

УДК 547.792

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-АРИЛ-4,7-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИНІВ

В.В.Ліпсон*/**, І.В.Ігнатенко*, Н.В.Світлична*, В.В.Бородіна*, М.Г.Широбокова*, В.І.Мусатов***

* ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України” 61002, м. Харків, вул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

** Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

*** ДНУ “НТК “Інститут монокристалів” НАН України

Ключові слова: 3-аміно-1,2,4-триазол; гідрохлориди β-диметиламінопропіофенонів; циклоконденсація; дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини; хімічні властивості

Циклоконденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з гідрохлоридами β-диметиламінопропіофенонів одержані 5-арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини та вивчені їх хімічні перетворення в умовах реакцій окиснення, нітразування, алкілування та формілювання.

SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF 5-ARYL-4,7-DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINES

V.V.Lipson, I.V.Ignatenko, N.V.Svitlichna, V.V.Borodina, M.G.Shirobokova, V.I.Musatov
5-Aryl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines have been obtained by cyclocondensation of 3-amino-1,2,4-triazole with β-dimethylaminopropiophenones hydrochlorides and their chemical transformations in the reactions of oxidation, nitrosation, alkylation and formylation have been investigated.

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5-АРИЛ-4,7-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

В.В.Липсон, И.В.Игнатенко, Н.В.Светличная, В.В.Бородина, М.Г.Широбокова, В.И.Мусатов
Циклоконденсацией 3-амино-1,2,4-триазола с гидрхлоридами β-диметиламинопропиофенонов получены 5-арил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и изучены их химические превращения в условиях реакций окисления, нитрозирования, алкилирования и формилирования.

Частково гідрогенізовані азолопіримідини належать до так званих “лікоподібних молекул”, тому синтез нових сполук цієї групи та пошук способів їх хімічної модифікації мають певне практичне значення. Найбільш поширеним методом добування таких систем є циклоконденсація α-аміноазолів з карбонільними 1,3-біелектрофілами або їх синтетичними попередниками [1-4]. Раніше взаємодією 3-аміно-1,2,4-триазолу з гідрохлоридами β-диметиламінопропіофенонів (основ Манніха) нами було синтезовано 5-арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини і досліджено вплив електронної природи замісника в арильному фрагменті на стан імін-енамінної таутомерної рівноваги у їх розчинах [5]. Але хімічні властивості цих сполук і досі залишалися невивченими. Наявність у їх складі частково відновленого піримідинового циклу відкриває широкі можливості не лише для спостереження за прототропною таутомерією, а й для проведення їх структурної модифікації. З метою розширення кола досліджуваних об'єктів і виявлення відмінностей у хімічних властивостях дигідротриазолопіримідинів з різними замісниками в азиновому циклі

здійснено синтез сполук зазначеного ряду і вивчено їх окремі хімічні перетворення.

5-Арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **3a-c** одержано за відомою методикою [5] з помірними виходами при кип'ятінні протягом 30 хв еквімолярних кількостей 3-амінотриазолу **1** і гідрохлоридів основ Манніха **2a-c** у ДМФА. Однак при збільшенні тривалості нагрівання до 3-3,5 год в умовах вільного доступу атмосферного кисню в реакційній суміші поряд із сполуками **3a-c** виявлено не описані раніше речовини **4a-c**, які легко відділяються від цільових продуктів **3a-c** при перекристалізації з 2-пропанолу. Проведення циклоконденсації в атмосфері аргону або у присутності гідрохінону запобігає утворенню сполук **4a-c** при тривалому нагріванні і підвищує вихід дигідротриазолопіримідинів **3a-c** (схема 1).

Азолопіримідини **3a,b** ідентифіковано зіставленням їх фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у роботі [5]. Склад та будову вперше синтезованих сполук **3c**, **4a-c** доведено даними елементного аналізу, мас-, ІЧ-, ЯМР¹H спектральними методами. ІЧ-спектр 5-(4-йодофеніл)-4,7-дигідротриазолопіримідину **3c** характеризу-

