

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

**ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ ԱՐԱՔՍՅԱ ԿԱՐՈՒՇԻ**

**ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆՐԱՆՑ  
ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼ ՎԵՐԱԽՄԲԱՎՈՐՈՒՄՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ**

Բ. 00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ  
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատենախոսության

**Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Դ**

ԵՐԵՎԱՆ – 2013

---

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**ТУМАНЯН АРАКСЯ КАРУШЕВНА**

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ  
ИХ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ПЕРЕГРУППИРОВОК**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

ЕРЕВАН – 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտում

**Գիտական ղեկավար՝**

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ,  
քիմ. գիտ. դոկտոր

**Գ. Հ. Դանագոյան**

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր  
քիմ. գիտ. թեկնածու

**Մ. Մ. Մարգարյան  
Ա. Լ. Գյուլբուդայան**

**Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ**

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2013 թ. նոյեմբերի 15-ԸԿ, ժամը 15<sup>00</sup> -ին, ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՆ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2013 թ. հոկտեմբերի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական  
քարտուղար, ք.գ.թ.

**Գ. Մ. Մակարյան**

Тема диссертации утверждена в Институте органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

**Научный руководитель:**

член-корреспондент НАН РА,  
доктор хим. наук

**Г. Г. Данагулян**

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук  
кандидат хим. наук

**М. С. Саргсян  
А. Л. Гюльбудагян**

**Ведущая организация:**

**ГНКО НПЦ “Армбиотехнология” НАН РА**

Защита диссертации состоится 15 ноября 2013 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 15 октября 2013 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

**Г. М. Макарян**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Пиримидиновое кольцо лежит в основе многих биогенных веществ – урацила, тимина, цитозина, аденина и гуанина, входящих в состав ДНК и РНК, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, фолиевой кислоты, алкалоидов (кофеин, теобромин и теофиллин). Пиримидин входит в состав также многих лекарств (Рекорнал, Аллоприн, Депоцит, Флударан, Лейстатин, Сульфадимезин, Циторабин, Сульфамометоксин, Блеомицин, Сульфадиметоксин, Допан, Фторафур, Теофиллин, Веронал, Люминал, Бисептол, Метотрексат, Зидовудин, Ламивудин, Зальцитабин, Ставудин и многие другие), что делает актуальными и востребованными исследования по пиримидину и в области медицинской химии. С другой стороны химия пиримидина – один из наиболее развивающихся разделов химии гетероциклов. Она связана как с классической функционализацией пиримидинового ядра, так и с исследованием его новых превращений (в том числе и рециклизаций), приводящих к кардинальной перестройке молекулы за счет ее разрушения и нового складывания, но в иной комбинации. Актуальность исследований в области рециклизаций, включая перегруппировки пиримидинов, определяется и тем, что синтез новых веществ при этом осуществляется за счет замены не отдельных атомов и функциональных групп, а направлен на разработку принципиально новых путей получения важных классов веществ, которые со временем могут расширить арсенал синтетических методов. Интерес к таким превращениям определяется также и тем, что он может быть полезен фармакологам, фармакокинетикам, фармацевтам при выяснении возможных схем и путей метаболизма биогенных и лекарственных веществ пиримидинового ряда под действием находящихся в организме оснований.

**Цель работы.** Настоящая работа посвящена исследованию методов синтеза и модификации бициклических азинов, включающих узловой (мостиковый) атом азота, изучению превращений пиримидиниевых систем под действием нуклеофильных реагентов (в том числе и дейтерированных), исследованию межклассовых перегруппировок пиримидиниевых солей под действием реагентов, содержащих первичную аминную группу.

**Научная новизна.** Исследованием взаимодействия 1,1-дизамещенных гидразинов с 1,2-диалкилпиримидиниевыми солями расширены границы применимости перегруппировок с переаминированием. Доказано, что подобные рециклизации с переаминированием по типу енаминовых (Коста-Сагитуллина) могут протекать также под действием 1,1-дизамещенных гидразинов. Разработан и предложен оригинальный способ определения строения азиновых гетероциклов, сочетающий алкилирование пиридиниевого атома азота и последующее применение методики NOESY спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Обнаружен новый тип нуклеофильной перегруппировки пиримидиниевых солей в производные бициклического триазина, сопровождающийся замещением трехатомного фрагмента пиримидинового кольца трехатомным N-C-N-фрагментом α-аминопиразолов. Проведены систематические исследования дейтерообмена в различных пиримидиновых системах. Доказано, что C-метильные группы пиримидиниевых солей легко и избирательно подвергаются изотопному обмену в растворе CD<sub>3</sub>ONa в дейтерированном метаноле-(d<sub>4</sub>). Показано, что для протекания основного дейтерообмена необходимы кватернизация атома азота гетероцикла, либо наличие в молекуле мостикового атома азота. Отсутствие четвертичного атома азота затрудняет (или делает невозможным) отмеченный обмен. Разработаны методы синтеза ряда бис-пиримидиниламиноалканов, их метилиодидов и ангидрооснований,

которые могут найти применение в качестве лигандов в реакциях комплексообразования, а также в синтезе аналогов природных металлокомплексов. Разработан препаративный путь синтеза 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и его производных. Показано, что их промежуточные вещества – этиловые эфиры 2-тиазолилиминометилиденацетоуксусной и циануксусной кислот находятся в виде димеров за счет образования двух водородных связей. Найдено, что гидразоны 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, его оксим, а также бис-пиримидиниевые соли обладают антиоксидантной активностью.

**Практическая ценность.** Проведенные исследования позволяют предложить для применения в тонком органическом синтезе препаративные методы получения ряда производных 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Доказанный в работе избирательный дейтерообмен протонов метильных групп пиримидинового кольца может быть использован как специфический маркер наиболее электрофильного положения молекулы. Явление дейтерообмена может быть использовано как инструмент исследования строения, а также для целенаправленного изотопного обмена в гетероциклах с целью введения в молекулу не только атомов дейтерия, но и трития, что особенно важно при изучении метаболизма лекарств. Отмеченные в работе примеры “перегруппировки с включением фрагмента реагента” в продукт рециклизации, а также рециклизации пиримидиниевой соли в производные триазина, дополняют знания о нуклеофильных перегруппировках пиримидинов.

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 8 статьях и 8-и тезисах докладов конференций.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на: Международной конференции “RESC Collaboration in Chemistry, Biology and Medicine”, Агверан, 2008 г.; III Международной конференции “Химия гетероциклических соединений, Кост-2010”, Москва, 2010 г.; III Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, 2012 г.; 2<sup>nd</sup> International Conference of Young “Chemists Today ICYC-2012”, Tbilisi, 2012; II Всероссийской конференции “Успехи синтеза и комплексообразования”, Москва 2012 г.; III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов (с международным участием) «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2013 г.; III, IV и VI Научных конференциях Российско-Армянского (Славянского) университета, Ереван, 2008, 2009, 2011 г.г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 134 страницах компьютерного набора и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 1 таблицы, 6 рисунков, выводов, списка цитируемой литературы (269 библиографических ссылок) и приложения.

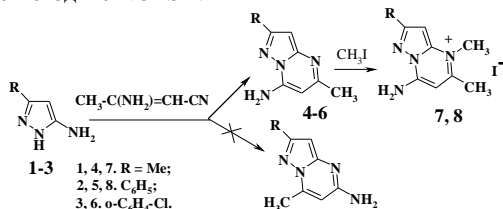
## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ \*

### 1. СИНТЕЗЫ ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ $\alpha$ -АМИНОАЗОЛОВ

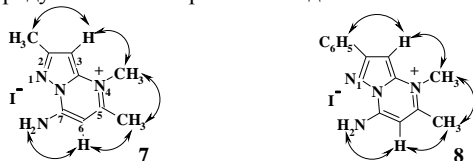
Изучено взаимодействие ряда аминоазолов (3-замещенных-5-аминопиразолов **1-3** и 5-амино-1,2,4-триазола) с 3-аминокротононитрилом. Реакция осуществлена кратковременным сплавлением реагентов при температуре 150-160 °С и с высокими выходами (70-80 %) получены пиразоло[1,5-*a*]пиримидины. С целью выяснения структуры выделенных веществ, то есть определения расположения в пиримидиновом кольце аминной и метильной групп (что невозможно сделать на

\*В работу частично вошли результаты полученные по проектам 13-1D334 и 13RF-087.

основании имеющихся спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , как впрочем и иных спектральных исследований), разработан специальный метод идентификации. Взаимодействием исследуемых пиразолопиримидинов с избытком метилиодида с выходами до 89 % синтезированы иодметилаты, строение которых определено ЯМР спектральными исследованиями по методике NOESY.

