофильности  $\omega$  и, соответственно, рост склонности системы **36** к протонированию. Это вполне соответствует полученным экспериментальным данным об изомеризации соединения **26** в кислой среде при наращивании углеродной цепи в заместителе R (при проведении реакции ацилирования хлорангидридами кислот выделяется вода и HCl, которые остаются в реакционной смеси и смешивают значение pH в область кислой среды, в случае R=H кислая среда создается в результате добавления небольшого количества уксусной кислоты).

Выводы, полученные нами для R=H, в кислой и основной средах были проверены для больших заместителей R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. По расчетам увеличение размера R влияет преимущественно на энергетику Н<sup>+</sup>-катализа перегруппировки: барьер лимитирующей стадии (миграция Н<sup>+</sup>) снижается. Такая тенденция полностью соответствует экспериментально полученному выводу о протекании перегруппировки **36**→**37** в ряду тиофенов для R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и отсутствии ее для R=H, CH<sub>3</sub> в кислой среде (схема 8). На порядок стадий и высоту энергетических барьеров в случае основного механизма реакции увеличение заместителя существенного влияния не оказывает.

Табл.3 Величина энергетических барьеров (ккал/моль) отдельных стадий изомеризации тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в соответствующие [1,5-*c*]-изомеры с заместителями (R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) в триазольном кольце (газовая фаза).

Стадия процесса R	Кислотный механизм			Основной механизм		
	38→TS1	39→TS2	40→TS3	42→TS4	43→TS5	44→TS6
H	81.9	4.7	9.8	14.6	8.8	18.5
CH <sub>3</sub>	57.1	6.6	2.4	10.6	4.0	7.6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	49.6	6.3	9.6	9.0	8.9	12.2

Кроме того, и данные эксперимента, и наших расчетов показали очень слабое воздействие природы пятичленного цикла с одним гетероатомом конденсированного в положении [3,2-*e*] к пиримидиновому циклу на механизм перегруппировки в кислой и основной средах.

Табл.4 Величина энергетических барьеров (ккал/моль) отдельных стадий изомеризации [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в соответствующие [1,5-*c*]-изомеры с заместителями в триазольном кольце R=H в ряду тиофенов-пирролов-фуранов (газовая фаза).

Стадия процесса X	Кислотный механизм			Основной механизм		
	38→TS1	39→TS2	40→TS3	42→TS4	43→TS5	44→TS6
S	81.9	4.7	9.8	14.6	8.8	18.5
NH	70.7	6.8	1.2	9.1	8.9	16.1
O	81.5	5.5	6.7	8.9	14.1	33.2

#### Перегруппировка в нейтральной среде.

Для выяснения принципиальных особенностей механизма молекулярного катализа перегруппировки мы исследовали основные стадии изомеризации тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов тиофенового ряда с R = H в триазольном цикле.

Расчеты показали, что молекулярному механизму соответствует весьма необычный путь, на котором сближение гетероциклического субстрата с водой сопровождается синхронной диссоциацией обеих молекул. Далее происходит последовательное образование интермедиатов 46 и 47 с небольшими энергетическими барьерами.

Очевидно, именно в случае водного катализа происходит атака «нужных» центров субстрата и, несмотря на высокое значение энергетического барьера лимитирующей стадии исчезает

необходимость более высокоэнергетического C-N-переноса протона, как в случае кислотного катализа.