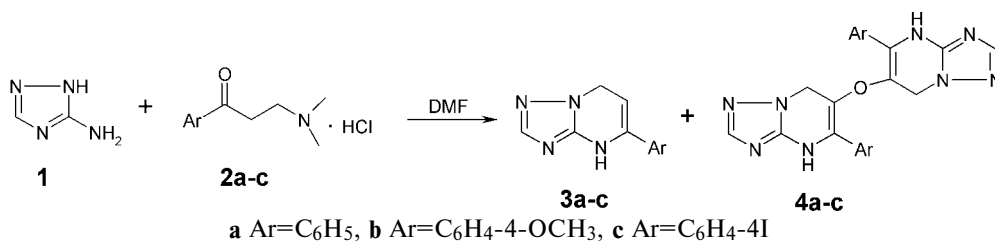


Схема 1

ється смугами поглинання зв'язку C=C (1655 см⁻¹) та асоційованої NH-групи (3320-2856 см⁻¹), типовими для 1,4-дигідропіримідинів [1], що вказує на енаміну таутомерну будову зазначеної речовини у твердій фазі. У спектрі ЯМР¹H цієї ж сполуки наявні розширений синглет протону NH у слабкому полі при 9.7 м.ч., однопротонний триплет (δ 5.2 м.ч.) та двопротонний дублет при 4.9 м.ч., які відповідають спіновій системі A₂X, утвореної C⁶H-C⁷H₂ фрагментом піримідинового кільця, і підтверджують існування **3c** у розчині ДМСО-d₆ у 4,7-дигідроформі.

У мас-спектрах речовин **4a,b** піки молекулярних іонів мають низьку інтенсивність m/z 410 (11) та 470 (13), відповідно. Проте показовою для спектра сполуки **4a** є одночасна наявність сигналу малої інтенсивності з m/z 213(8) та високоінтенсивного з m/z 197(100), різниця між якими складає 16 одиниць маси. У спектрі речовини **4b** спостерігається аналогічне співвідношення між піками з m/z 243(12) і 227(100). Зіставлення даних мас-спектрів з результатами елементного аналізу сполук **4a,b** підтвердило присутність у їх складі атома кисню. У ІЧ-спектрах речовин **4a-c** найбільш характеристичними є широка смуга поглинання асоційованої NH-групи в інтервалі 3204-2876 см⁻¹ та смуга середньої інтенсивності при 1268-1278 см⁻¹, яка притаманна коливанням етерного зв'язку у α , β -ненасичених етерах [6]. Спектри ЯМР¹H окрім сигналів ароматичних протонів відзначаються синглетами протонів NH-, C²H-, C⁷H₂-груп з δ 9.45, 7.58 та 4.51 м.ч. відповідно. Експеримент з D₂O довів, що у складі молекул **4a-c** є лише один тип протонів, здатних до обміну, і розташування їх сигналу у слабкому полі — типове для NH-групи дигідротриазолопіримідинів [1, 5]. З цього витікає, що атом кисню, присутній у сполуках **4**, входить до складу групи, розташованої біля атома C⁶ дигідропіримідинового кільця. Ця група не містить рухливого протону, тобто це не OH-група, яку можна ідентифікувати у спектрі ЯМР¹H, і не C=O-група, коливання якої неодмінно спостерігалися б у ІЧ-спектрі. Отже, наведеним спектральним даним повністю відповідає структура, в якій два дигідротриазолопіримідинові фрагменти об'єднані етерним зв'язком у молекулу 5-арил-6-[(5-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину.

Хімічні перетворення дигідротриазолопіримідинів вивчено на прикладі сполуки **3a**. Відомо, що

найбільш характерною властивістю дигідроазинів є їх здатність до гетероароматизації [1, 3]. В той же час для 5,7-замішених 4,7-дигідроподібних азолопіримідинів у відповідності з результатами наших попередніх досліджень [7-9] не виключалась реалізація альтернативних шляхів взаємодії з окиснювальними реагентами, при яких зберігається дигідроструктура піримідинового фрагменту. Утворення окисненованих продуктів **4a-c** є ще одним підтвердженням таких властивостей. До того ж, сполуку **3a** окиснено цільовим способом при тривалому кип'ятінні у ДМФА і в результаті також одержано етер **4a**.

Окиснення дигідроподібної **3a** SeO₂ при кип'ятінні в ацетатній кислоті призводить до утворення суміші речовин, з якої було виділено етер **5**, 6-гідрокси-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин **6** та у невеликій кількості продукт гетероароматизації **7**, описаний раніше [5]. Витримування протягом доби розчину сполуки **3a** у CHCl₃ без нагрівання в умовах вільного доступу кисню атмосфери дозволяє одержати гідроксиподібну **6** з високим виходом (схема 2).

Сполука **5** на відміну від безбарвного, частково гідрогенізованого етеру **4a** має світло-жовтий колір. В її ЯМР¹H спектрі відсутні сигнали метиленових протонів при 4.51 м.ч. та групи NH у слабкому полі, проте спостерігаються сигнали C²H та C⁷H у вигляді синглетів з δ 8.72 та 9.60 м.ч. відповідно. Дані мас-спектра та елементного аналізу підтверджують наявність атома кисню у складі цієї речовини.

У спектрі ЯМР¹H гідроксиподібної **6** окрім сигналів фенільного кільця є розширений синглет OH-групи у слабкому полі з δ 10.9 м.ч., який зникає у присутності D₂O, та два синглети метиленових C²H- та C⁷H-протонів з δ 8.5, 8.8 м.ч. відповідно.

