

## ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.853. 822.7

### РЕЦИКЛИЗАЦИИ СОЛЕЙ ПИРИМИДИНИЯ В РЕАКЦИЯХ С ГИДРАЗИДАМИ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Г. Г. ДАНАГУЛЯН<sup>1,2</sup>, А. К. ТУМАНЯН<sup>1,2</sup>, А. Г. ДАНАГУЛЯН<sup>1,2</sup> и О. С. АТТАРЯН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российско-Армянский (Славянский) университет  
Армения, 0051, Ереван, ул. О. Эмина, 123

<sup>2</sup>Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт органической химии  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: gdanag@email.com

Поступило 11 IV 2015

Реакцией эфиров замещенных N-пиразолкарбонновых кислот с гидразингидратом синтезированы соответствующие гидразиды. Изучено взаимодействие полученных гидразидов с йодидом 1,4,6-триметилпиримидинил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния. Показано, что реакция сопровождается перегруппировкой, приводящей к производным пиразоло[1,5-a]пиримидина. Во всех случаях был выделен 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин. В ряде примеров, наряду с указанными продуктами, были выделены также соответствующие пиразолилкарбонные кислоты или 2-пиразолил-3-этоксикарбонил-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидины, включающие фрагмент исходного пиразола.

Библ. ссылок 16.

Схемы синтеза пиразоло[1,5-a]пиримидинов относительно немногочисленны. В основном они ограничиваются созданием нового кольца на основе уже имеющегося в молекуле, и поэтому, чаще всего, их синтез основан на взаимодействии  $\alpha$ -аминопиразолов с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, приводящем к пиразоло[1,5-a]пиримидиновым системам [1]. Другой путь состоит в замыкании азолового кольца на основе пиримидинового [2]. Нестандартный метод получения производных этой

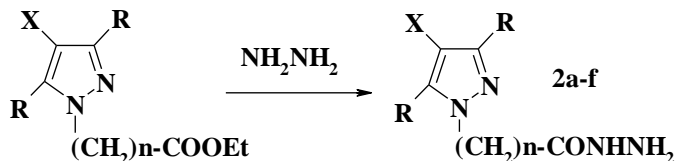
системы связан с одностадийным синтезом из ацетилацетона и гидразида циануксусной кислоты, позволяющим получать 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин с высоким выходом [3].

Актуальность синтеза пиразоло[1,5-а]пиримидинов обусловлена их высокой биологической активностью. Так, соединения этой системы, содержащие в пиразольном кольце арилсульфонильный фрагмент, являются антагонистами 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, связанных с G белками (GPCR) [4-7]. Посредством G белка Gs 5-НТ<sub>6</sub> рецептор положительно связан с аденилатциклазой – ферментом, катализирующим синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ. Кроме того, установлено, что 5-НТ<sub>6</sub>Р влияет на ряд нейромедиаторных путей, включая холинергические, норадренергические, глутаматергические и допаминергические системы. Поэтому этот тип рецепторов рассматривают как особенно привлекательную мишень для разработки новых лекарственных средств при лечении различных заболеваний ЦНС, в частности, шизофрении, болезни Альцгеймера. Еще одним свойством антагонистов 5-НТ<sub>6</sub>Р является их способность подавлять аппетит, что может привести к созданию на их основе принципиально новых средств для снижения избыточного веса и ожирения. Известно также, что они обладают и способностью ингибировать ГАМКа-рецепторы и пригодны для лечения и профилактики тревожности, эпилепсии и расстройств сна [8], а препарат залеплон (Zaleplon), созданный на базе пиразоло[1,5-а]пиримидина, применяется в качестве седативного средства и снотворного [9]. Исходя из отмеченного разработка необычных путей синтеза новых производных пиразоло[1,5-а]пиримидина, содержащих в пиразольном ядре трудно вводимые иными путями группы, является перспективным инструментом создания новых лекарственных препаратов.