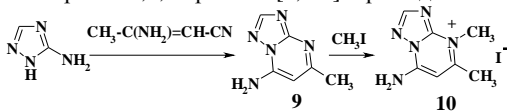


Основываясь на этих исследованиях было доказано, что в соседнем к N-метильной группе положении в пиримидиновом кольце расположена метильная, а не аминная группа. Об этом однозначно свидетельствуют спектры, полученные по методике NOESY. В частности, в спектре иодида **7** отсутствуют ядерные эффекты Оверхаузера (NOE) между протонами N-метильной и аминной групп, и наоборот, присутствуют кросс-пики между протонами двух метильных групп [C(5)-Me и N-Me]. В пользу подобной структуры свидетельствует также наличие в спектре сигналов, характерных взаимодействию протона пиразольного кольца 3-H с протонами двух соседних метильных групп – (N-Me) и C(2)-Me, что неоспоримо доказывает факт расположения аминной и метильной групп, соответственно, в положениях 7 и 5. Отметим также присутствие в спектре NOESY кросс-пигов, соответствующих протонам аминной группы и 6-Н пиримидинового цикла и C(5)-Me и 6-Н. Подобная же картина была зафиксирована для продукта N-метилирования иодметилата **8**.



Таким образом, сочетание приема алкилирования с одной стороны и исследования NOESY спектров полученных при этом веществ с другой стороны, позволили разработать оригинальный метод определения положения заместителей в пиримидиновом кольце, однозначно доказав тем самым структуру синтезированных бициклических соединений **4** и **5**. Данная методика может быть рекомендована для исследования строения молекул не только в ряду гетероциклов, но и иных классов веществ, содержащих основной атом азота, способный подвергаться метилированию.

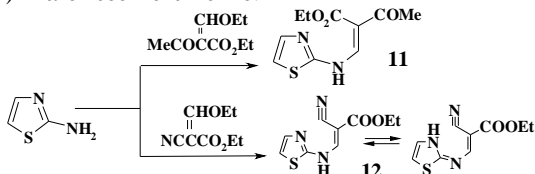
При взаимодействии 3-амино-1,2,4-триазола с 3-аминокротоннитрилом с выходом 80 % был синтезирован 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин **9**.



## 2. СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ 2-АМИНОТИАЗОЛА

В продолжение исследований взаимодействия  $\alpha$ -аминоазолов с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями и их производными, изучена реакция 2-аминотиазола с

этиловыми эфирами этоксиметилиденацетоуксусной и этоксиметилиденциануксусной кислот. Конденсация осуществлена с хорошими выходами (76%) кипячением эквимольных количеств компонентов в спиртовом растворе, что приводит к образованию, этиловых эфиров 2-тиазолилиминометилиденацетоуксусной (**11**) и циануксусной (**12**) кислот соответственно.



Строение последних доказано спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В спектре продукта **11** все сигналы двояны, что свидетельствует о наличии двух геометрических изомеров в соотношении 88:12 (на основании интегралов сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ).

В ИК спектре этого соединения наблюдаются полосы поглощения -NH, а также C=O ацетильной и сложноэфирной групп. Примечательно, что при этом отмечено значительное смещение сигналов по сравнению с поглощением, характерным для перечисленных групп, что, по-видимому, объясняется образованием водородной связи, которая может быть вызвана как межмолекулярным, так и внутримолекулярным взаимодействием. Тип взаимодействия был определен методом разбавления, показавшим наличие межмолекулярной водородной связи между сопряженной карбонильной и NH – группами.

Подобное же образование межмолекулярных водородных связей отмечено и для продукта конденсации 2-аминотиазола с этоксиметилиденциануксусным эфиром. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **12** присутствуют сигналы протонов этильной, нитрильной и =CH-NH групп, а также дублеты двух протонов тиазольного кольца, что подтверждает протекание конденсации. Как и в предыдущем примере, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  свидетельствует о наличии в продукте конденсации **12** двух геометрических изомеров (двоянность всех сигналов), образующихся в соотношении 93:7.

В ИК спектре вещества **12** присутствуют полосы поглощения характерные NH, C=O сложноэфирной, а также сигнал нитрильной группы, со значительным смещением полос поглощения по сравнению с характеристичными для перечисленных групп. Доказано, что полоса поглощения при  $2330\text{ см}^{-1}$  относится к связанной (ассоциированной) нитрильной группе, образованной межмолекулярными водородными связями типа N-H... :NC, что определено методом разбавления. Сделанный вывод нашел однозначное подтверждение и в результате рентген-структурного анализа (РСА). Рентгенограмма соединения **12** (рис. 1) свидетельствует о существовании устойчивого димера (рис. 2). Выяснено, что в кристаллической решетке пары молекул **12** связываются в димеры через пару водородных связей N-H ... NC.

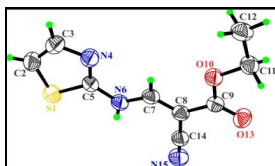


Рис. 1. Строение молекулы **12**.

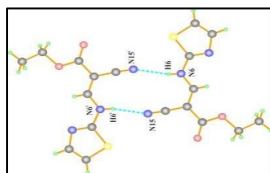
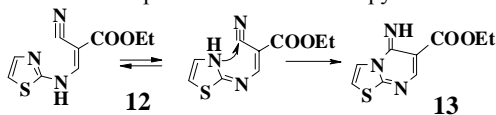


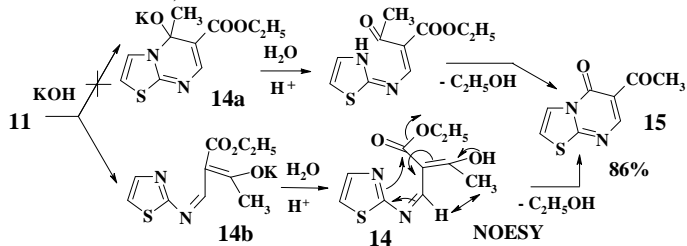
Рис. 2. Димерная пара молекул **12**.

При кипячении соединения **12** в спиртовом растворе с выходом 65% получен бициклический продукт **13** – 5-амино-6-этоксикарбонил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, в ИК спектре которого отсутствует полоса поглощения нитрильной группы, а в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы протонов этильной, двух протонов тиазольного кольца и синглеты протонов CH= и NH= групп.

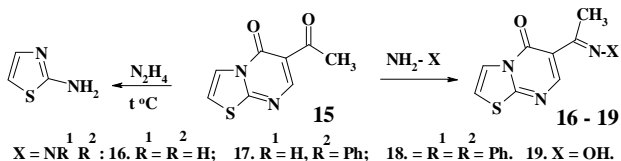


При обработке тиазола **11** спиртовой щелочью сразу выпадает осадок, строение которого на основании спектральных данных трудно охарактеризовать однозначно. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, зарегистрированных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, отмечены существенные отличия от спектров исходного соединения **11**, но в то же время сохранены сигналы, соответствующие этильной, метильной и трем СН- группам, что свидетельствует о сохранении в молекуле сложноэфирной группы и обоих фрагментов (тиазольного и сложнэфирного). Обработкой соединения **14** водой или его подкислением получен 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**15**). Соединение **15** получается также из выпавшего (после обработки спиртовой щелочью) осадка, смешиванием его с водой или разбавленным раствором кислоты.

Рассмотрены две альтернативно возможные структуры выделенного промежуточного соединения, которые могли существовать в виде калиевых солей (соответственно **14a** и **14b**).



В двумерном спектре ЯМР (NOE) исследуемого вещества было замечено дальнейшее взаимодействие между протонами метильной группы и синглета протона 7-Н, что опровергает структуру **14a**. Исходя из этого сделан вывод об образовании промежуточного енолята **14b**, который при обработке водой или последующем подкислении легко гидролизуется в енол **14**, циклизующийся в 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**15**). Строение последнего доказано на основании спектральных исследований (ЯМР и масс-спектр). Реакцией кетона **15** с различными гидразинами и гидросиламинами с хорошими выходами получены соответствующие гидразоны **16-18** и оксим **19**.



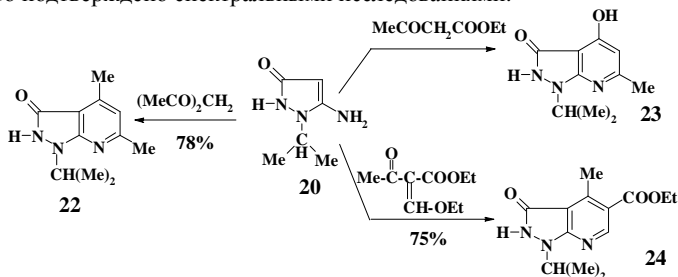
Примечательно, что при кипячении в гидрате гидразина происходит гидразинолиз пиримидинового кольца с образованием 2-аминотиазола.