Спроби перетворити етер **4a** на гетероароматичний аналог **5** шляхом тривалого кип'ятіння у ДМФА, у 2-пропанолі в присутності КОН або гідролізувати його при нагріванні у лужному або кислотному спиртовому середовищі не призвели до бажаного результату. В усіх випадках виділили вихідну сполуку **4a**. Ймовірно, перехід етеру **4a** в імінну 6,7-дигідроформу сприяв би гетероароматизації, але наявність місткового атома кисню у положенні 6 дигідропіримідинового кільця перешкоджає такому переходу з причин втрати прямого спряження між двома біциклічними системами. У зв'язку з цим можна припустити, що

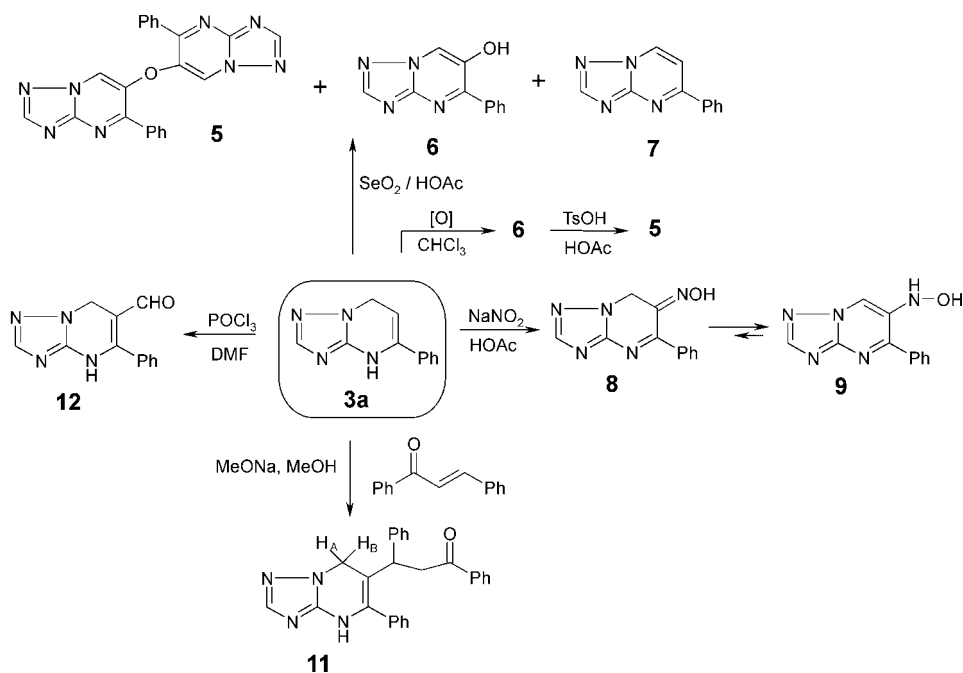


Схема 2

гетероароматичний етер **5** утворюється із гідрокси-похідної **6**. Дійсно, кип'ятіння гідрокситриазолопіримідину **6** в ацетатній кислоті у присутності каталітичної кількості *n*-толуолсульфокислоти призводить до етеру **5**.

При взаємодії 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** з нітритом натрію у AcNO одержано не очікувану дигідро-6-гідроксі-імінопохідну **8**, як при нітрузуванні 5,7-дифеніл- або 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазолопіримідинів [7, 10], а гетероароматичну сполуку **9** з гідроксиламіною функцією у шостому положенні біциклу. Ймовірно, гідроксіімінопохідна **8** є первісним продуктом цієї реакції, який потім переходить у більш стабільну таутомерну форму **9**.

Здійснити вибір між структурами **8** і **9**, виходячи з даних елементного аналізу, ІЧ- та мас-спектра, неможливо. Найбільш суттєвою ознакою гетероароматизації дигідротриазолопіримідинового циклу є відсутність у ЯМР ^1H спектрі речовини **9** резонансу метиленових протонів, який неодмінно спостерігався б у випадку існування структури **8**. До того ж, у слабкому полі наявні два розширені синглети OH-, NH-груп з δ 8.88, 8.77 м.ч. відповідно, які зникають при обміні з D_2O . Сигнали C^2H - і C^7H -протонів перекриті, тому проявляються як синглет з інтегральною інтенсивністю на 2H при 8.49 м.ч.

Алкилування дигідротриазолопіримідину **3a** α , β -ненасиченим кетоном **10** у спиртовому середовищі в присутності метилату натрію відбувається по нуклеофільному центру C^6 біциклічної системи та завершується на стадії утворення β -адукту **11**, який за даними ЯМР ^1H існує виключно у енаміній дигідроформі, причому через наявність об'ємного замісника у шостому положенні біциклу гемінальні протони C^7H_2 утворюють АВ-систему з $\text{KCCB}14.6$ Гц. Триспіновий дигідроцинамоїльний

фрагмент представлений розширеним синглетом метиленового протону та мультиплетом метиленової групи.