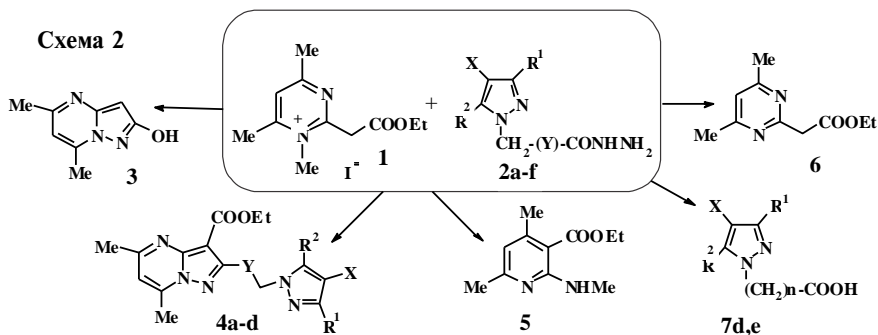
Ранее мы сообщали о синтезе пиразоло[1,5-а]пиримидинов путем рециклизации кватернизованных солей пиримидиния [10, 11]. В продолжение этих исследований нами в настоящей работе были изучены реакции гидразидов N-пиразолилкарбоновых кислот с модельной солью – йодидом 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (**1**). В данной работе мы продолжили исследование этого превращения за счет действия гидразидов N-пиразолилкарбоновых кислот на модельную соль **1**. Реализация превращения по описанной ранее схеме должна была привести к синтезу труднодоступных иными путями пиразолилзамещенных в пятичленном кольце пиразоло[1,5-а]пиримидинов.

Нами изучено действие на соль **1** ряда замещенных в гетероциклическом кольце гидразидов N-пиразолилпропановых кислот **2a-f**. Синтез последних осуществлен реакцией соответствующих сложных эфиров с двухкратным количеством гидразингидрата.

Схема 1

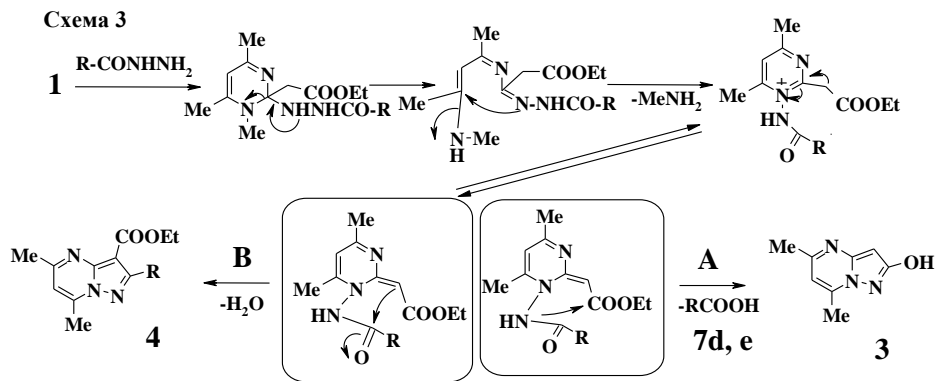


Рециклизация йодида **1** под действием гидразидов **2a-f** была осуществлена в запаянной стеклянной ампуле при температуре 90-100°C. В результате проведенных реакций была получена смесь двух пиразоло[1,5-а]пиримидинов — 2-гидрокси-5,7-диметилпроизводного **3** и пиразоло[1,5-а]пиримидина **4** (схема 2), содержащего в пятичленном кольце фрагмент исходного гидразида. В большинстве опытов в незначительном количестве нами были выделены также продукты енаминовой (Коста-Сагитулина) перегруппировки **5** (схема образования описана в ранних наших публикациях [12-14]) и N-деметилирования **6** исходной соли. Впервые в случае подобных превращений в некоторых случаях нами наблюдалось образование карбоновой кислоты **7**, соответствующей исходному гидразиду.



- a)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}_2$ . d)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{отсутствует}$ ;  $n = 1$ .  
 b)  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}_2$ . e)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{I}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}_2$ ;  $n = 2$ .  
 c)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}(\text{Me})$ . f)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{CHO}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}_2$ .

Образование N-пиразолилкарбоновой кислоты, а не соответствующего этилового эфира, который, как ожидалось, должен был выделиться при образовании пиразолопиримидина **3** (схема 3), связано, по-видимому, с гидролизом, протекающим под действием воды, выделяющейся в процессе гетероциклизации по пути **B**.



Спектры ЯМР всех полученных пиразоло[1,5-а]пиримидинов содержат сигналы групп, входящих как в пиразольные, так и в пиримидиновые циклы, и соответствуют ожидаемым. Примечательно, однако, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4d** сигналы метиленового мостика, соединяющего циклы, проявляются в аномально слабом поле (5.57 м.д.), тогда как сигналы протонов остальных пиразолилпроизводных наблюдаются в области 4.4-4.8 м.д.

