

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՂԱՐԻՔՅԱՆ ՎԱՋԵ ԿԱՐԵՆԻ

**ՀԱՆԳՈՒՅՑԱՅԻՆ ԱԶՈՏԻ ԱՏՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱԶՈԼՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԻ, ԱԼԿԻԼՄԱՆ և H/D-ՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ՌԵԳԻՍԵԼԵԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

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

ГАРИБЯН ВАЧЕ КАРЕНОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ СИНТЕЗА, АЛКИЛИРОВАНИЯ
И H/D-ОБМЕНА АЗОЛОПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ УЗЛОВОЙ АТОМ
АЗОТА**

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"

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում:

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ,
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Դանազույան Գևորգ Հրաչի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. թեկնածու, դոցենտ

**Մարկոսյան Աշոտ Իշխանի
Հովսեփյան Վարդուհի Սուրենի**

Առաջատար կազմակերպություն՝ Մոսկվայի Մ.Վ. Լոմոնոսովի

անվան պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2024 թ. հունվարի 16-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴ-ԲԳՏԿ-ի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2023 թ. դեկտեմբերի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական
քարտուղար, քիմ. գիտ. դոկտոր, դոցենտ

Ն.Գ. Հոբոսյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре Органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

член-корр. НАН РА
доктор хим. наук, профессор

Данагулян Геворг Грачевич

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор
канд. хим. наук, доцент

**Маркосян Ашот Ишханович
Овсепян Вардун Суменовна**

Ведущая организация:

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 16-ого января 2024 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 по Химии, действующего в Научно-технологическом центре Органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.
Автореферат разослан 15-ого декабря 2023 г.

Ученый секретарь специализированного
совета, доктор хим. наук, доцент

Н.Г. Обосян

ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии является химия азотсодержащих гетероциклов. Объясняется это тем, что подобные соединения широко распространены в природе, входят в состав жизненно важных веществ, таких как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), аминокислоты, витамины и другие. Благодаря схожести строения с природными биогенными веществами большое число синтетических азотистых гетероциклов, в первую очередь пиримидинов и аннелированных производных на его основе, которые являются изостерами пуриновых оснований, нашли применение в медицинской практике в качестве лекарств (противоопухолевые – фторафур, метотрексат, сульфаниламидные препараты – бисептол, сульфадимезин, сульфадиметоксин и др., противовирусные препараты – триазавирин, азидотимидин, ставудин, ламивудин и многие другие). Все отмеченное стимулирует поиск новых потенциально биоактивных веществ на основе пиримидина и конденсированных пиримидинсодержащих соединений. Эта тема остается приоритетной задачей и для современной органической химии, прежде всего в плане выявления новых закономерностей реализации синтеза подобных систем, вовлечения в синтез нестандартных полифункциональных реагентов, нахождения современных методов слежения и визуализации путей распространения подобных биоактивных веществ в организме и их превращений в процессе метаболизма.

Цель работы и задачи. Целью данной работы являлось изучение региоселективности синтеза производных пиримидина и конденсированных азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота из веществ, имеющих несколько амбидентных химически активных реакционных центров, в частности, из этоксиметилидендикарбонильных и иных этоксиметилидендieleктрофильных реагентов в реакциях с аминазолами. Целью было также исследование региоселективности N-алкилирования азолоазинов, содержащих мостиковый атом азота, в системах, имеющих несколько потенциальных мишеней для такой атаки. Изучались условия проведения доступного и легко реализуемого изотопного H/D обмена в синтезированных системах, а также региоселективность подобных реакций и факторы, влияющие на их проведение. По ходу выполнения работы для достижения ее целей, ставились задачи подбора, нахождения и определения оптимальных условий проведения синтеза, выбора температурного режима, растворителей, методов очистки и выделения конечных продуктов, определения методов доказательства их строения.

Научная новизна. Установлено, что в реакции этоксиметилидендieleктрофильных реагентов, таких как этоксиметилиденацетил-ацетон, этоксиметилиденмалонодинитрил, этоксиметилиденацетоуксусный эфир с 5-аминопиразолами, 5-амино-1,2,4-триазолом и 1-замещенными 5-аминопиразолами первоначально реагируют этоксиметилиденовый фрагмент реагента с аминогруппой аминазола.

Доказано, что алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов алкилйодидами протекает региоселективно, причем для пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота N-4 пиримидинового кольца, тогда как алкилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов протекает по атому азота N-3 триазольного цикла. Показана эффективность применения методики NOESY ¹H ЯМР спектроскопии для определения направления N-алкилирования в азолопиримидинах, содержащих несколько мишеней такой атаки.

Разработана удобная и быстро реализуемая, а также легко контролируемая методами ¹H ЯМР спектроскопии методика региоселективного введения атомов

дейтерия в метильные группы пиримидинового кольца азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота, их реакцией с CD_3ONa в растворе CD_3OD .

