

лад якого на 3—4 порядки перевищує швидкість термічного розпаду пероксидів.

SUMMARY. The kinetics of reactions of 4-[4-(dimethylamino)styryl]pyridine with benzoyl (283—308 K), cumyl and *tert*-butyl (343 K) peroxides in chlorobenzene were studied by spectrophotometric method. The reactions of decomposition of peroxides in the presence of 4-[4-(dimethylamino)styryl]pyridine occurs with formation of amine—peroxide complex. The rate of unimolecular decomposition of complex is about a 3—4-fold higher than the rate of peroxides thermolysis.

1. Srinivas S., Taylor K.G. // J. Org. Chem. -1990. -**55**, № 6. -P. 1779—1786.
2. Imoto M., Otsu T., Kimura K. // J. Polym. Sci. -1955. -№ 15. -P. 475.
3. Андреев В.П., Батоцыренова Е.Г., Рыжаков А.В.,

Институт физико-органической химии и углеродной химии
НАН Украины им. Л.М. Литвиненко, Донецк

Поступила 24.04.2004

УДК 547.792

В.В. Липсон, В.В. Бородинна, М.Г. Широбокова

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА С БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ И КИСЛОТОЙ МЕЛЬДРУМА

Взаимодействие 3,5-диамино-1,2,4-триазола с бензальдегидами и кислотой Мельдрума, а также арилметиленпроизводными или аддуктами Михаэля на ее основе в метаноле приводит к арилзамещенным 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онам. При проведении реакции в ДМФА образуется смесь 5- и 7-оксоизомеров.

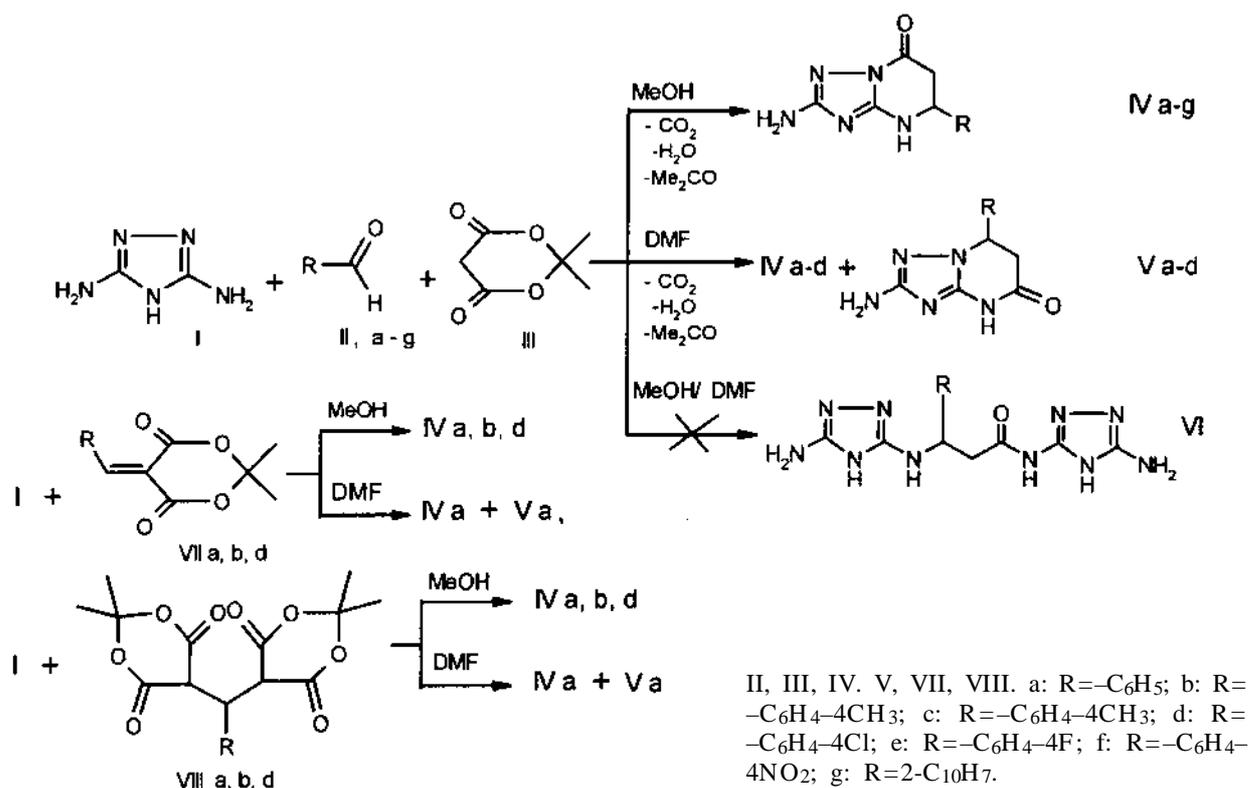
Циклоконденсации α -аминоазолов с карбонильными 1,3-бизлектрофилами — широко распространенный метод синтеза азолопиридиновых или пиримидиновых систем [1—3]. При этом наиболее обсуждаемыми остаются вопросы региональности такого взаимодействия, обусловленные неэквивалентностью реакционных центров в молекуле амина и карбонильного соединения. Ранее нами исследованы реакции 3-амино-1,2,4-триазола с арилметиленпроизводными кислоты Мельдрума, а также их синтетическими эквивалентами или предшественниками и показано, что в зависимости от условий проведения процессов возможно образование как конденсированных систем — тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-онов, так и продуктов линейного строения — 3-арил-N-(2H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-