У даному випадку відсутні відмінності у спрямованості електрофільної атаки з боку 1,3-дифенілпропенону **10** та у таутомерній формі продукту **11**, що утворився в результаті цієї реакції, між досліджуваною 5-монофенілпохідною **3a** і 5,7-дифеніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідином, алкилування якого 1,3-діарилпропенами описано у роботі [11].

Але при формілюванні в умовах реакції Вільмеєра-Хаака (POCl_3 -ДМФА) дигідропохідна **3a** виявляє властивості, подібні до 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідину, тобто перетворюється на відповідний 6-карбальдегід **12** з високим виходом, без притаманного 5,7-дифеніланалогу перегрупування у гідрокси(феніл)-5-феніл [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-ілметан [12-15].

Будову альдегіду **12** доведено на основі наявності в його ІЧ-спектрі інтенсивної смуги поглинання карбонільної групи при 1644 cm^{-1} . Розташування розширеної смуги поглинання асоційованої NH-групи частково гідрогенізованого піримідинового циклу залишається практично без змін відносно її положення в ІЧ-спектрі вихідної речовини **3a**. У спектрі ЯМР ^1H синглет формільного протону фіксується при 9.1 м.ч. Про збереження дигідроструктури піримідинового кільця свідчить наявність сигналів NH- і CH_2 -протонів при 11.21 та 4.89 м.ч. відповідно.

Карбальдегід **12** утворює семікарбазон **13**, альдоксим **14**, а з барбітуровою кислотою у ДМФА — продукт Кньовенагеля **16**, але в конденсацію з ацетофеноном в аналогічних умовах не вступає. Це свідчить про знижену електрофільність карбонільного вуглецю, яка обумовлена його кон'ю-

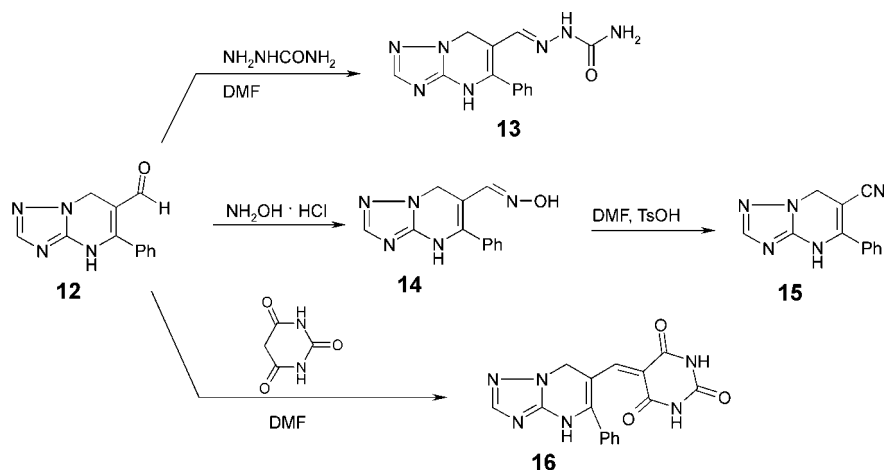


Схема 3

гацією з енамінімним фрагментом, і проявляється у здатності сполуки **12** взаємодіяти лише з активними нуклеофілами. Дегідратація оксиму **15** відбувається у присутності *n*-толуолсульфокислоти, натомість 5-метил-7-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл альдоксим перетворюється на відповідний нітрил при кип'ятінні у ДМФА і без додавання дегідратуючого агента [14].

Спектральні характеристики сполук **13-16** і дані елементного аналізу, наведені в експериментальній частині, повністю відповідають запропонованій для них будові та складу (схема 3).

Спроба здійснити ацилювання семикарбазону **13** малеїмідом у середовищі ДМФА з метою подальшого перетворення його на оксазолон **17** привела, однак, до азину **18** (схема 4).

Мас-спектр сполуки **18** містить малоінтенсивний пік молекулярного іона з m/z 448 та високоінтенсивний, який відповідає половині молекулярної маси, що є типовим для фрагментації речовин такої будови [16]. Спектр ЯМР ^1H також підтверджує будову азіну. Схильність до аналогічних перетворень замість гетероциклізації спостерігалась раніше для гідразонів 6-карбальдегідів 5,7-дифеніл- та 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазолопіримідинів [14].

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровано на спектрометрі Spectord M-82 для таблеток KBr, ЯМР ^1H спектри — на спектрометрі Varian-200 для розчинів у DMSO-

d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри виміряно на хромато-мас-спектрометрі Varian 1200 L при прямому введенні зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга — 70 eV.

Циклоконденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу 1 з гідрохлоридами β -диметиламінопропіофенонів 2а-с.
А. Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду 3-*N,N*-диметиламіно-(4-йодофеніл)-1-пропанону **2с** у 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 30 хв, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізують з 2-пропанолу. Вихід дигідроазолопіримідину **3с** — 43%. Т.пл. — 247-250 °С.

Б. Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду δ -диметиламінопропіофенону **2с** у 2 мл ДМФА кип'ятять впродовж 3,5 год, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, осад, який утворився, відфільтровують, перекристалізують з 2-пропанолу, вихід сполуки **3с** — 32%. З первинного фільтрату при зниженому тиску видаляють надлишок розчинників, смолисті залишок кристалізують з 2-пропанолу, одержують етер **4с** з виходом 63%. Т.пл. > 300°С. Аналогічно одержують сполуки **4а,б**.

В. Суміш 0,42 г (5 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 1,7 г (5 ммоль) гідрохлориду β -диметиламінопропіофенону **2с** у 2 мл ДМФА кип'ятять впродовж 3 год у атмосфері аргону, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізують з 2-пропанолу. Вихід **3с** — 67%.

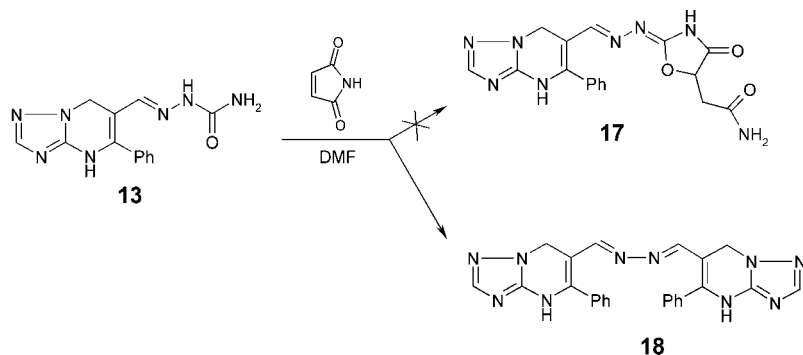


Схема 4

Аналогічно одержують сполуки **3a,b** з виходами 76 та 70% відповідно.

Г. Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду β-диметил-амінопропіофенону **2c** у 1 мл ДМФА кип'яють протягом 3 год у присутності 0,02 г (0,2 ммоль) гідроксину, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізує з 2-пропанолу. Вихід **3c** — 62%.

5-(4-Йодофеніл)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (3c). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3216-2876 (NH, Н-зв'язана), 1644 (C=C). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.65 ш.с (1H, NH), 7.67 с (1H, C²H), 7.78-7.34 д.д (4H, H_{аром.}, $J = 8.4$ Гц), 5.19 т (1H, C⁶H, $J = 1.6$ Гц), 4.85 д (2H, C⁷H₂). Знайдено, %: С 40.70; Н 2.72; N 17.25; I 39.04. C₁₁H₉I₂N₄. Вирахувано, %: С 40.74; Н 2.78; N 17.28; I 39.20.

5-Феніл-6-[(5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4a). Вихід — 75% (за методом Б), Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3212-2884 (NH, Н-зв'язана), 1660 (C=C), 1268 (C-O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.45 р.с (2H, NH), 7.58 с (2H, C²H), 7.47-7.32 м (10H, H_{аром.}), 4.51 с (4H, C⁷H). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 410[M⁺](11), 213 (8), 211(24), 197(100), 155(16), 115(32), 77(16). Знайдено, %: С 64.42; Н 4.43; N 27.36. C₂₂H₁₈N₈O. Вирахувано, %: С 64.39; Н 4.39; N 27.32.

Розчин 0,396 г (2 ммоль) сполуки **3a** у 2 мл ДМФА кип'яють протягом 5 год в умовах вільного доступу атмосферного кисню, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують 0,063 г (16%) вихідного дигідроазолопіримідину **3a**. З фільтрату при зниженому тиску видаляють надлишок розчинників, смолистий залишок кристалізує з 2-пропанолу, одержують 0,32 г (78%) етеру **4a** з Т.пл. > 300 °С.

5-(4-Метоксифеніл)-6-[(5-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4b). Вихід — 60%. Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3136-2864 (NH, Н-зв'язана), 1652 (C=C), 1270 (C-O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.37 р.с (2H, NH), 7.57 с (2H, C²H), 7.20-7.00 д.д (8H, H_{аром.}, 8.2), 4.47 с (4H, C⁷H), 3.30 с (6H, CH₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 470[M⁺](13), 243 (12), 241(32), 227(100), 185(16), 44 (32). Знайдено, %: С 61.25; Н 4.65; N 23.80. C₂₄H₂₂N₈O₃. Вирахувано, %: С 61.28; Н 4.68; N 23.83.