Кинетическими исследованиями в ампуле ЯМР, на примере ряда азоло[1,5- α]пиримидинов доказано, что протоны метильной группы, расположенной в пиримидиновом кольце, аномально легко подвергаются дейтерообмену. Отмечено также, что этот процесс изотопного H/D обмена, как правило, протекает легче, чем у атомов водорода ацетильной группы в том же кольце.

Выявлено, что ароматические заместители (фенил, диалкилпиразолил), расположенные в пиримидиновом кольце, оказывают значительное влияние на активность H/D обмена атомов водорода метильных групп пиримидинового ядра. Показано, что увеличение донорных свойств ароматического заместителя резко замедляет или даже блокирует дейтерообмен в других заместителях, расположенных в пиримидиновом кольце.

Обнаружено, что при наличии в пиримидиновом кольце кроме метильной, также сложноэфирной группы, наряду с изотопным обменом алкильной группы, отмечается переэтерификация, с получением дейтерированного не только по метильной, но и по сложноэфирной группе соединения. Изучена кинетика H/D обмена и переэтерификации: отмечено, что переэтерификация, как правило, начинается уже в растворе CD_3OD , то есть без добавления дейтерированного метилата натрия CD_3ONa .

Изучен H/D обмен в синтезированных бидклических солях азоло[1,5- α]пиримидиния. Найдено, что изотопный обмен атомов водорода, расположенных в пиримидиновом кольце, при условии алкилирования атома азота N-4 пиримидинового кольца, идет легко в уже CD_3OD , то есть без добавления CD_3ONa . Однако, при нахождении N-алкильной группы в триазольном, а не пиримидиновом кольце, обмен в метильной группе пиримидинового кольца без добавления CD_3ONa не реализуется.

Предложены схемы механизмов H/D обмена атомов водорода метильных групп, объясняющие различное действие CD_3OD и раствора CD_3ONa в дейтерометаноле на соли азолопиримидиния и неалкилированные азолопиримидины.

Практическая ценность. Региоселективность реакций N-алкилирования азоло[1,5- α]пиримидинов, циклизации и H/D изотопного обмена имеет важное значение для осуществления заранее предсказуемого синтеза и планирования исследований по получению потенциально биологически активных соединений. Разработка легко реализуемого инструмента получения дейтерозамещенных азолопиримидинов, содержащих изотопы дейтерия в метильной, либо ацетильной или сложноэфирной группах пиримидинового кольца, позволяет использовать его для изучения метаболизма веществ, а также исследования механизма реакций. Методика селективного изотопного обмена может быть в дальнейшем опробована для синтеза препаратов, содержащих радиоактивный тритий.

Учитывая то, что в последние годы появились лекарства, содержащие атомы дейтерия, отличающиеся от недейтерированных аналогов той же структуры большей эффективностью лекарственного действия и большим периодом полураспада, в дальнейшем планируется сравнить биологическую активность синтезированных дейтерированных и недейтерированных препаратов. Разработанная методика региоселективного H/D обмена может быть опробована в качестве инструмента, для введения дейтерия в известные лекарственные препараты пиримидинового ряда (например, сульфадимезин, сульфадиметоксин, азидотимидин, ставудин, ламивудин, метотрексат и др.) с целью получения менее токсичных и имеющих более пролонгированное действие препаратов.

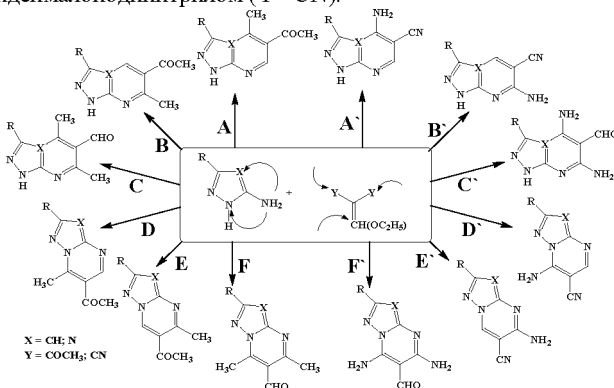
Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены на конференциях: XII International conference on chemistry for young scientists (St.Petersburg, 2021), XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 2021), «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, 2021), Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Сочи, 2021), Конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022), The Sixth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Moscow, RUDN, 2022), 6th International Conference «Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials» (MOSM2022, Yekaterinburg), Российско-Армянская конференция «Химия в Армении» (Ереван, 2022), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия». (Москва, 2023).

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 8-и статьях и в материалах 10-и докладов на конференциях.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 123 стр. компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза и биологической активности азоло[1,5-а]пиримидинов, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (151 ссылка), 66 рисунков, 13 схем, 11 таблиц, а также приложения.