иламино)пропионамидов [4, 5]. В ряду последних были выявлены вещества с выраженной антиоксидантной и антигипергликемической активностью [6].

Цель настоящей работы — установить направленность взаимодействия 3,5-диамино-1,2,4-триазола (I) в реакциях с замещенными бензальдегидами (II а–г) и кислотой Мельдрума (III), а также продуктами их межмолекулярной конденсации — арилметиленпроизводными кислотами Мельдрума (VII а,b,d) и аддуктами Михаэля (VIII а,b,d) в различных условиях.

Оказалось, что при кипячении эквимольных количеств исходного аминоксолола I, бензальдегидов II а–г и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона III в метаноле образуются арилзамещенные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны (IV а–г). Анало-

© В.В. Липсон, В.В. Бородинна, М.Г. Широбокова, 2005



Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений IV a-g и IX a,d

Соединение	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Найдено вычислено, %			ИК-спектр, KBr, ν, см ⁻¹	Выход, %
			C	H	N		
IV a	268–271	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O	<u>58.00</u>	<u>4.86</u>	<u>30.60</u>	3460, 3340–2800, 1724, 1632, 1560	31(A), 37(Б), 35(В), 42(Г), 21(Д), 20(Е), 23(Ж), 22(З)
			57.64	4.80	30.57		
b	292–295	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>55.68</u>	<u>5.07</u>	<u>27.09</u>	3468, 3284–2800, 1720, 1636, 1560	42(A), 44(Б), 45(В), 24(Д)
			55.60	5.02	27.03		
c	287–290	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O	<u>59.22</u>	<u>5.40</u>	<u>28.84</u>	3464, 3292–2800, 1736, 1636, 1560	54(A), 18(Д)
			59.26	5.35	21.81		
d	282–285	C ₁₁ H ₁₀ N ₅ ClO	<u>50.14</u>	<u>3.85</u>	<u>26.60</u>	3416, 3332–2800, 1720, 1628, 1564	50(A), 55(Б), 53(В), 56(Г), 20(Д), 23(З)
			50.09	3.80	26.57		
e	273–275	C ₁₁ H ₁₀ N ₅ FO	<u>53.39</u>	<u>3.97</u>	<u>28.30</u>	3472, 3268–2800, 1740, 1640, 1560	51 (A)
			53.44	4.05	28.34		
f	>350	C ₁₁ H ₁₀ N ₆ O ₃	<u>48.15</u>	<u>3.69</u>	<u>30.71</u>	3418, 3348–2800, 1724, 1636, 1560, 1352	45(A)
			48.18	3.65	30.66		
g	269–272	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O	<u>64.56</u>	<u>4.69</u>	<u>25.07</u>	3456, 3344–2800, 1720, 1636, 1556	41(A)
			64.52	4.66	25.09		
IX a	170–172	C ₉ H ₉ N ₅	<u>57.69</u>	<u>4.74</u>	<u>37.46</u>	3272, 3108, 1664	57
			57.75	4.81	37.43		
d	260–262	C ₉ H ₈ N ₅ Cl	<u>48.71</u>	<u>3.65</u>	<u>31.69</u>	3316, 3120, 1664	68
			48.76	3.61	31.60		

гичный результат получен и при использовании в качестве биелектрофильных компонент конденсации арилметиленпроизводных кислоты Мельдрума VII a,b,g и аддуктов Михаэля на ее основе VIII a,b,g (см. схему).