Отметим, что в ряду синтезированных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов в результате биологических испытаний выявлены вещества, обладающие антиоксидантной активностью. Наиболее активным оказался 6-[1-(2-фенилгидразоно)этил]-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**17**). Антиоксидантную активность также проявили 6-[1-(гидроксиимино)этил]-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**19**) и гидразоны – 6-[1-(2,2-дифенилгидразоно)этил]-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**18**) и 6-(1-гидразоно-этил)-5*H*-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (**16**).

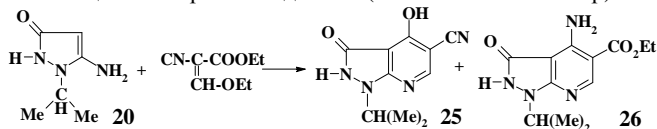
### 3. СИНТЕЗЫ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗИНОВ НА ОСНОВЕ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ $\alpha$ -АМИНОАЗОЛОВ

В отсутствие заместителей в положении 1 пиразольного кольца, несмотря на принципиальную возможность образования и пиримидинового, и пиридинового циклов, конденсация протекает с образованием пиримидиновой, а не пиридиновой системы, то есть в гетероциклизации участвует амидиновый фрагмент N-C-N молекулы аминазола и образуются только производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина. Но при наличии в положении 1 пиразола заместителей конденсация безальтернативно должна идти в направлении получения производных пиразоло[3,4-*b*]пиридина. Интерес к синтезу обоих классов соединений обусловлен высокой биологической активностью, проявляемой производными этих систем.

Нами изучена циклизация 5-амино-1-изопропилпиразол-3(2*H*)-она (**20**), а также другого 1-замещенного пиразола – 2-(5<sup>1</sup>-амино-3<sup>1</sup>-метил-1*H*-пиразол-1<sup>1</sup>-ил)-4,6-диметилпиримидина (**21**) с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями и их производными. В реакциях 1-изопропилпиразолонана **20** с ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром и его этоксиметилиденпроизводным были выделены замещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины (**22-24**), что подтверждено спектральными исследованиями.



В реакции аминопиразолонана **20** с эфиром этоксиметилиденциануксусной кислоты была выделена смесь неизомерных пиразолопиримидинов – **25** и **26**, идентифицированная с помощью спектральных данных (ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектр).

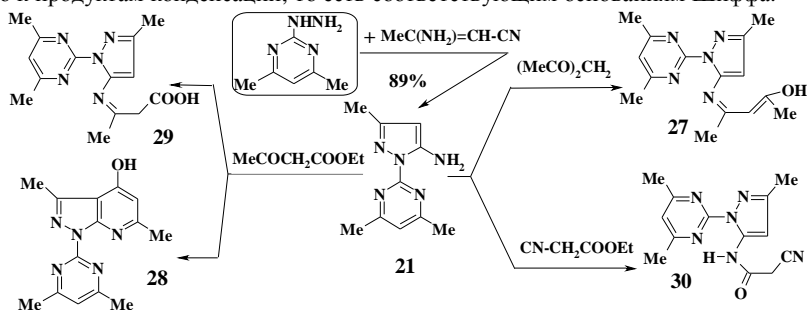


Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **24-26** свидетельствуют о вовлечении в процесс конденсации этоксиметилиденного фрагмента реагента.

С целью продолжения исследования реакций 1-замещенных-5-аминопиразолов с  $\beta$ -дизлектрофильными соединениями, взаимодействием 2-гидразино-4,6-диметилпи-



римидина с 3-аминокрононитрилом, осуществлен синтез 2-(5'-амино-пиразол-1'-ил)-4,6-диметилпиримидина (**21**) с выходом 89% и изучены его реакции с ацетилацетоном, ацетоуксусным и циануксусными эфирами, что в основном приводит к продуктам конденсации, то есть соответствующим основаниям Шиффа.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **27** в слабом поле (13.11 м. д.) присутствует широкий сигнал енольной гидроксильной группы. Отмечены также синглеты метильных групп, гетероароматических протонов пиразольного и пиримидинового циклов, а также метинового протона енольного фрагмента молекулы.

При введении в реакцию этилового эфира ацетоуксусной кислоты основным продуктом реакции оказался пиразоло[3,4-*b*]пиримидин **28**. В той же реакции аминопиразола кроме продукта гетероциклизации **28** был выделен также продукт неполной конденсации **29**, причем в виде кислоты, а не эфира. По-видимому, гидролиз происходит в процессе кипячения, под действием выделяющейся воды, либо при пропускании вещества через хроматографическую колонку.

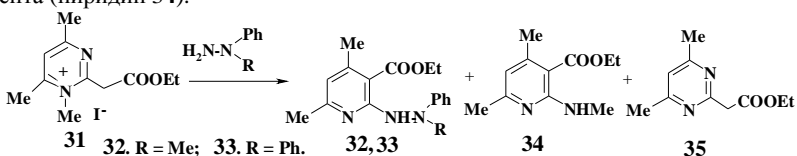
При конденсации аминопиразола **21** с циануксусным эфиром из двух альтернативных вариантов первичной атаки реализуется реакция, протекающая за счет сложноэфирного фрагмента молекулы, что приводит к получению нитрила **30**, строение которого подтверждено также масс-спектрометрически. Отметим, что сигнал пиримидинового протона во всех соединениях этого ряда (**21**, **27-30**) проявляется в узкой области от 6.74 (в аминопиразоле **21**) до 7.01-7.10 м. д.

#### 4. РЕЦИКЛИЗАЦИИ ИОДИДА ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 1,4,6-ТРИМЕТИЛ-2-(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)МЕТИЛПИРИМИДИНИЯ

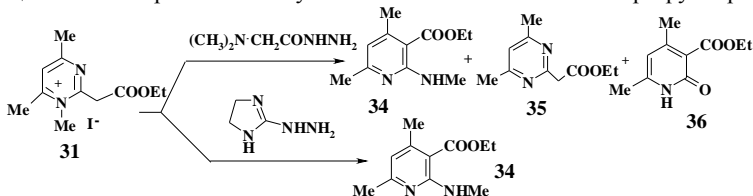
Обнаруженная в ряду пиримидиниевых солей в конце XX века “енаминовая перегруппировка с аминным обменом”, обладающая основными свойствами классической перегруппировки Коста-Сагитуллина, не является изомеризационной, поскольку фрагмент реагента в процессе превращения оказывается в продукте реакции.

В продолжение этих работ была изучена возможность перегруппировки иодида этилового эфира 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (**31**) в производные пиридина под действием 1,1-дизамещенных гидразинов. Оказалось, что соль **31** с 1-метил-1-фенил- и 1,1-дифенилгидразинами превращается в этиловые эфиры 4,6-диметилникотиновой кислоты (соединения **32** и **33** соответственно), содержащие в положении 2 пиридина соответствующие гидразинные фрагменты. Из реакционных смесей были также выделены этиловые эфиры 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой (**34**) и (4,6-диметилпиримидин-2-ил)уксусной кислот (**35**). То есть кроме

рециклизации, протекающей с включением в продукт реакции фрагмента нуклеофила, конкурентно осуществляется также изомеризационная рециклизация без включения реагента (пиридин **34**).



В реакции соли **31** с гидразидом диметиламиноуксусной кислоты не удалось выделить продукт “рециклизации с включением”. Были выделены пиридин **34**, пиримидин **35** и пиридон **36**. Под действием 2-гидразино-4,5-дигидроимидазола превращение также протекало по пути классической енаминовой перегруппировки.



Перегруппировка с включением реагента в продукт реакции отмечена при взаимодействии соли **31** с 1-(3-аминопропил)имидазолом. Были выделены этиловый эфир 2-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино]-4,6-диметилникотиновой кислоты (**37**), а также производные пиридина **34** и пиридона **36**.