Работа выполнена в рамках Российско-Армянского гранта 13RF-087 Комитета науки Министерства образования и науки РА и РФФИ в сотрудничестве с научной группой академика РАН О.Н. Чупахина.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировались в Центре исследования строения молекулы НАН Республики Армения (программа US CRDF RESC 17-5) на приборе "Varian Mercury 300" с резонансной частотой 300.077 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.46 МГц для  $^{13}\text{C}$ . Температура образцов – 303 К. В качестве растворителя использован  $\text{DMSO-d}_6$ , стандарт – ТМС. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254", проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

Препаративное деление осуществляли хроматографированием на колонке с силикагелем марки L 40/100.

**Гидразид 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (2a).** Смесь 8.4 г (0.05 моля) метилового эфира 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты и 4 мл 60% раствора гидразингидрата кипятят в течение 5 ч. По окончании реакции смесь охлаждают, отфильтровывают выпавшие белые кристаллы гидразида и промывают горячим гексаном. Получают 8.0 г (95%) гидразида 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2a**), т. пл. 108-109°C (EtOH).  $R_f$  0.25 (ацетон-бензол, 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., Гц ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ ): 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.55 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{COCH}_2$ ); 3.92 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 4.23 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.85 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-4), 7.33 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-5), 8.83 (1H, ш, NH). Найдено, %:

C 50.17; H 7.35; N 33.15. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 49.99; H 7.19; N 33.31.

**Гидразид 3-(5'-метил-1H-пиразол-1'-ил)пропановой кислоты (2b).** Смесь 8.4 г (0.05 моля) метилового эфира 3-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты и 4 мл 60% раствора гидразингидрата кипятят в течение 8 ч. Далее при пониженном давлении отгоняют воду и непрореагировавший гидразингидрат. Маслообразный остаток обрабатывают гексаном, растирая стеклянной палочкой. Образовавшиеся белые кристаллы отфильтровывают, дважды промывают горячим гексаном и отделяют. Получают 6.0 г (71%) гидразида 3-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2b**), т. пл. 51-53°C (EtOH), R<sub>f</sub> 0.23 (ацетон-бензол, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., Гц (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.76 (2H, т, J = 6.7, CH<sub>2</sub>-CO); 4.30 (2H, т, J = 6.7, N-CH<sub>2</sub>); 5.24-5.65 (3H, уш. с, NHNH<sub>2</sub>); 5.97 (1H, д, J = 3.1, H-4); 7.37 (1H, д, J = 3.1, H-3). Найдено, %: C 50.21; H 7.29; N 33.55. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 49.99; H 7.19; N 33.31.

**Гидразид 3-(3'-метил-1H-пиразол-1'-ил)-2-метилпропановой кислоты (2c).** Смесь 5.5 г (0.03 моля) метилового эфира 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты, 5.5 г (0.1 моля) гидразингидрата нагревают в течение 8 ч. Образующийся осадок через несколько минут отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством эфира и сушат. Получают 3.5 г (64%) гидразида 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты (**2c**). Белые кристаллы, т. пл. 78-80°C (EtOH). R<sub>f</sub> 0.3 (бензол-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., Гц (DMCO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>): 1.01 (3H, д, J = 6.9, CH<sub>3</sub>CH), 2.17 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), 2.74-2.87 (1H, м, CHCH<sub>3</sub>); 3.89 (1H, д, д, J<sub>1</sub> = 13.3, J<sub>2</sub> = 7.0, CH<sub>2</sub>), 3.90 (2H, ш, NH<sub>2</sub>), 4.18 (1H, д, д, J<sub>1</sub> = 13.3, J<sub>2</sub> = 7.6, CH<sub>2</sub>), 5.85 (1H, д, J = 2.1, H-4); 7.28 (1H, д, J = 2.1, H-5), 8.93 (1H, ш, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (DMCO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>): 13.08 (CH<sub>3</sub>); 15.02 (CH<sub>3</sub>); 38.85 (CH); 53.58 (CH<sub>2</sub>); 103.68 (CH); 130.03 (CH); 146.65 (C-CH<sub>3</sub>); 172.49 (CO). Найдено, %: C 52.95; H 7.89; N 30.55. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 52.73; H 7.74; N 30.75.