5-(4-Йодофеніл)-6-[(5-(4-йодофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4c). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3204-2876 (NH, Н-зв'язана), 1652 (C=C), 1278 (C-O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.74 р.с (2H, NH), 7.59 с (2H, C²H), 7.80-7.07 д.д (8H, H_{аром.}, 8.0), 4.51 с (4H, C⁷H). Знайдено, %: С 38.95; Н 2.46; N 16.87; I 38.33. C₂₂H₁₆I₂N₈O. Вирахувано, %: С 39.88; Н 2.42; N 16.92; I 38.37.

Окиснення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 3a діоксидом селену. Суміш 0,4 г

(2 ммоль) 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** і 0,28 г (2,5 ммоль) SeO₂ кип'яють впродовж 3 год у 7 мл ацетатної кислоти, змішують з 25 мл води, нейтралізують Na₂CO₃, відділяють чорний осад селену. З водного розчину продукти реакції екстрагують СНCl₃, після видалення розчинника залишок кристалізує з 2-пропанолу і послідовно виділяють сполуки **5**, **6** і **7**.

5-Феніл-6-[(5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (5). Вихід — 42%. Т.пл. — 230-232 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1284 (C-O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.60 с (2H, C⁷H), 8.72 с (2H, C²H), 7.41-7.22 м (10H, H_{аром.}). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 406[M⁺](8), 210 (43), 209(100), 208(52), 199(32), 115(40), 103(27), 77(20). Знайдено, %: С 65.08; Н 3.51; N 27.62. C₂₂H₁₄N₈O. Вирахувано, %: С 65.02; Н 3.45; N 27.59.

5-Феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (6). Вихід — 34%. Т.пл. — 278-280 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3620-3412 (OH, Н-зв'язана). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 10.93 р.с (1H, OH), 8.79 с (1H, C⁷H), 8.48 с (1H, C²H), 8.10-7.52 м (5H, H_{аром.}). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 212[M⁺](26), 211(100), 169(20), 103(71), 77(10). Знайдено, %: С 62.20; Н 3.72; N 26.38. C₁₁H₈N₄O. Вирахувано, %: С 62.26; Н 3.77; N 26.41.

5-Феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (7). Вихід — 17%. Т.пл. — 187-188 °С, літ. Т.пл. — 186-188 °С [5].

Окиснення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 3a у хлороформі. Розчин 0,2 г (1 ммоль) сполуки **3a** у 2 мл СНCl₃ витримують при кімнатній температурі в умовах вільного доступу атмосферного кисню протягом доби, при зниженому тиску видаляють надлишок розчинника, аморфний залишок світло-жовтого кольору перекристалізовують з 2-пропанолу, одержують 0,16 г (81%) 5-феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **6**.

Перетворення 5-феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 6 на 5-феніл-6-[(5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин 5. Розчин 0,2 г (1 ммоль) гідроксипохідного **6** у 2 мл ацетатної кислоти кип'яють протягом 1 год у присутності 0,017 г (0,1 ммоль) *n*-толуолсульфо кислоти, змішують з 15 мл води, нейтралізують Na₂CO₃. З водного розчину продукти реакції екстрагують СНCl₃, після видалення розчинника залишок кристалізує з 2-пропанолу і одержують 0,12 г (63%) сполуки **5**.

5-Феніл-6-гідроксіаміно-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (9). До розчину 0,2 г (1 ммоль) триазолопіримідину **3a** у 2 мл ацетатної кислоти додають порціями 0,14 г (2 ммоль) NaNO₂ і витримують суміш протягом 2 год до припинення виділення оксидів азоту, додають 20 мл води, відфільтровують 0,17 г (76%) сполуки **9** з Т.пл. — 175-180 °С (розкл). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3480-2800 (NH, OH Н-зв'язані), 1544 (C=N). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.:

8.88 р.с (1H, OH), 8.77 р.с (1H, NH), 8.49 с (2H, C²H, C⁷H), 7.90–7.50 м (5H, H_{аром.}). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 227[M⁺](48), 210(100), 183(8), 156(36), 129(13), 103(11), 77(18). Знайдено, %: С 58.17; Н 4.00; N 30.79. С₁₁H₉N₅O. Вирахувано, %: С 58.15; Н 3.96; N 30.83.