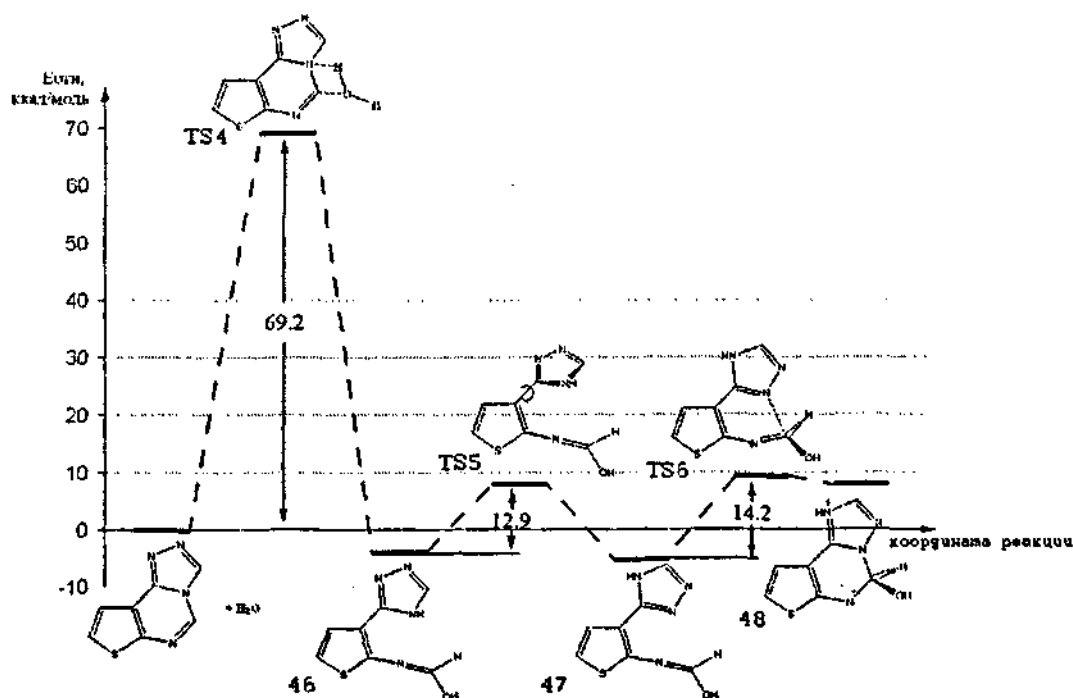


Рис.5. Сечение ППЭ вдоль минимально-энергетического пути перегруппировки 36→37 (X=S, R=H), катализируемой в газовой фазе молекулами воды.

Итак, проведенные нами квантово-химические DFT-расчеты позволяют рассматривать изомеризацию 36→37 как типичную перегруппировку Димрота, проходящую по механизму ANRORC. Электрофильная атака с последующей изомеризацией (условно путь AERORC) предполагает в качестве лимитирующей стадии 1,2-сигматропного сдвига водорода в протонированном субстрате, что полностью исключает такую рециклизацию для R=H.

В то же время, с увеличением числа атомов углерода в радикале R в ряду R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> вероятность прямой электрофильной атаки субстрата по атому азота N9 на пути AERORC возрастает (см. табл.1), что делает этот конкурентный путь более вероятным, и, следовательно, допускает протекание перегруппировки 36→37 не только в щелочной, но и в кислой среде. Такой вывод полностью отвечает данным эксперимента для изомеризации триазолопиримидинов с объемными заместителями в триазольном цикле (схема 8, 26c-g,k-n,t,u→25c-g,k-n,t,u соответственно).

### Выводы.

1. Разработан синтетический путь получения *орто*-аминонитрилов пиррольного ряда, отличающийся от ранее известных значительно большими выходами (50-85%) и простотой методики.
2. Разработана методика удобного одностадийного получения [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов, с пятичленным гетероциклом (пиразол, тиофен, фуран, пиррол), аннелированным к пиримидиновому кольцу.
3. Для синтезированных систем обнаружена внутримолекулярная изомеризация [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в соответствующие [1,5-*c*]-изомеры. Исследована зависимость этой перегруппировки от pH реакционной среды и заместителей в триазольном и пиримидиновом циклах. Установлено, что при увеличении объема заместителя в триазольном цикле и переходе от фурано- к пирроло- и далее тиофенсодержащим [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинам склонность к перегруппировке в условиях реакции ацилирования увеличивается. Наибольший выход продукта изомеризации наблюдается при проведении реакции в нейтральной среде.
4. Обнаружено препятствующее влияние amino-группы в положении 2 пиримидинового цикла на замыкание триазольного цикла в 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*i*]пуринах.
5. Обнаружена и исследована реакция раскрытия триазольного цикла в 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*i*]пурине, продукт которой однозначно подтвержден результатами рентгено-структурного анализа.
6. С помощью квантово-механических расчетов исследованы различные механизмы изомеризации ([1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин → [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин) как в газовой фазе, так и в растворителе. Установлено, что наиболее выгоден с энергетической точки зрения механизм ANRORC.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