**Гидразид (3,5-диметилпиразол-1-ил)этановой кислоты (2d).** Смесь 3.6 г (0.02 моля) этилового эфира (3, 5-диметилпиразол-1-ил)этановой кислоты и 2 г (0.04 моля) 60% раствора гидразингидрата кипятят в течение 1 ч. По окончании реакцию смесь охлаждают, отфильтровывают выпавшие белые кристаллы гидразида и промывают горячим гексаном. Получают 2.8 г (83%) гидразида (3,5-диметилпиразол-1-ил)этановой кислоты (**2d**). Белые блестящие кристаллы, т. пл. 200-203 °C, R<sub>f</sub> 0.3 (бензол-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (DMCO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>): 2.11 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.04 (2H, ш, NH<sub>2</sub>); 4.50 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 5.70 (1H, с, H-4'), 9.00 (1H, ш, NH). Найдено, %: C 49.71; H 7.35; N 33.54. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 49.99; H 7.19; N 33.31.

**Гидразид 3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (2e).** Смесь 6.2 г (0.02 моля) метилового эфира 3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-

1-ил)пропановой кислоты и 3 г (0.06 моля) 60% раствора гидразингидрата, перемешивая, нагревают в течение 5 мин при 90-100°C до полного растворения. После охлаждения смеси образующийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и сушат. Получают 5 г (81%) гидразида 3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2e**). Белые кристаллы, т. пл. 137-140°C,  $R_f$  0.2 (бензол-ацетон, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., Гц (DMSO/ $\text{CCl}_4$ ): 2.11 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.55 (2H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{COCH}_2$ ); 3.98 (2H, ш,  $\text{NH}_2$ ); 4.21 (2H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 8.95 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 31.38; Н 4.15; N 18.05.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}$ . Вычислено, %: С 31.19; Н 4.25; N 18.18.

**Гидразид 3-(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (2f).** Смесь 4.2 г (0.02 моля) метилового эфира 3-(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты и 3 г (0.06 моля) 60% раствора гидразингидрата кипятят в течение 1 ч, затем охлаждают, отфильтровывают выпавшие белые кристаллы гидразида и промывают эфиром. Получают 3.7 г (88%) гидразида 3-(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2f**). Белые кристаллы, т. пл. 128-130°C,  $R_f$  0.5 (бензол-ацетон, 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., Гц (DMSO/ $\text{CCl}_4$ ): 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.57 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{COCH}_2$ ); 4.04 (2H, ш,  $\text{NH}_2$ ); 4.18 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 8.44 (1H, с,  $\text{HC}=\text{O}$ ), 9.01 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 51.56; Н 6.85; N 26.47.  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 51.42; Н 6.71; N 26.65.

**5,7-Диметил-2-[2-(3'-метил-1H-пиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидин (4a).** В 10 мл абсолютного этанола кипятят в течение 18 ч смесь, состоящую из 1.7 г (5 ммоль) йодида **1** и 1.6 г (10 ммоль) гидразида 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2a**). По окончании удаляют спирт, а остаток делят препаративно на силикагеле (подвижная фаза – бензол-ацетон, 4:1). Получают 0.51 г (31%) белых (из горячего гексана) кристаллов 5,7-диметил-2-[2-(3'-метил-1H-пиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**4a**), т. пл. 125-127°C (гексан).  $R_f$  0.5 (бензол-ацетон, 1:1). Кроме пиразолопиримидина **4a**, выделено также 0.13 г (14%) пиримидина **6**, 90 мг (9%) продукта енаминовой перегруппировки **5** и 0.21 г (26%) 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**3**), которые по хроматографической подвижности и спектральным данным идентичны заведомым образцам. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4a**,  $\delta$ , м. д., Гц ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.41 (3H, с, 3'- $\text{CH}_3$ ); 2.65 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.71 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.74 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.40-4.53 (2.5H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4.75-4.79 (1.5H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 6.05 (1H, д,  $J = 3.1$ , 4'-H); 6.71 (1H, с, 6-H); 7.37 (1H, д,  $J = 3.1$ , 5'-H). Найдено, %: С 62.51; Н 6.61; N 21.53.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 62.37; Н 6.47; N 21.39.