Состав и строение соединений IV a–g подтверждены данными элементного анализа и спектральными методами (табл. 1, 2). Экспериментально установленный элементный состав (см. табл. 1) отвергает для рассматриваемых веществ структуру триазолиламидов β -триазолилфенилпропионовой кислоты VI. В образовании полученных соединений принимает участие лишь одна молекула аминокислоты I. В то же время приведенным данным элементного анализа соответствуют два типа структур — IV и V. 2-Амино-7-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны V a–d были синтезированы нами ранее циклоконденсацией диамина I с эфирами замещенных коричневых кислот [7]. Их физико-химические и спектральные характеристики, представленные в упомянутой работе, не совпадают с таковыми для продуктов IV a–d. Так, в ИК-спектрах соединений IV a–g (см. табл. 1) полосы колебаний карбонильной группы (1720

—1724 см^{-1}) смещены на 20 см^{-1} в длинноволновую область по сравнению со значениями $\nu_{\text{C=O}}$ для 5-оксоизомеров V [7]. В спектрах продуктов IV a–g представлены также полосы поглощения ассоциированных амино- и иминогрупп (3468—3416 и 3348—3284 см^{-1} соответственно), частично перекрывающиеся колебаниями метиленовых фрагментов.

В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) соединений IV a–g присутствуют сигналы протонов: арильного кольца, заместителей, NH_2 и NH групп, а также фрагмента $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ в пиримидиновом цикле, образующего A_2X систему. Отметим существенное смещение сигналов иминогруппы на 3.4—2.9 м.д. в область более сильного поля по сравнению с установленными ранее значениями для 5-оксопроизводных V a–d [7]. Этот факт свидетельствует в пользу такого взаимного расположения групп NH и C=O , какое имеет место в структурах IV a–g. Следовательно, направленность формирования пиримидинового цикла в рассматриваемых соединениях соответствует ацилированию эндоциклического реакционного центра, а не аминокислоты в молекуле азота I.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений IV a–g и IX a,d в $\text{DMCO-}d_6$ (δ , м.д.), КССВ (J , Гц)

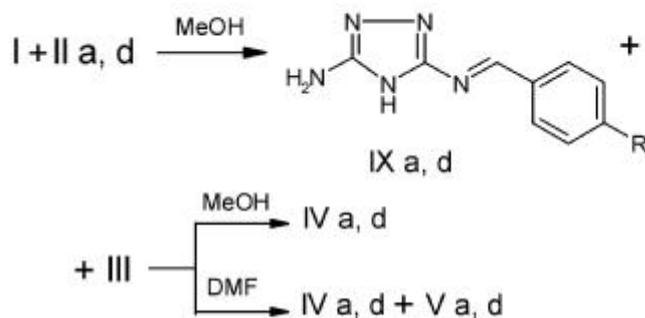
Соединение	NH (1H, уш.с.)	NH ₂ (2H, уш.с.)	H _{Ar} , м; протоны заместителей	Протоны гетероциклического фрагмента
IV a	8.47	5.69	7.24–7.36 (5H)	4.87 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.1$); 2.87 (2H, д, 6-H _{A2} , $J_{\text{A2}}=-14.2$)
b	8.44	5.72	6.92, 7.29 (4H, д.д., $J=8.2$), 3,73 (3H, с, OCH ₃)	4.81 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.2$); 2.85 (2H, д, 6-H _{A2} , $J_{\text{A2}}=-14.4$)
c	8.50	5.78	7.14, 7.23 (4H, д.д., $J=8.2$), 2.25 (3H, с, CH ₃)	4.80 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.2$); 2.83 (2H, д, 6-H _{A2} , $J_{\text{A2}}=-14.6$)
d	8.49	5.71	7.42 (4H)	4.89 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.5$); 2.88 (2H, д, 6-H _{A2} , $J_{\text{A2}}=-15.0$)
e	8.51	5.74	7.47 (4H)	5.01 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.4$); 2.90 (2H, д, 6-H _A , $J_{\text{A2}}=-14.6$)
f	8.62	5.75	7.67; 8.23 (4H, д.д., $J=8.5$)	5.08 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.1$); 2.93 (2H, д, 6-H _A , $J_{\text{A2}}=-14.2$)
g	8.63	5.81	7.50–7.89 (7H)	5.03 (1H, т, 5-H _X , $J_{\text{AX}}=7.0$); 2.95 (2H, д, 6-H _A , $J_{\text{A2}}=-15.6$)
IX a	11.88	5.90	7.48–8.04 (5H)	9.00 (1H, с)*
d	11.98	5.96	7.54; 7.95 (4H, д.д., $J=8.2$)	8.99 (1H, с)*

* Сигнал протона фрагмента $-\text{N}=\text{CH}-$.