1. V.V. Mezheritsky, V.I.Minkin, L.G.Minyaeva, R.G.Tyurin, V.V.Krasnikov, E.V.Vorobyev, Z.A.Starikova, «Two approaches to a new heterocyclic system of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine», *Arxivoc*, 2004, 9-17, (AB-1174BP).
2. Р.В.Тюрин, Е.В. Воробьев, Л.Г.Миняева, В.В.Красников, В.В.Межеричский «Альтернативные пути построения гетероциклической системы пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин», *ЖОРХ*, 2005, 6, 934.
3. Е.В. Воробьев, Е.С. Курбатов, В.В. Красников, В.В.Межеричский, Е.В. Усова «Синтез и перегруппировки 7*H*-пирроло[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*] и -[4,3-*c*]пиримидинов» *Изв. Ак. Наук*, 2006, 8, 1438.
4. Е.В. Воробьев, В.В. Красников, В.В. Межеричский. «Перегруппировка Димрота в ряду тиено-, пирроло- и фурано[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов», *Известия Высших Учебных Заведений. Северо-Кавказский регион. Прил.* 2006, 7, 41.
5. Е.В. Воробьев, М.Е. Клецкий, В.В. Красников, В.В. Межеричский, Д.В.Стегленко «Изучение механизмов перегруппировки тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в соответствующие [1,5-*c*]пиримидины» // *Изв. Ак. Наук*, 2006, принято в печать, рег.номер.9222.
6. Е.В. Воробьев, Д.В. Стегленко, В.В. Красников, В.В. Межеричский, М.Е. Клецкий. «Механизм перегруппировки Димрота в тиенопиримидотриазолах – экспериментальное и квантово-химическое изучение» *Abstract book of International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*, 2006, Crimea, Sudak, с-031.
7. Е.В. Воробьев, В.В. Красников, В.В. Межеричский «Синтез пирроло[2',3';4,5]пиримидо[6,1-*e*]-1,2,4-триазолов». *Тез. докл. Международной конференции по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности" посвященная 145-летию теории строения органических соединений А.М. Бутлерова и 100-летию памяти о Ф.Ф. Бейльштейне*, 2006, Санкт-Петербург, 253.
8. Е.В. Воробьев «Синтез тиено[2',3';4,5]пиримидо[6,1-*e*]-1,2,4-триазолов». *Тез. докл. 2-ой ежегодной научной конференции студентов и аспирантов базовых кафедр Южного научного центра РАН*, 2006, Ростов-на-Дону, 76.

9. Р.В.Тюрин, Е.В. Воробьев, Л.Г.Миняева, В.В. Красников, В.В. Межеричкий. «Синтез производных пиразоло[4,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидина». *Тез. докл III Международной конференции по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды, включая секции молодых ученых НОЦ России, 2005, Ростов-на-Дону, 156.*

10. Е.В. Воробьев, В.В. Красников, В.В. Межеричкий. «Перегруппировка Димрота в ряду тиено-, пирроло- и фурано[1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов». *Тез. докл VIII Международного Семинара по Магнитному Резонансу (Спектроскопия, Томография и Экология), 2006, Ростов-на-Дону, 127.*

10000x - 115 - 130

Издательство ООО «ЦВВР». Лицензия ЛР № 65-36 от 05.08.99 г.  
Сдано в набор 19.10.06 г. Подписано в печать 19.10.06 г. Формат 60\*84 1/ 16  
Заказ № 768. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».  
Оперативная печать. Тираж 120 экз. Печ. Лист 1,0. Усл.печ.л. 1,0.  
Типография: Издательско-полиграфический комплекс « Бнос» РГУ  
344091, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 28/2, корп. 5 «В», тел (863) 247-80-51.  
Лицензия на полиграфическую деятельность № 65-125 от 09.02.98 г.