**5,7-Диметил-2-[2-(5'-метил-1H-пиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидин (4b).** Аналогично описанному выше в 10 мл абсолютного этанола кипятят в течение 25 ч смесь, состоящую из 1.7 г

(5 ммоль) йодида **1** и 1.6 г (10 ммоль) гидразида 3-(5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (**2b**). По окончании удаляют спирт, а остаток делят препаративно на силикагеле (подвижная фаза – бензол-ацетон, 6:1). Получают 0.54 г (33%) белых кристаллов (из гексана) 5,7-диметил-2-[2-(5'-метил-1*H*-пиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**4b**), т. пл. 103-105°C (гексан),  $R_f$  0.57 (бензол-ацетон, 1:1). Выделено также 0.17 г (21%) 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**3**), 90 мг (5%) продукта енаминовой перегруппировки **5** и 0.1 г (10%) этилового эфира 5,7-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (**6**), которые по хроматографической подвижности и спектральным данным идентичны заведомым образцам [12-14]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4b**,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma_{\text{ц}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.21 (3H, с, 5'- $\text{CH}_3$ ); 2.66 (3H, с, 7'- $\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с, 5'- $\text{CH}_3$ ); 3.75 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4.40-4.50 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.40-4.50 (0.4H, м, N- $\text{CH}_2$ ); 4.71-4.77 (1.6H, м, N- $\text{CH}_2$ ); 6.07 (1H, д,  $J = 3.1$ , 4'-H); 6.70 (1H, с, 6-H); 7.57 (1H, д,  $J = 3.1$ , 3'-H). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 328 (20), 327 ( $[\text{M}^+]$ , 100), 299 (44), 256 (10), 255 (48), 231 (15), 174 (17), 159 (30), 131 (25). Найдено, %: C 62.55; H 6.57; N 21.21.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 62.37; H 6.47; N 21.39.

**Взаимодействие йодида 1 с гидразидом 3-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты (2с) и получение 5,7-диметил-2-[1-метил-2-(3-метилпиразол-1-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (4с).** Раствор 1 г (3 ммоль) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с раствором 1 г (6 ммоль) гидразида **2с** в 10 мл абсолютного спирта. После 40 ч кипячения реакционной смеси спирт отгоняют, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 1:1). Получают 0.35 г (34%) 5,7-диметил-2-[1-метил-2-(3-метилпиразол-1-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**4b**), т. пл. 78-80°C (гексан).  $R_f$  0.6 (бензол-ацетон, 2:1), 70 мг (14%) гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **3** и 90 мг (16%) продукта деметилирования **6**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4b**,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma_{\text{ц}}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ): 1.26 (3H, д,  $J = 6.2$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 1.41 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, 5'- $\text{CH}_3$ ); 2.61 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.74 (3H, д,  $J = 0.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.09-4.25 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.34 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.43-4.53 (1H, м, CH); 5.84 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-4'); 6.88 (1H, к,  $J = 0.9$ , H-6); 7.30 (1H, д,  $J = 2.1$ , 3'-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.09 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.08 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 16.30 (5'- $\text{CH}_3$ ); 16.96 (5'- $\text{CH}_3$ ); 24.19 (7'- $\text{CH}_3$ ); 33.86 ( $\text{OCH}_2$ ); 55.24 ( $\text{CH}_2$ ); 58.71 ( $\text{CH}_2$ ); 98.43 (3-C); 103.79 (3'-C); 109.62 (3'-C); 129.55 (3'-C); 145.04 (6-C); 146.48 (3'-C); 147.87 (5'-C); 160.67 (7-C); 161.00 (2-C); 162.09 (CO). Найдено, %: C 63.57; H 6.91; N 20.61.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 63.32; H 6.79; N 20.51.

**5,7-Диметил-2-(3',5'-диметилпиразол-1'-ил)метил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (4d).** Смесь 1.3 г (4 ммоль) йодида **1** и 1.3 г (8 ммоль) гидразида (3,5-диметилпиразол-1-ил)этановой кислоты (**2d**) в 25 мл абсо-