3-(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-1,3-дифеніл-1-пропанон (11). Розчин 0,12 г (2 ммоль) метилату натрію, 0,2 г (1 ммоль) триазолопіримідину **3a** та 0,2 г (1 ммоль) 1,3-дифенілпропен-1-ону у 10 мл метанолу кип'яють впродовж 2 год. Після охолодження сполуку **11** відфільтровують, очищують перекристалізацією з 2-пропанолу. Вихід — 0,28 г (71%). Т.пл. — 256–258°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3212–2864 (NH Н-зв'язана, СН, СН₂), 1676 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 9.52 р.с (1H, NH), 7.99–7.07 м (15H, H_{аром.}, 1H, C²H), 4.62 д (2H, C⁷H₂, $J = -14.6$ Гц), 4.50 р.с (1H, СНХ), 4.07, 3.25 м (2H, СН₂AB). Знайдено, %: С 76.90; Н 5.45; N 13.84. С₂₆H₂₂N₄O. Вирахувано, %: С 76.85; Н 5.42; N 13.79.

(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегід (12). До розчину 0,4 г (2 ммоль) триазолопіримідину **3a** у 3 мл ДМФА при охолодженні додають 0,46 г (3 ммоль) POCl₃. Суміш нагрівають на киплячій водяній бані впродовж 3,5 год, змішують з льодом, відфільтровують аморфний осад, який кристалізують з метанолу. Вихід — 0,3 г, 53% Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3112–2876 (NH, Н-зв'язана), 1644 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 11.21 р.с (H, NH), 9.10 с (1H, СНО), 7.81 с (1H, C²H), 7.56 м (5H, H_{аром.}), 4.89 с (2H, C⁷H₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 226[M⁺](38), 225 (100), 207(13), 149(48), 130(20), 115(28), 77(10). Знайдено, %: С 63.70; Н 4.39; N 24.73. С₁₂H₁₀N₄O. Вирахувано, %: С 63.72; Н 4.42; N 24.78.

(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегіду семікарбазон (13). Суміш 0,05 г (0,2 ммоль) альдегіду **12** та 0,015 г (0,2 ммоль) семікарбазиду в 2 мл метанолу, кип'яють протягом 2 год. Вихідний альдегід поступово розчиняється і одночасно з'являється осад семікарбазону **13**, який відфільтровують. Вихід — 0,03 г (63%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3228–2920 (NH, NH₂ Н-зв'язані), 1692 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 10.28 р.с (1H, NH), 9.79 р.с (1H, NH), 7.72 с (1H, СН), 7.65 с (1H, C²H), 7.55–7.37 м (5H, H_{аром.}), 6.24 р.с (2H, NH₂), 4.97 с (2H, C⁷H₂). Знайдено, %: С 55.16; Н 4.54; N 34.61. С₁₃H₁₃N₇O. Вирахувано, %: С 55.12; Н 4.59; N 34.63.

(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдоксим (14). До розчину 0,13 г (4 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду у 5 мл метанолу додають 0,2 г (0,8 ммоль) альдегіду **12**, кип'яють впродовж 2 год, безбарвний осад відфільтровують. Вихід — 0,06 г (30%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3120–2815 (OH, NH Н-зв'язані), 1635 (C=N). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 10.85 р.с (1H, NH), 10.37 р.с (1H, OH), 7.71 с (1H, C²H),

7.47 м (6H, H_{аром.}, СН), 4.89 с (2H, C⁷H₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 241[M⁺](33), 225 (22), 224(100), 207(70), 180(22), 115(22), 77(12), 44(32). Знайдено, %: С 59.83; Н 4.52; N 29.11. С₁₂H₁₁N₅O. Вирахувано, %: С 59.75; Н 4.56; N 29.05.

(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбонітрил (15). Суміш 0,1 г (0,4 ммоль) альдоксиму **14** та 0,1 г (0,6 ммоль) *n*-толуолсульфокислоти у 2 мл ДМФА кип'яють впродовж 2 год, виливають у воду, відфільтровують аморфний осад нітрилу **15**, який кристалізують з 2-пропанолу, вихід — 0,05 г (55%). Т.пл. — 280–282 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3084–2924 (NH Н-зв'язана), 2204 (CN), 1636 (C=C). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 10.70 р.с (1H, NH), 7.80 с (1H, C²H), 7.55 м (5H, H_{аром.}), 5.05 с (2H, C⁷H₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 223[M⁺](51), 222(100), 180(10), 128(29), 77(15). Знайдено, %: С 64.54; Н 4.00; N 31.40. С₁₂H₉N₅. Вирахувано, %: С 64.57; Н 4.04; N 31.39.