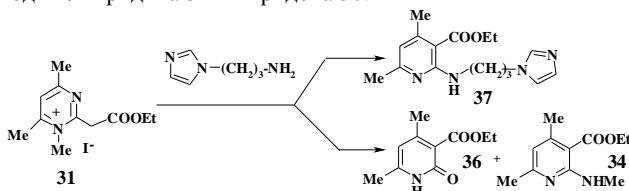
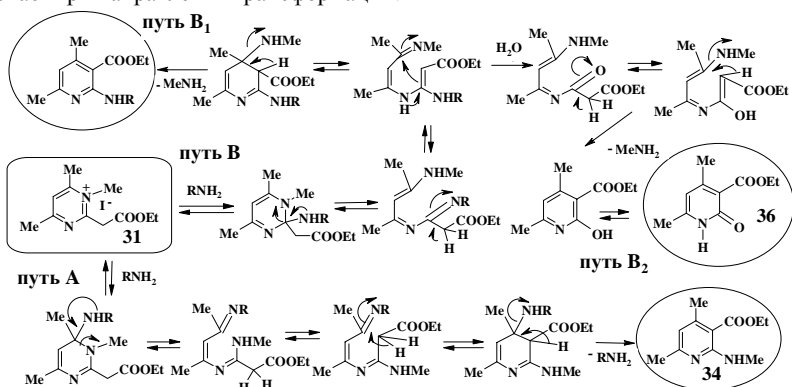


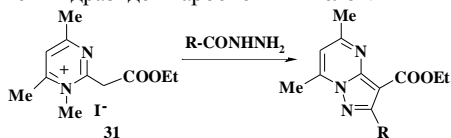
Схема рециклизаций иодида пиримидиния в производные никотиновой кислоты включает три направления трансформации:



Это приводит к синтезу продукта классической перегруппировки (без переаминирования – *путь А*), продукта “перегруппировки с включением фрагмента аминного реагента” в продукт рециклизации (*путь В1*), а также пиридона, образующегося за счет гидролиза аминной группы в интермедиате (*путь В2*). Отметим, что образование пиридона возможно и в результате рециклизации по пути **A**.

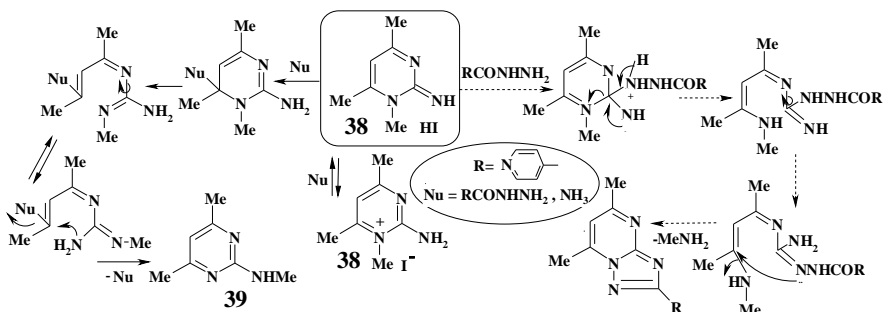
## 5. ПЕРЕГРУППИРОВКА ДИМРОТА ГИДРОИОДИДА 1,2-ДИГИДРО-2-ИМИНО-1,4,6-ТРИМЕТИЛПИРИМИДИНА

Ранее в нашей лаборатории была обнаружена конкурентная изомеризационной перегруппировке Коста-Сагитуллина рециклизация йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (**31**) в производные пиазоло[1,5-а]пиримидина, протекающая под действием гидразидов карбоновых кислот.



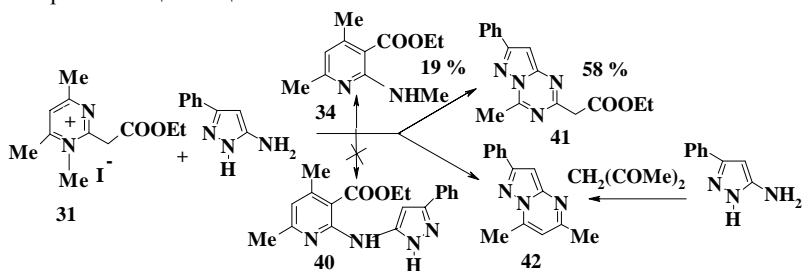
Поскольку такого рода превращение отмечено впервые, было интересным исследовать возможность реализации аналогичного превращения на примере другой пиримидиниевой соли, потенциально способной превращаться по схеме иной изомеризационной перегруппировки – перегруппировки Димрота. С этой целью было изучено превращение гидройодида 1,2-дигидро-2-имино-1,4,6-триметилпиримидина (**38**) под действием гидразида изониотиновой кислоты (изониотида).

Опыты показали, что реакция отмеченных веществ в абсолютном этаноле или в воде приводит лишь к продукту перегруппировки Димрота – 4,6-диметил-2-метиламинопиримидину (**39**). То же вещество было получено при 8-и часовом нагревании в запаянной ампуле соли **38** с водным раствором аммиака. Ожидаемого продукта рециклизации (с включением фрагмента гидразида) мы не обнаружили. Фактически, в описанных опытах изониотид выступил лишь в качестве нуклеофильного реагента, способного раскрыть пиримидиновое кольцо, но не включиться в продукт рециклизации. Другой вывод состоит в том, что по-видимому, атака гидразида направляется только в положение 6 соли **38**, но не в положение 2, что могло бы привести к бициклическому продукту. По-видимому, это связано с уменьшением электрофильности атома С-2 по сравнению с тем же положением в соли **31** за счет введения аминной группы в положение 2.

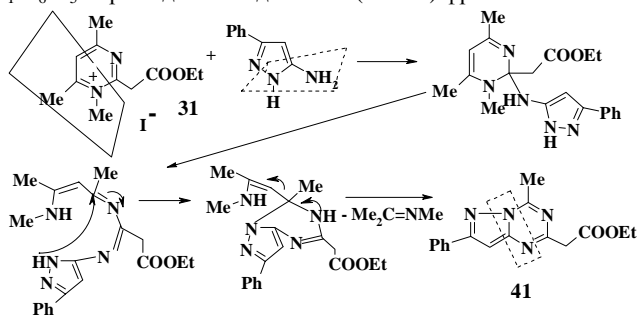


## 6. НОВЫЙ ПУТЬ КОНСТРУИРОВАНИЯ ТРИАЗИнового КОЛЬЦА РЕАКЦИЕЙ ИОДИДОВ ПИРИМИДИНИЯ С АМИНОАЗОЛАМИ

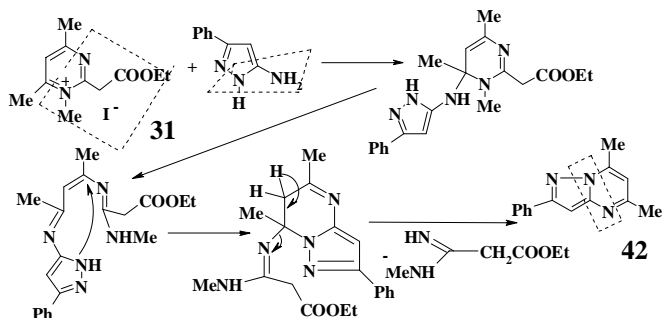
До последнего времени превращения пириимидинов под действием ароматических или гетероароматических аминов не описывались. Поэтому в продолжение наших работ мы исследовали взаимодействие иодида этилового эфира 1,4,6-триметилпириимидинил-2-уксусной кислоты (**31**) в реакциях с замещенными аминопиразолами. Опыты показали, что при кипячении в спирте с 3-амино-5-фенилпиразолом наряду с продуктом классической перегруппировки Коста-Сагитулина **34** и вместо ожидаемого продукта перегруппировки с включением фрагмента пиразола (соединение **40**), в основном был выделен бициклический продукт, идентифицированный нами как 2-фенил-5-этоксикарбонилметил-7-метилпиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин (**41**). В небольшом количестве (8%) был выделен также 2-фенил-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пириимидин (**42**), полученный и встречным синтезом – реакцией исходного 3-амино-5-фенилпиразола с ацетилацетоном.



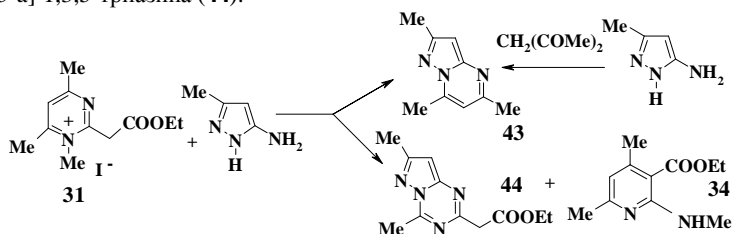
Образование бициклических веществ **41** и **42**, по-видимому, объясняется разнонаправленным протеканием первичной атаки аминного реагента по двум конкурентным положениям – положению 2 и 6 пириимидиновой соли. После атаки по положению C<sub>2</sub> и последующего разрыва пириимидинового кольца по связи N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, реакция протекает с участием эндоциклического азольного атома азота, что приводит к элиминированию иминного производного ацетона и образованию бициклического соединения **41**. Фактически, в результате такой рециклизации происходит замещение фрагмента N<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub> пириимидина амидиновым (N-C-N) фрагментом аминопиразола.