лютного этанола кипятят в течение 36 ч. После кипячения реакционной смеси образующийся осадок отфильтровывают, из маточного раствора отгоняют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (L 40/100, бензол-ацетон, 3:1). Получают 0.5 г (39%) 5,7-диметил-2-(3',5'-диметилпиразол-1'-ил)метил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**4d**), т. пл. 153-6°C,  $R_f$  0.4 (бензол-ацетон, 2:1), а также 0.1 г (15%) 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**3**), 90 мг (12%) этилового эфира 5,7-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (**6**), 80 мг (10%) продукта енаминовой перегруппировки (**5**) и 0.13 г (22%) (3, 5-диметилпиразол-1-ил)этановой кислоты (**7d**), соответствующей по характеристикам заведомо синтезированному образцу [15]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , соединения **4d**,  $\delta$ , м. д., Гц (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ ): 1.42 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.09 (3H, с, 5'-CH $_3$ ); 2.30 (3H, с, 3'-CH $_3$ ); 2.61 (3H, с, 7-CH $_3$ ); 2.66 (3H, с, 5-CH $_3$ ); 4.36 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.57 (2H, с, CH $_2$ ); 5.70 (1H, с, 4'-H); 6.88 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 62.59; Н 6.71; N 21.60. С $_{17}$ H $_{21}$ N $_5$ O $_2$ . Вычислено, %: С 62.37; Н 6.47; N 21.39. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **7d**,  $\delta$ , м. д. (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ ): 2.11 (3H, с, 5-CH $_3$ ); 2.23 (3H, с, 3-CH $_3$ ); 5.64 (2H, с, CH $_2$ ); 5.72 (1H, с, 4-H); 10.22 (1H, с, COOH).

**Взаимодействие йодида 1 с гидразидом 3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (2e).** Раствор 0.84 г (2.5 ммоль) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с 1.54 г (5 ммоль) гидразида **2e**, растворенного в 10 мл абсолютного этанола. После 36 ч нагревания реакционной смеси при температуре 90-100°C в запаянной ампуле образующийся осадок отфильтровывают и после высушивания получают 0.15 г (20%) 3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (**7e**), соответствующей образцу, полученному встречным путем по методике [16].

Из маточного раствора удаляют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 3:1). Получают 0.17 г (43%) 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**3**), 90 мг (19%) этилового эфира 5,7-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (**6**), 80 мг (15%) продукта енаминовой перегруппировки **5**. Соединения **3**, **5** и **6** по хроматографической подвижности, температуре плавления (соответственно 240-242, 39-40 и 65-66°C) и спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  идентичны образцам, полученным ранее [10, 13, 14].

Следует отметить, что хроматографически было зафиксировано также вещество, схожее по положению на хроматограмме с соединением **4e** (5,7-диметил-2-[2-(4'-йодо-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидином). Однако его не удалось выделить в чистом виде.

В качестве примечания отметим, что продукт енаминовой перегруппировки **5** при хроматографировании на силуфоле и обработке хрома-



тограммы реактивом Эрлиха проявляется белым пятном, продукт деметилирования **6** — розовым пятном, пиразоло[1,5-а]пиримидины **4** — фиолетовым пятном, а 2-гидроксипиразолопиримидин **3** — красным пятном. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(4-йодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (соединение **7e**),  $\delta$ , м. д., Гц ( $\Delta\text{MCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ): 2.10 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.65 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{COCH}_2$ ); 4.23 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 9.94 (1H, с,  $\text{COOH}$ ).

**Взаимодействие йодида 1 с гидразидом 3-(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислоты (2f).** Раствор 1.68 г (5 ммоль) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола смешивают с 2.1 г (0.01 моля) гидразида **2f**, растворенного в 10 мл абсолютного этанола. После 36 ч нагревания реакционной смеси при температуре 90-100°C в запаянной ампуле отгоняют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (бензол-ацетон, 3:1). Получают 0.3 г (37%) 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**3**), 0.15 г (16%) этилового эфира 5,7-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (**6**), 0.08 г (8%) продукта енаминовой перегруппировки **5**. Хроматографически было зафиксировано также вещество, схожее по положению на хроматограмме с соединением **4f** — 5,7-диметил-2-[2-(4'-формил-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)этил]-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидином, которое не удалось выделить.

**ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՌԵՅԻԿԼՈՒՄՆԵՐԸ N-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՊԻՐԱԶՈՒԼԻԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՆԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐԻ ՆԵՏ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ**

**Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒՅԱՆ, Ա. Կ. ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ,  
Ա. Գ. ԴԱՆԱԳՈՒՅԱՆ և Ն. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ**