При проведении реакции диамина I с бензальдегидами II a–d и диоксандионом III, а также бензилиденпроизводным кислоты Мельдрума VII a или аддуктом Михаэля VIII a в среде ДМФА выделены смеси тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7- и -5-онов, с преимущественным содержанием последних. Соотношение 7- и 5-оксоизомеров IV a–d и V a–d в смесях оценено методом ЯМР. Разделение проведено с помощью последовательной кристаллизации из воды и смеси 2-пропанол—ДМФА. Соединения IV a–d идентичны полученным в среде метанола. Идентификация продуктов V a–d осуществлена путем сопоставления их физико-химических и спектральных характеристик с описанными в работе [7].

Таким образом, в среде ДМФА отмечается потеря селективности взаимодействия 3,5-диамино-1,2,4-триазола с биелектрофильными производными кислоты Мельдрума. Наряду с уже отмеченной выше направленностью формирования пиримидинового кольца реализуется противоположная, обусловленная взаимодействием эндоциклического атома азота в молекуле амина I с β -электрофильным реакционным центром непредельного карбонильного соединения, а аминогруппы — с карбонильной группой 1,3-биелектрофила, которая приводит к образованию 5-оксоизомеров V a–d.

Среди интермедиатов трехкомпонентной конденсации аминазола I с бензальдегидами II и кислотой Мельдрума III возможно образование не только арилметиленпроизводных VII и аддуктов VIII, но и азометинов IX. Мы осуществили синтез оснований Шиффа (IX a, d) (табл. 1, 2) и исследовали их взаимодействие с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом III в метаноле и ДМФА.



При этом в метаноле были получены лишь продукты IV a, d, в то время как в ДМФА вновь отмечено образование смесей 5- и 7-оксопроизводных. Следовательно, азометины в среде ДМФА

выступают в качестве "депо" бензальдегидов.

Подводя итог рассмотрению особенностей взаимодействия 3,5-диамино-1,2,4-триазола с бензальдегидами и кислотой Мельдрума, а также их синтетическими эквивалентами в различных условиях, можно констатировать, что региоселективное образование арилзамещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов в мягких условиях следует рассматривать как кинетически контролируемый процесс. В более жестких условиях отмечается потеря селективности взаимодействия, что приводит к образованию смесей 5- и 7-оксоизомеров, с преимущественным содержанием термодинамически более стабильных 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-5-онов. Этот результат согласуется с выявленными ранее [1, 2] закономерностями образования азолопиримидиновых систем в реакциях такого типа.

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Spesord M-82 для таблеток KBr, спектры ЯМР ^1H — на спектрометре Varian-200 для растворов в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Контроль состава реакционных смесей и чистоты полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — метанол : ацетон : хлороформ (1:3:1).

2-Амино-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-он IV a. А. Раствор 0.2 г (2 ммоль) амина I, 0.21 г (2 ммоль) бензальдегида II a и 0.29 г (2 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионона III в 5 мл метанола кипятили 1.5 ч, охлаждали и отфильтровывали 0.14 г соединения IV a.

Аналогично получали соединения IV b–g.

Б. Смесь 0.2 г (2 ммоль) амина I, 0.46 г (2 ммоль) бензилиденпроизводного VII a [8] в 5 мл метанола кипятили 1 ч, охлаждали и отфильтровывали 0.17 г соединения IV a.

Аналогично получали соединения IV b, d.

В. Смесь 0.2 г (2 ммоль) амина I, 0.76 г (2 ммоль) аддукта Михаэля VIII a [8] в 5 мл метанола кипятили 1 ч, охлаждали и отфильтровывали 0.16 г соединения IV a.

Аналогично получали соединения IV b, d.

Г. Смесь 0.37 г (2 ммоль) азометина IX a и 0.29 г (2 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионона III в 5 мл метанола кипятили 1 ч, охлаждали и отфильтровывали 0.19 г соединения IV a.

Аналогично получали соединение IV d.