Соединение **42** образуется вследствие первичной атаки аминной группы по положению 6, разрыву связи N<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> и последующей атаке атома азота пиразольного кольца по положению 4 пириимидина, что приводит к замещению трехатомного фрагмента N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> пириимидина с таким же N-C-N фрагментом аминопиразола.



При взаимодействии той же соли пиридиния с 3-амино-5-метилпиразолом также были выделены бициклические производные пиразолопиридина и пиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазина с той лишь разницей, что в этом случае в большем количестве был получен 2,5,7-триметилпиразоло[1,5-а]пиридин (**43**), то есть продукт рециклизации с замещением N-C-N пиридина таким же фрагментом аминопиразола и небольшое количество 2,7-диметил-5-(этоксикарбонил)метилпиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазина (**44**).



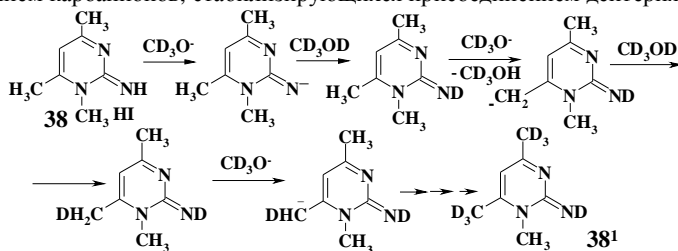
Полученные результаты свидетельствуют об обнаружении нового типа рециклизаций пиридинов, поскольку подобное превращение производных пиридина в производные триазина отмечено впервые. То же самое относится и к превращению в производное пиразолопиридина, протекающему через замещение трехатомного фрагмента пиридина N-C-N-трехатомным фрагментом аминозола.

## 7. ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ОСНОВНЫЙ ДЕЙТЕРООБМЕН ПРОТОНОВ С-МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП В ПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМАХ

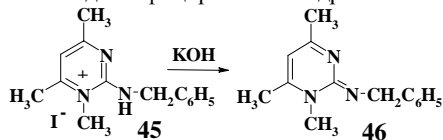
Как показали наши опыты, в зависимости от направления первичной атаки и последующего разрыва связи в пиридиноловом кольце, трансформация (рециклизация) может идти в разных направлениях, что приводит к различным продуктам реакций. В то же время нельзя исключить влияния и такого важного фактора, как природа групп, связанных непосредственно с пиридиноловым кольцом.

В продолжение исследований взаимодействия пиридиноловых систем с нуклеофильными реагентами, а также с целью выявления возможных направлений атаки нуклеофильной частицы по молекуле пиридиниевой соли, изучено поведение некоторых моно- и бициклических пиридиниевых солей в растворах дейтерированного метилата натрия в дейтерометаноле. Проведены ЯМР  $^1\text{H}$  спектральные, а также масс-спектрометрические исследования продуктов такого взаимодействия. Контрольные опыты показали, что в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соли гидроксида 1,2-дигидро-2-имино-1,4,6-триметилпиридина (**38**) в  $\text{CD}_3\text{OD}$  без добавления дейтерированного

метилата натрия, отмечаются сигналы всех протонов, исключая сигнал протона аминной группы, подвергающийся дейтеробмену. Однако, в спектре ЯМР, зарегистрированном после добавления в ту же ампулу небольшого количества  $CD_3ONa$  отмечен легко, количественно, а главное избирательно протекающий основной дейтерообмен протонов лишь С-метильных групп пиримидиниевой соли (в течение 2-5 минут, вследствие замещения атомов водорода атомами дейтерия, наблюдается уменьшение интеграла сигнала протонов  $C_6$ -метильной группы на 77-84 %, а сигнала  $C_4$ -метильной группы на 30-70 %). Оба сигнала при комнатной температуре исчезают в течение нескольких часов. Важно отметить, что в том же спектре сигналы протонов 5-Н пиримидинового кольца и N-метильной группы у кватернизованного атома азота сохраняются (т.е. не исчезают) до конца эксперимента. Исчезновение в спектре ЯМР  $^1H$  сигналов протонов NH и  $CH_3$  групп свидетельствует об основном дейтерообмене протонов отмеченных групп, что возможно при атаке ионом  $CD_3O^-$  по NH и метильным группам, содержащим наиболее кислые протоны, с последующим образованием карбанионов, стабилизирующихся присоединением дейтерия.



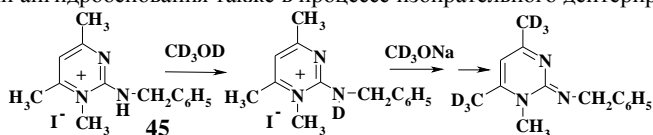
При изучении аналогичного изотопного обмена в молекуле иодида 2-(бензиламино)-1,4,6-триметилпиримидиния (соль 45) была отмечена та же закономерность. В спектре ЯМР  $^1H$  уже через 10 мин наблюдается уменьшение сигналов С-метильных групп, соответственно, на 53 и 90 %, а через 24 часов сигналы этих протонов в спектре и вовсе не фиксировались, что характеризует степень прошедшего дейтерообмена. При растворении в дейтерометаноле, даже без добавления  $CD_3ONa$ , в спектре соли 45 исчезает сигнал протона аминной группы, при этом сигнал метиленовых протонов бензильного фрагмента переходит из дублета в синглет. Дейтерообмена протонов бензильной группы не отмечалось (сигналы протонов и бензольного кольца, и метиленовой группы сохранялись в течение суток и более). Отметим, что при действии на соль 45 эквимолярным количеством спиртовой щелочи удалось выделить и идентифицировать ангидрооснование 46.



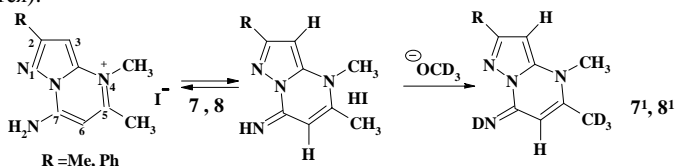
Образование ангидрооснования из соли 45 фиксируется в спектре ЯМР  $^1H$ . В частности, в спектре ангидрооснования 46 отмечено исчезновение сигнала протона аминной группы, а также значительное, в сравнении с сигналом того же протона в иодиде 45 (7.01 м. д.), смещение сигнала протона 5-Н в сильное поле (5.59 м. д.).

Сигнал протона 5-Н выделенного ангидрооснования был отмечен в той же области спектра ЯМР  $^1H$ , в которой наблюдался сигнал протона 5-Н продукта,

полученного после дейтерообмена под действием  $CD_3OD$ , что свидетельствует об образовании ангидрооснования также в процессе избирательного дейтерирования.

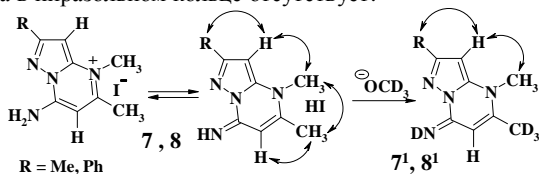


Аналогичный изотопный обмен под действием  $CD_3ONa$  отмечен и в спектрах ЯМР  $^1H$  аннелированных пириимидинов – вышеописанных иодидов 2-замещенных 7-амино-4,5-диметилпиразоло[1,5-а]пириимидиния **7** и **8**. При этом в первые минуты реакция протекает медленнее, чем в случае моноциклических солей, однако через несколько часов обмен завершается и сигнал группы 5- $CH_3$  в спектре ЯМР  $^1H$  не фиксируется).



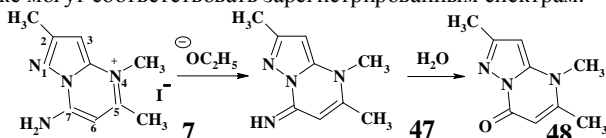
Нами доказано, что основной дейтерообмен затрагивает протоны только amino- и  $C_5$ -метильной групп пириимидина. Как и в выше описанных примерах солей **38** и **45**, иные протоны (3-Н и 6-Н пиразольного и пириимидинового колец, метильной группы кватернизованного атома азота, а также заместителей, находящихся в пятичленном цикле – 2- $C_6H_5$  и 2- $CH_3$ ) не подвергаются дейтерообмену. В растворе  $CD_3ONa/CD_3OD$  была изучена динамика изменения спектров иодидов пириимидиния **7** и **8**.