5[(5-Феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)метилен]піримідин-2,4,8-тріон (16). Суміш 0,1 г (0,4 ммоль) альдегіду **12** та 0,05 г (0,4 ммоль) барбітурової кислоти у 1 мл ДМФА кип'яють впродовж 3 год, осад сполуку **16** відфільтровують, вихід — 0,12 г (85%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3200–2880 (NH Н-зв'язана), 1744, 1664 (CO). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 12.05 р.с (1H, NH), 10.87 р.с (2H, NH), 7.87 с (1H, СН), 7.66 с (1H, C²H), 7.56–7.41 м (5H, H_{аром.}), 5.17 с (2H, C⁷H₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 336[M⁺](100), 292(24), 290(10), 249(20), 149(67), 77(36). Знайдено, %: С 57.03; Н 3.51; N 24.94. С₁₆H₁₂N₆O₃. Вирахувано, %: С 57.14; Н 3.57; N 25.00.

N,N-Біс-(4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-метилен)гідазин (18). Суміш 0,05 г (0,1 ммоль) семікарбазону **13** та 0,03 г (0,1 ммоль) малеїміду у 1 мл ДМФА кип'яють впродовж 3 год, додають 3 мл 2-пропанолу і відфільтровують продукт **18**, вихід — 0,02 г (30%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3100–2700 (NH Н-зв'язана), 1656 (C=C), 1576 (C=N). Спектр ЯМР¹H, δ м.ч.: 10.58 р.с (2H, NH), 8.30, 8.28 с (1H, СН), 7.67 с (2H, C²H), 7.35–7.23 м (10H, H_{аром.}), 4.92 р.с (4H, C⁷H₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 448[M⁺](16), 224(74), 222(100), 197(20), 170(12), 140(16), 77(23). Знайдено, %: С 64.30; Н 4.44; N 31.21. С₂₄H₂₀N₁₀. Вирахувано, %: С 64.29; Н 4.46; N 31.25.

Висновки

1. Вивчені хімічні перетворення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** дозволяють виявити відмінності між ним і 5-метил-7-феніл- та 5,7-дифеніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідинами, які зводяться до здатності сполук **3** утворювати етери **4** при взаємодії з окиснювальними реагентами, а при нітрузуванні — гетероароматичні 6-гідроксіамінопохідні **9**.

2. При алкілуванні триазолопіримідину **3a** 1,3-дифенілпропен-1-оном у середовищі метилату натрію утворюється за участю атома С⁶ біциклічної

системи продукт β -приєднання по подвійному зв'язку ненасиченого кетону.

3. При формілюванні триазолопіримідину **3a** за Вільсмером-Хааком на відміну від його 5,7-дифеніланалога не відбувається перегрупування у гідрокси(алкокси)феніл-5-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-ілметан, а утворюється (4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегід.

4. Зниження електрофільних властивостей карбонільної групи 4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл-карбальдегіду обумовлено її спряженням з енамінімним фрагментом частково гідрогенізованого піримідинового кільця. Як наслідок, цей альдегід реагує тільки з такими активними нуклеофілами як семікарбазон, гідроксиламін та барбітурова кислота.

Література

1. Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W. *Azaheterocycles Based on α , β -Unsaturated Carbonyls*. — Springer, 2008. — 212 p.
2. Lipson V.V., Gorobets N.Yu. // *Mol. Divers.* — 2009. — Vol. 13. — P. 399-419.
3. Shaban M.A.E., Morgaan A.E.A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 73. — P. 131-176.
4. Ямашкин С.А., Кучеренко Н.Я., Юровская М.А. // *ХГС.* — 1997. — №5. — С.579-597.
5. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. и др. // *ХГС.* — 1991. — №11. — С.1539-1544.
6. Bellamy L.J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*. — Vol. 2. — London: Chapman and Hall, 1980. — 299 p.
7. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. // *ХГС.* — 1990. — №12. — С. 1638-1642.
8. Липсон В.В., Десенко С.М., Бородин В.В. и др. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип.1(9). — С. 51-56.
9. Липсон В.В., Десенко С.М., Широкова М.Г. и др. // *ХГС.* — 2005. — №4. — С. 577-581.
10. Lipson V.V., Desenko S.M., Shishkin O.V. // *Mendeleev Commun.* — 2006. — №5. — P. 280-282.
11. Lipson V.V., Ignatenko I.V., Desenko S.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2003. — Vol. 40. — P. 1081-1086.
12. Lipson V., Desenko S., Zhikol O. et al. *International conference "Chemistry of nitrogen containing heterocycles"*. — Kharkov, 2003. — P. 20.
13. Lipson V., Karnozhitskaya T.M., Shirobokova M.G. et al. // *International conference "Chemistry of nitrogen containing heterocycles"*. — Kharkov, 2009. — P. 1-20.
14. Липсон В.В. *Азолоазинової системи з частково гідрогенізованим азиновим фрагментом: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук.* — Х., 2007. — 33 с.
15. Пат. 47029 (2010) Україна // Б.В. — 2010. — №1.
16. Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия в органической химии*. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 493 с.

Надійшла до редакції 04.02.2010 р.