Циклоконденсация 3,5-диамино-1,2,4-триазола I с бензальдегидами II a–d и 2,2-диметил-1,3-

диоксан-4,6-дионом III в среде ДМФА. Д. Смесь 0.3 г (3 ммоль) амина I, 0.32 г (3 ммоль) бензальдегида II а и 0.43 г (3 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола III в 1.5 мл ДМФА кипятили 30 мин. Охлаждали, добавляли 5—7 мл 2-пропанола, отфильтровывали образовавшийся осадок — смесь 2-амино-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она IV а и 2-амино-7-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-она V а в соотношении 1:3 по данным ЯМР ¹H. ТСХ (метанол : ацетон : хлороформ = 1:3:1) — IV а: $R_f=0.55$, V а: $R_f=0.48$. Для разделения продуктов IV а и V а смесь кипятили в воде, фильтровали и выделяли из охлажденного фильтрата 0.14 г (21 %) IV а. Нерастворимый в горячей воде остаток кристаллизовали из смеси 2-пропанол—ДМФА (2:1) и выделили 0.44 г (64 %) V а.

Аналогично получали соединения IV б–d и V б–d.

Циклоконденсация 3,5-диамино-1,2,4-триазола I с бензилиденпроизводным кислоты Мельдрума VII а в ДМФА. Е. Смесь 0.2 г (2 ммоль) амина I, 0.46 г (2 ммоль) бензилиденпроизводного VII а в 1 мл ДМФА кипятили 30 мин, охлаждали, добавляли 7 мл 2-пропанола и отфильтровывали смесь IV а и V а. Разделяли продукты способом, описанным выше. Выход IV а — 0.09 г (20 %); выход V а — 0.28 г (61 %).

Циклоконденсация 3,5-диамино-1,2,4-триазола I с аддуктом Михаэля VIII а в ДМФА. Ж. Смесь 0.2 г (2 ммоль) амина I, 0.76 г (2 ммоль) аддукта Михаэля VIII а в 1 мл ДМФА кипятили 30 мин, охлаждали, добавляли 7 мл 2-пропанола, отфильтровывали смесь IV а и V а, которую разделяли описанным выше способом. Выход IV а — 0.11 г (23 %); выход V а — 0.31 г (68 %).

3N-Бензилиден-(3,5-диамино-1,2,4-триазол) IX а. Раствор 0.20 г (2 ммоль) амина I и 0.21 г (2 ммоль) альдегида II а в 10 мл пропанола-2 кипятили 1 ч. Реакционную массу охлаждали и отфильтровывали 0.21 г (57 %) соединения IX а.

Аналогично получали IX d.

Циклоконденсация азометинов IX а, d с кис-

лотой Мельдрума III в ДМФА. З. Смесь 0.37 г (2 ммоль) азометина IX а и 0.29 г (2 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола III в 1.5 мл ДМФА кипятили 30 мин, охлаждали и отфильтровывали 0.41 г смеси IV а и V а. Смесь разделяли описанным выше способом. Выход IV а — 0.1 г (22 %); выход V а — 0.31 г (67 %). В аналогичных условиях проводили реакцию азометина IX d с кислотой Мельдрума III.

РЕЗЮМЕ. Взаємодія 3,5-діаміно-1,2,4-триазолу з бензальдегідами і кислотою Мельдрума, а також арилметиліденпохідними або адуктами Міхаєля на її основі в метанолі призводить до арилзаміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-онів. При проведенні реакції у ДМФА утворюється суміш 5- та 7-оксоізомерів.

SUMMARY. The interaction of the 3,5-diamino-1,2,4-triazole with benzaldehydes and Meldrum's acid, either with its arylmethylidene derivatives or Michael adducts in methanol leads to the arylsubstituted 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones. The mixture of 5- and 7-oxoisomers has been found when the reaction is carried out in DMF.

1. Fisher G. // Adv. Heterocycl. Chem. -54. -1993. -P. 81—138.
2. Ямашкин С.А., Кучеренко Н.Я., Юровская М.А. // Химия гетероцикл. соединений. -1997. -№ 5. -С. 579—597.
3. Орлов В.Д., Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. -Харьков: Фолио, 1998.
4. Липсон В.В., Орлов В.Д., Десенко С.М. и др. // Химия гетероцикл. соединений. -1999. -№ 5. -С. 664—668.
5. Пат. 58768А Україна, МПК 7 С 07 С 231/00, С 07 D 249/08. -Опубл. 15.08.03; Бюл. № 8.
6. Пат. 43676А Україна, МПК 7 А 61 К 31/16, 31/41. -Опубл. 17.12.01; Бюл. № 11.
7. Липсон В.В., Десенко С.М., Орлов В.Д. и др. // Химия гетероцикл. соединений. -2000. -№ 11. -С. 1542—1549.
8. Залукаев Л.П., Анохина И.К., Можяев М.Г. Деп. в ВИНТИ. -1973. -№ 6606-73.