Положение подвергающейся изотопному обмену метильной группы в соединениях **7** и **8** определено применением двумерной спектроскопии ЯМР. В частности, в спектре выделенных после дейтерообмена веществ **7<sup>1</sup>** и **8<sup>1</sup>** отсутствуют ядерные эффекты Оверхаузера (ЯЭО) между метильными группами N-Me и  $C_5$ -Me, а также  $C_5$ -Me и 6-Н, имеющиеся в NOESY спектрах недеийтерированных исходных веществ **7** и **8**. В спектре соединения **7<sup>1</sup>** (R=Me) присутствуют кросс-пики между протонами метильной группы  $C_2$ -Me и 3-Н, а также 3-Н и N-Me, что однозначно подтверждает протекание дейтерообмена в метильной группе C-5, а не в пиразольном кольце. Косвенным подтверждением протекания такого изотопного обмена является также реализация того же превращения в соединении **8** (R =  $C_6H_5$ ), в котором метильная группа в пиразольном кольце отсутствует.



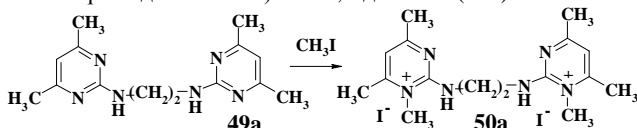
Дейтерообмен в соединениях **38<sup>1</sup>**, а также **7<sup>1</sup>** и **8<sup>1</sup>** подтвержден также масс-спектрометрически. В частности, о дейтерообмене свидетельствует присутствие в масс-спектре соединения **7<sup>1</sup>** пиков 177, 178, 179 и 180 соответствующих ( $M^++1$ ), ( $M^++2$ ), ( $M^++3$ ) и ( $M^++4$ ), то есть относящихся к продуктам, содержащим атомы дейтерия в метильной и иминной группах. Отметим, что молекулярный ион  $M^+ = 176$  соответствует массе ангидрооснования **47** [ $M_{\text{соли}} - HI$ ], который получается при взаи-

модействии соли **7** с алкоголятом натрия. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектр подтверждают получение соединения **47** (точнее, не противоречат этому). Однако, данные элементного анализа выделенного вещества соответствуют продукту гидролиза 7-иминной группы, то есть оксо-производному **48**, спектральные характеристики которого также могут соответствовать зарегистрированным спектрам.



Исчезновение в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов С-метильных групп пиримидинового кольца, а также появление в масс-спектрах пиков, превышающих массу молекулярного иона исходных веществ, свидетельствует об основном дейтерообмене протонов в отмеченных группах. Образование карбанионов, а также отрицательного заряда на экзотрициклическом атоме азота, естественно, протекает и в недеитерированном растворе щелочи или алкоголята, где может составлять конкуренцию или даже полностью блокировать атаку нуклеофильной частицы в процессе нуклеофильных рециклизаций пиримидиновых систем.

Дейтерообмен протонов аминной и С-метильных групп пиримидинового кольца отмечен также на примере бис-пиримидинилиодидов, в частности, йодметилата  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -бис(4,6-диметилпиримидин-2-ил)этан-1,2-диамина (**49a**) – йодида  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -бис-(1',4',6'-триметилпиримидин-2'-илий)этан-1,2-диамина (**50a**).



Как и в рассмотренных выше примерах изотопный обмен затрагивает лишь более подвижные атомы водорода аминных групп, а при добавлении в раствор  $\text{CD}_3\text{OD}$  небольшого количества  $\text{CD}_3\text{ONa}$  в течение 5-7 мин отмечается обмен протонов метильных групп пиримидинового кольца (соответственно, на 20 и 40%, который в последующие 2,5 часа практически не претерпевает существенных изменений. Удивительно, однако, что уже с первых минут был отмечен быстро протекающий и более выраженный, чем обмен протонов С-метильных групп, изотопный обмен протонов этиленового мостика (на 75%), что возможно связано с превращением бис-аддукта в бис-ангидроформу, которая благодаря образуемому карбаниону и сопряжению с пиримидиновыми кольцами легче подвергается основному обмену протонов метиленовых групп. Этим же (то есть перераспределением отрицательного заряда по пиримидиновым кольцам) можно объяснить и уменьшение степени обмена протонов в С-метильных группах.

Изотопный обмен под действием  $\text{CD}_3\text{ONa}$  отмечен в спектре еще одного аннелированного производного пиримидина, содержащего мостиковый атом азота – 6-ацетил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-она (соединение **15**). Однако, в этом случае, кроме частично наблюдающегося (55%) дейтерообмена протонов ацетильной группы, обмену подвергается также один из протонов тиазольного кольца (в течение 10 мин на 80%, а через 2,5 часа от начала реакции практически количественно). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированном в  $\text{CD}_3\text{OD}$ , отмечены сигналы двух дублетов



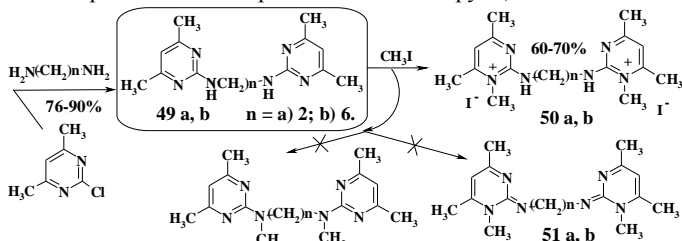
(7,5 и 8,25 м.д.) и синглета (8,73 м.д.) ароматических протонов. После добавления  $CD_3ONa$  в ампулу ЯМР один из дублетов превращается в синглет, а другой исчезает.

По данным спектра ЯМР  $^1H$  в растворе дейтерированного метанола ( $CD_3OD$ ) изотопный обмен под действием  $CD_3ONa$  не был отмечен даже через трое суток в 1-изопропил-4,6-диметил-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-оне (**22**). Из отмеченного следует, что для протекания дейтерообмена алкильных групп необходимым (важным) требованием является кватернизация атома азота гетероцикла, либо наличие в молекуле мостикового атома азота, что по-видимому, облегчает нуклеофильную атаку, а следовательно и основной дейтерообмен. Отсутствие четвертичного атома азота затрудняет (или делает невозможным) отмеченный обмен. Последнее было подтверждено при попытке изотопного обмена на деметилированных системах тех солей, которые подвергались дейтерообмену (соответственно, соединения **4** и **5**, 2-амино-4,6-диметилпиримидин, а также бис-пиримидиниевое производное **49a**). Во всех четырех примерах обмену подвергались лишь протоны аминных групп.

Практическим результатом проведенных исследований является то, что дейтерообмен метильных групп пиримидинового кольца может рассматриваться как специфический маркер электрофильного положения молекулы, принимающего атаку нуклеофила. Отмеченное явление избирательного дейтерообмена, несомненно, может стать инструментом исследования строения различных азинов, а также для целенаправленного изотопного обмена в гетероциклических системах, в частности, в пиримидиновом кольце, с целью введения в молекулу атомов дейтерия, а возможно и трития, что особенно важно при изучении метаболизма лекарств.

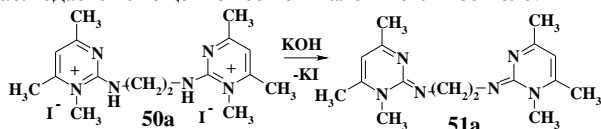
## 8. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ БИС-ПИРИМИДИНИЛДИАМИНОВ

Синтез бис-пиримидинильных производных **49a** и **50a** был осуществлен взаимодействием 4, 6-диметил-2-хлорпиримидина с этилендиамином и последующим нагреванием полученного бис-аддукта **49a** в запаянной ампуле с двукратным количеством метилиодида. По той же схеме синтезированы соответствующие производные гексаметилендиамина –  $N^1, N^6$ -бис(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексан-1,6-диамин (**49b**) и продукт его метилирования – иодид  $N^1, N^6$ -бис(1',4',6'-триметилпиримидин-2'-илий)гексан-1,6-диамина (соль **50b**). Показано, что независимо от соотношения реагентов реакция с высокими выходами протекает за счет обеих аминных групп. Спектры ЯМР  $^1H$  соединений **49a** и **49b** свидетельствуют о симметричном строении их молекул. В спектрах соединений **50a** и **50b** алкилирование приводит к смещению сигналов всех протонов, связанных с пиримидиновыми кольцами в слабое поле. Важно, что при этом не наблюдается перехода amino-групп в иминную форму, равно как и алкилирования аминных групп (в спектрах солей **50a** и **50b** сохранены широкие сигналы протонов аминных групп).