*Տեղակաված N-պիրազոլիլկարբոնաթթուների էսթերների և հիդրազին հիդրատի փոխազդեցությունն արդյունքում իրականացվել է համապատասխան հիդրազիդների սինթեզ: Հետազոտվել է ստացված հիդրազիդների փոխազդեցությունը 1,4,6-տրիմեթիլ-2-(էթօքսիկարբոնիլ)մեթիլպիրիմիդինիումի յոդիդի հետ: Ցույց է տրվել, որ ռեակցիայի արդյունքում տեղի է ունենում վերախմբավորում պիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդինի ածանցյալների ստացմամբ: Բոլոր փորձերում անջատվել է 2-հիդրօքսի-5,7-դիմեթիլպիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդին: Որոշ օրինակներում, բացի նշված արգասիքից, առաջանում են նաև ելային հիդրազիդների համապատասխան պիրազոլիլկարբոնաթթուներ կամ պիրազոլիլ հատված պարունակող 2-պիրազոլիլ-3-էթօքսիկարբոնիլ-5,7-դիմեթիլպիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդիններ:*

# RECYCLIZATIONS OF PYRIMIDINIUM SALTS IN THE REACTIONS WITH HYDRAZIDES OF N-SUBSTITUTED PYRAZOLYLCARBOXYLIC ACIDS

G. G. DANAGULYAN<sup>1,2</sup>, A. K. TUMANYAN<sup>1,2</sup>  
A. G. DANAGULYAN<sup>1,2</sup> and H. S. ATTARYAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian-Armenian (Slavonic) University  
123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

<sup>2</sup>The Scientific Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
Institute of Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail:gdanag@email.com

By the reaction of substituted N-pyrazolylcarboxylic esters with hydrazine hydrate synthesis of the corresponding hydrazides was carried out. The interaction of the obtained hydrazides with 1,4,6-trimethylpyrimidinyl-2-(ethoxycarbonyl)methyl pyrimidinium iodide was studied. The interaction resulted in the rearrangement which afforded pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. In all experiments 2-hydroxy-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine was isolated. In a number of examples besides the afore-mentioned products, the corresponding pyrazolylcarboxylic acids or 2-pyrazolyl-3-ethoxycarbonyl-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines, including a fragment of the initial pyrazol, were formed.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2011, v. 47, p. 321. [Химия гетероцикл. соединений, 2011, с. 393.]
- [2] Allen C.F.H., Beilfiuss H.R., Burness D.M., Reynolds G.A., Tinker J., van Allan J.A. // J. Org. Chem., 1959, v. 24, p. 787.
- [3] Ried W., Köcher E.-U. // Liebigs Ann. Chem., 1961, 647, S. 116.
- [4] Ivachtchenko A.V., Golovina E.S., Kadieva M.G., Koryakova A.G., Mitkin O.D., Tkachenko S.E., Kysil V.M., Okun I. // Eur. J. Med. Chem., 2011, v. 46(4), p. 1189.
- [5] Ivachtchenko A.V., Golovina E.S., Kadieva M.G., Kysil V.M., Mitkin O.D., Tkachenko S.E., Okun I. // Bioorg Med. Chem., 2011, v. 19(4), p. 1482.
- [6] Ivashchenko A.A., Ivashchenko A.V., Savchuk N.F. / Int. Pat. Appl. WO 2009093208 (2009).
- [7] Ivashchenko A.A., Ivashchenko A.V., Savchuk N.F. / Int. Pat. Appl. WO 2009093206 (2009).
- [8] Англада Л., Гульетта А., Паломер А. / Европ. пат. EP 06118454.5 (2006); Патент России 2458063 (2006).
- [9] Pat. US 5 714 607 (American Cyanamid; 3.2.1998; USA-prior. 1.12.1995)
- [10] Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A., Tamazyan R.A., Panosyan G.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2006, v. 42, p. 233. [Химия гетероцикл. соединений, 2006, с. 262.]
- [11] Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Аттарян О.С., Данагулян А.Г., Чупахин О.Н. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 85.
- [12] Danagulyan G.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 2005, v. 41, p. 1205. [Химия гетероцикл. соединений, 2005, с. 1445.]

- [13] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N.* // *Heterocycl.*, 2000, v. 53, p. 419.
- [14] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Panosyan G.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2001, v. 37, p. 323. [Химия гетероцикл. соединений 2001, с. 351.]
- [15] *Rstakyan V.I., Hakobyan A.E., Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Asratyan G V.* // *Russian J. General Chemistry*, 2014, v. 84(8), p. 1641. [ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 8, с. 1397].
- [16] *Badalyan K.S., Asratyan A.G., Attaryan O.S.* // *Russian J. General Chemistry*, 2012, v. 82(5), p. 946. [ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 5, с. 876].