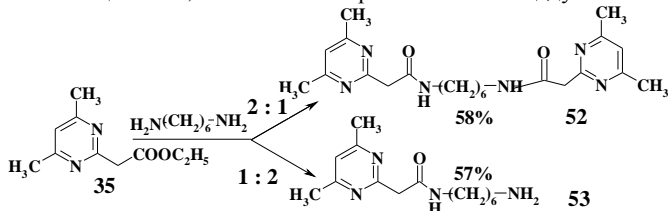


Важно также отметить, что бис-пиримидиниевые соли **50a** и **50b** проявили высокую антиоксидантную активность.

При обработке соли **50a** двукратным количеством щелочи отмечено образование ангидрооснования **51a**, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  которого отсутствует сигнал аминных протонов и наблюдается смещение всех сигналов в сильное поле.



Бис-аддукт – бис-амид (4,6-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты-1,6-гексана (**52**) синтезирован реакцией этилового эфира (4,6-диметилпиримидин-2-ил)-уксусной кислоты (**35**) с гексаметилендиамином при мольном соотношении реагентов 2:1. При недостатке пиримидина **35** и значительном избытке аминного компонента (мольное соотношение 1:2), реакция с гексаметилендиамином идет с получением продукта монозамещения **53**, с частичным образованием бис-аддукта **52**.



Отметим, что получение замещенных бис-пиримидиниламиноалканов представляет самостоятельный синтетический интерес, поскольку из-за наличия в их составе атомов азота пиримидинового типа и аминных групп они могут оказаться перспективными лигандами для координационных соединений хелатного типа, моделирующих природные металлоферменты, а также в качестве электроактивных катализаторов и соединений для селективного извлечения редкоземельных металлов из растворов. Они также являются хорошей синтетической платформой, содержащей фрагменты гетероциклов, для получения гетероциклофанов и других макроциклов для супрамолекулярной химии.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что ациклические промежуточные вещества синтеза 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она и 5-имино-6-этоксикарбонил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина находятся в виде димеров за счет образования двух водородных связей.
2. Доказано, что перегруппировки с переаминированием по типу енаминовых (Коста-Сагитуллина) могут протекать также под действием 1,1-дизамещенных гидразинов.
3. Протоны *S*-метильных групп пиримидиниевых солей легко и избирательно подвергаются изотопному обмену под действием раствора  $\text{CD}_3\text{ONa}$  в дейтерометаноле- $(d_4)$ . Доказано, что для протекания основного дейтерообмена алкильных групп необходимы кватернизация атома азота гетероцикла либо наличие в молекуле мостикового атома азота.

4. Разработан и предложен оригинальный способ определения строения азиновых гетероциклов, сочетающий алкилирование атома азота пиридинового типа и последующее применение методики NOESY спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .
5. Обнаружен новый тип нуклеофильной перегруппировки пиримидиниевых солей в производные бициклического 1,3,5-триазина, протекающий за счет замещения трехатомного фрагмента пиримидинового кольца трехатомным фрагментом  $\alpha$ -аминопиразолов.
6. Разработаны методы синтеза бис-пиримидиниламиноалканов и их иодметилатов. Показано, что независимо от соотношения реагентов получают соответствующие бис-аддукты.
7. Найдено, что гидразоны и оксим замещенного 6-ацетил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а также бис-пиримидиниевые соли обладают антиоксидантной активностью.

**Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:**

1. Данагулян Г.Г., Киракосян В.Г., Туманян А.К. Нетрадиционный путь синтеза азинов через перегруппировки пиримидинов. // International Conference "RESC Collaboration in Chemistry, Biology and Medicine". Aghveran, Armenia, 2008, p. 35.
2. Данагулян Г.Г., Туманян А.К. Новый путь конструирования триазинового кольца. // ХГС, 2010, N 5, с. 794-796.
3. Данагулян Г.Г., Туманян А.К. Рециклизация пиримидиниевых солей под действием аминоазолов. // III Международная конференция "Химия гетероциклических соединений" посвященная 95-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста. Сб. тезисов, Москва, 2010, с. 73.
4. Tumanyan A., Danagulyan A., Boyakhchyan A., Danagulyan G. Study of deuterium exchange of protons in azine systems. // Second International conference of young chemists (ICYC-2012). Tbilisi, Georgia, 2012, p. 14-16.
5. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Бояхчян А.П., Данагулян А.Г. Избирательный дейтерообмен протонов *S*-метильных групп пиримидина. // II Всероссийская научная конференция "Успехи синтеза и комплексообразования" (с международным участием). Тез. докл., Москва, 2012, с. 49.
6. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г. Синтез 1-замещенных-5-аминопиразолов и их превращения в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями. // III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Успехи в области органической и фармацевтической химии". Материалы конференции, Ереван, 2012, с. 85.
7. Данагулян Г.Г., Киноян Ф.С., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г. Синтез и спектральное исследование продуктов конденсации 2-аминотиазола с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями. // III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Успехи в области органической и фармацевтической химии". Материалы конференции, Ереван, 2012, с. 86.
8. Туманян А.К. Реакции  $\alpha$ -аминоазолов с 3-аминокрононитрилом. // Вестник РАУ (физико-математические и естественные науки), 2012, N 2, с. 42-48.
9. Данагулян Г.Г., Туманян А.К. Рециклизации пиримидиниевых солей под действием реагентов, содержащих аминные группы // Сб. трудов. "Некоторые успехи

органической и фармацевтической химии”, Ереван, НТЦ ОФХ НАН РА, 2012, с. 49-78.

10. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Киноян Ф.С., Григорян Т.А. Синтез некоторых [1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов на основе 2-аминотиазола и их спектральное исследование. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 1, с. 76-83.
11. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г. Реакции 1-изопропил(пиримидин-2-ил)замещенных 5-аминопиразолов с  $\beta$ -диэлектрофильными реагентами. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 1, с. 101-109.
12. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Айрапетян К.К. Синтез замещенных бис-пиримидинилдиаминов. // Вестник РАУ (физико-математические и естественные науки), 2013, N 1, с. 49-56.
13. Данагулян Г.Г., Туманян А.К. Новые примеры енаминовой перегруппировки солей пиримидиния под действием производных гидразина. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 2, с. 287-292.
14. Данагулян Г. Г., Туманян А. К., Бояхчян А. П. Избирательный дейтерообмен протонов С-метильных групп в азиновых (моно- и бициклических пиримидиновых) системах. // ДНАН Армении, 2013, т. 113, N 2, с. 167-173.
15. Григорян Т.А., Туманян А.К., Данагулян Г.Г. Синтез потенциально биоактивных N-замещенных производных пиразоло[3,4-b]пиридина. // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Сб. материалов конференции, Санкт-Петербург, 2013, с. 13-14.
16. Туманян А.К., Бадалян Л.С., Данагулян Г.Г. Синтез бис-пиримидиниламиноалканов с целью изучения связи строение-биоактивность. // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Сб. материалов конференции, Санкт-Петербург, 2013, с. 32.

## ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ ԱՐԱՔՄՅԱ ԿԱՐՈՒՇԻ

### ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆՈՒԿԼԵՈՑԻԼ ՎԵՐԱՆՄԲԱՎՈՐՈՒՄՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

#### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Պիրիմիդինի շարքում նուկլեոֆիլ ռեցիկլումների բնագավառում հետազոտությունների արդիականությունը պայմանավորված է նրանով, որ այդ դեպքում նոր միացությունների սինթեզները իրականացվում են ոչ թե առանձին ատոմների և ֆունկցիոնալ խմբերի տեղակալման շնորհիվ, այլ ուղղված են կարևոր դասերի միացությունների ստացման սկզբունքորեն նոր ուղիների մշակմանը, ինչը ժամանակի ընթացքում կարող է ընդլայնել սինթետիկ մեթոդների զինանոցը:

Աշխատանքը նվիրված է կամրջակային ազոտի ատոմ պարունակող բիցիկլիկ ազինային համակարգերի սինթեզի մեթոդների մշակմանը, տարբեր ազոակների (ներառյալ դեյտերացված) ազդեցությամբ պիրիմիդինիումային աղերի միջոցառային վերախմբավորումների հետազոտմանը:

2-Ամինոթիազոլի և էթօքսիմեթիլիդենացետոքացալսաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ սինթեզվել է 2-թիազոլիլիմինումեթիլիդենացետոքացալսաթթվի էթիլ էսթեր, որն այնուհետև ցիկլվել է 5H-թիազոլո[3,2-a]պիրիմիդինի ածանցյալի: Սպեկտրալ հետազոտություններով պարզվել է, որ միջանկյալ ացիկլիկ կոնդենսման արգասիքում առկա են միջուկեկուլային ջրածնական կապեր գուգորդված կարբոնիլային և ամինային խմբերի միջև: Ստացված 6-ացետիլ-5H-[1,3]թիազոլո[3,2-a]պիրիմիդին-5-ոնի և հիդրազինների ու հիդրօքսիլամինի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան հիդրազոնները և օքսիմը, որոնք ցուցաբերել են հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

Հետազոտվել է 1,4,6-տրիմեթիլ-2-(էթօքսիկարբոնիլ)մեթիլպիրիմիդինիումի յոդիդի ռեցիկլումը 1-մեթիլ-1-ֆենիլ- և 1,1-դիֆենիլիդրազինի, ինչպես նաև 1-(3-ամինոպրոպիլ)իմիդազոլի ազդեցությամբ: Պարզվել է, որ բոլոր դեպքերում, բացի էլային աղի դեմեթիլացման արգասիքից և դասական ենամինային վերախմբավորման արգասիք հանդիսացող 4,6-դիմեթիլ-2-մեթիլամինանիկոտինաթթվի էսթերից, առաջանում են նաև վերամիներացմամբ ընթացող վերախմբավորման արգասիքներ՝ համապատասխան 1,1-դիտեղակալված հիդրազին-2-իլ- և 2-[3-(1H-իմիդազոլ-1-իլ)պրոպիլամինալ]-4,6-դիմեթիլնիկոտինաթթուների էթիլ էսթերներ:

Մշակվել և առաջարկվել է ազինային համակարգերի կառուցվածքի ապացուցման յուրօրինակ եղանակ, որը ներառում է պիրիդինային տիպի ազոտի ատոմի ակիլացումը և ստացված նյութերի NOESY մեթոդիկայով գրանցված ՄՄՌ  $^1\text{H}$  սպեկտրների հետազոտումը: Բիցիկլիկ ազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների մոդելների սինթեզն իրականացվել է համապատասխան 5-ամինոազոլների և 3-ամինոկրոտոնոնիտրիլի փոխազդեցությամբ: Պիրազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդիններում ամինային խմբի դիրքը ապացուցվել է նշված նյութերի ակիլացման արգասիքների՝ NOESY մեթոդիկայով գրանցված ՄՄՌ  $^1\text{H}$  սպեկտրների հետազոտման միջոցով:

Ապացուցվել է, որ պիրիմիդինիումային աղերի (մոնո- և բիցիկլիկ) C-մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմները հեշտությամբ, քանակապես և ընտրողաբար ենթարկվում են իզոտոպային փոխանակման  $\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$ -ի լուծույթում: Պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբերի պրոտոնների հիմնային ընտրողական դեյտերափոխանակման երևույթը կարող է կիրառվել որպես նուկլեոֆիլ մասնիկի հարձակմանը ենթարկվող մոլեկուլի առավել էլեկտրոֆիլ հատվածի յուրօրինակ մարկեր: Նշված երևույթը կարող է օգտագործվել տարբեր ազինների կառուցվածքի հետազոտման, ինչպես նաև դառնալ կարևոր գործիք հետերոցիկլիկ միացություններում նպատակառոտորված իզոտոպային փոխանակման համար մոլեկուլի մեջ ոչ միայն դեյտերիումի, այլ նաև տրիտիումի ատոմներ ներմուծելու նպատակով, ինչն առավել կարևոր է դեղերի նյութափոխանակության (մետաբոլիզմի) ուսումնասիրման ժամանակ:

Բացահայտվել է  $\alpha$ -ամինաազոլների ազդեցությամբ պիրիմիդինիումային աղերի՝ բիցիկլիկ 1,3,5-տրիազինի ածանցյալների անցման նուկլեոֆիլ վերախըմբավորումների նոր տեսակ, որն ընթանում է պիրիմիդինային օղակի եռատոմանի հատվածի տեղակալմամբ՝ ամինաազոլի N-C-N եռատոմանի հատվածով:

Հետազոտվել են 4,6-դիմեթիլ-2-քլորպիրիմիդինի ռեակցիաները էթիլենդիամինի և հեքսամեթիլենդիամինի հետ: Պարզվել է, որ ռեակցիայի պայմաններում, անկախ ռեագենտների հարաբերությունից, առաջանում են համապատասխան բիս-պիրիմիդինիլ ածանցյալներ: Պիրիմիդինային օղակի հաշվին է ընթանում նաև ակիլացումը մեթիլյոդիիլ ավելցուկում: Տեղակալված պիրիմիդինիումային աղերի շարքում նկատվել է հակաօքսիդանտային բարձր ակտիվություն: Պիրիմիդինիլամինաածանցյալների և ակալու սպիրտային լուծույթի փոխազդեցությամբ ստացվել են համապատասխան անհիդրոհիմքերը:

**ARAKSYA KARUSH TUMANYAN**

**SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PYRIMIDINES AND  
STUDY OF THEIR NUCLEOPHILIC REARRANGEMENTS**

INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY IN THE SCIENTIFIC  
TECHNOLOGICAL CENTRE OF ORGANIC AND PHARMACEUTICAL  
CHEMISTRY SNPO NAN RA

**SUMMARY**

The urgency of research in recyclizations including pyrimidine rearrangements is defined by the fact that synthesis of new compounds is aimed at the development of basically novel routes for obtaining important classes of compounds that will eventually expand the stock of synthetic methods rather than at replacement of certain atoms and functional groups. The present work is devoted to the research of methods for the synthesis and modification of bicyclic azines including a bridged nitrogen atom, study of pyrimidinium systems transformations under the influence of nucleophilic reagents (including deuterated).

The reaction of 2-aminothiazole with ethyl ethoxymethylideneacetoacetic ester resulted in ethyl 2-thiazolyl-iminomethylideneacetoacetic ester which was then cyclized into 5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivative. Spectral studies showed that the intermediate non-cyclic product contained intramolecular hydrogen bonds between the conjugated carbonyl and NH groups. By the reaction of the obtained 6-acetyl-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one with hydrazines and hydroxylamine the appropriate hydrazones and oxime with antioxidant activity were synthesized.

Recyclizations of ethyl 1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)methylpyrimidinium iodide under the influence of 1-methyl-1-phenyl-, 1,1-diphenylhydrazine and 1-(3-aminopropyl)imidazole were studied. It was shown that in all cases, except the demethylation product of the initial salt and the product of classic enamine rearrangement - 4,6-dimethyl-2-methylaminonicotinic ester, rearrangement products with transamination, namely, ethyl esters of the corresponding 2-(1,1-disubstituted hydrazin-2-yl) and 2-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propylamino]-4,6-dimethylnicotinic acids were generated.

An original method for identification of the structure of azine heterocycles combining alkylation of pyridinium nitrogen atom and further application of the NOESY method for  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy has been developed and suggested.

Synthesis of the investigated bicyclic models of azolo[1,5-a]pyrimidines was carried out by interaction of the appropriate 5-aminoazoles with 3-amino-crotononitrile. Position of the amine group in pyrazolo[1,5-a]pyrimidines was proved by NMR spectra according to NOESY method based on spectra of alkylation products.

By registering  $^1\text{H}$  NMR spectra it was revealed that under the influence of deuterated sodium methylate in deuteromethanol the basic deuterium exchange of protons proceeded easily, quantitatively and selectively only in C-methyl groups of pyrimidinium salt in mono and bicyclic systems.

The selective deuterium exchange of protons of the pyrimidine ring methyl groups, proved in the work, can be used as a specific marker of the most electrophilic position of the molecule accepting a nucleophilic attack. The effect of deuterium exchange can be used as a tool for structure research as well as for purposeful isotope exchange in heterocycles aimed at introduction of not only deuterium atoms but also those of tritium into the molecule. This is especially important in study of drug metabolism.

A new type of nucleophilic rearrangement of pyrimidinium salts into derivatives of bicyclic 1,3,5-triazine proceeding at the expense of substitution of a triatomic fragment of a pyrimidine ring with a fragment of  $\alpha$ -aminopyrazoles was revealed.

The reactions of 4,6-dimethyl-2-chloropyrimidine with ethylenediamine and hexamethylenediamine were studied. It was shown that the reactions resulted in the corresponding bis-pyrimidinyl derivatives irrespective of the reagents ratio. Similarly, alkylation proceeds by the excess of methyl iodide at the expense of two pyrimidine rings. Bis-pyrimidinyl salts have antioxidant activity. The corresponding anhydro bases are formed by interaction of pyrimidinylaminoalkanes with alcoholic alkali.