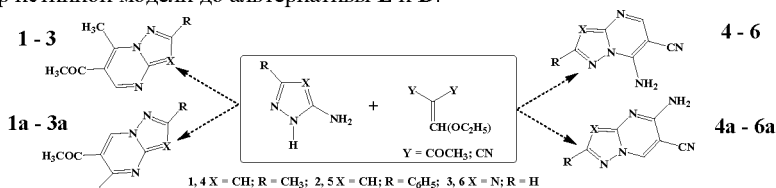
Исследование региоселективности синтеза, алкилирования и Н/D-обмена азолопиримидинов, содержащих узловой атом азота

Изучена региоселективность синтеза конденсированных азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота, из веществ, имеющих несколько амбидентных реакционных центра, а именно, этоксиметилденпроизводных ацетилацетона, малондинитрила и эфира ацетоуксусной кислоты, в реакциях с α -аминоазолами, которые также потенциально способны реагировать с участием нескольких реакционных центров. На приведенной ниже схеме даны ожидаемые модели **A-F** для реакции аминоазолов с этоксиметилденацетилацетоном ($Y = \text{COCH}_3$). и этоксиметилденмалондинитрилом ($Y = \text{CN}$).



Наличие в спектрах выделенных соединений сигналов двух ароматических протонов (одного находящегося в пиримидиновом кольце и другого, соответствующего СН-

протону азота) свидетельствует о циклизации по амидиновому фрагменту аминоазола (модели **D**, **E**, **F**), в противном случае должен был быть отмечен сигнал NH-протона. Отсутствие в спектрах выделенных веществ сигнала формильного протона сократило выбор истинной модели до альтернативы **E** и **D**.

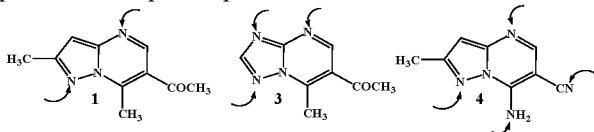


С целью корректного и однозначного выяснения строения синтезированных метилазола[1,5-*a*]пиримидинов **1-3**, а также положения аминогрупп в аминоазоло[1,5-*a*]пиримидинах **4-6**, синтезированных из этоксиметилиденпроизводных малонодинитрила, был выбран нетривиальный метод доказательства структуры полученных веществ, состоящий в изучении спектров не самих синтезированных веществ, что не позволяет сделать выбор между расположением метильной (в соединениях **1-3**) или аминной (в соединениях **4-6**) групп в 5-ом (модель **E**) или 7-м (модель **D**) положениях, а в исследовании спектров NOESY ¹H ЯМР продуктов их N-алкилирования.

В результате было показано, что из возможных путей циклизации в этаноле реализуется направление, в котором первоначально взаимодействуют этоксиметилиденный фрагмент электрофильного реагента с аминной группой азола, с последующим образованием пиримидинового кольца, а метильная, либо аминная группа в образующемся азолопиримидине располагаются в положении 7, то есть в соседнем к мостиковому атому азота положении, что было доказано изучением спектров продуктов N-алкилирования.

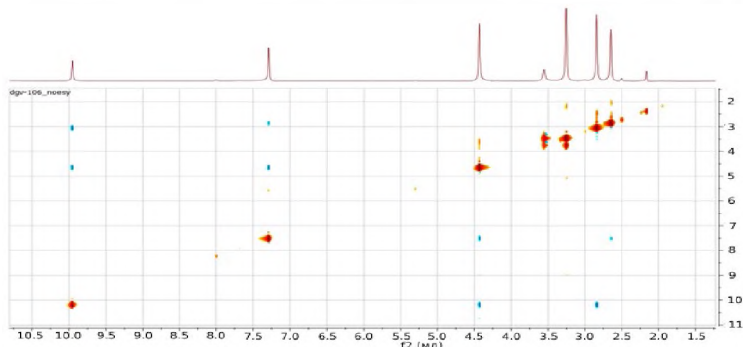
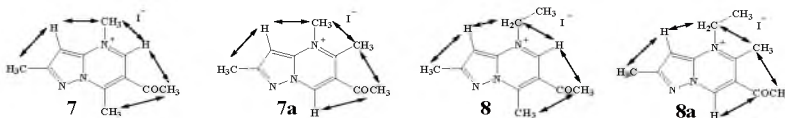
1. Алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов, с целью выяснения расположения заместителей в пиримидиновом кольце

Алкилирование всех азоло[1,5-*a*]пиримидинов теоретически может протекать с атакой по любому атому азота, кроме мостикового, который, наименее способен подвергаться электрофильной атаке, по причине включения его электронной пары в общую цепь ароматических *p*-электронов бициклической системы.



Мы показали, что алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов алкилдидами протекает региоселективно, причем в пиразоло[1,5-*a*]пиримидинах оно направлено по атому азота N-4 пиримидинового кольца, тогда как алкилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота N-3 триазольного кольца.

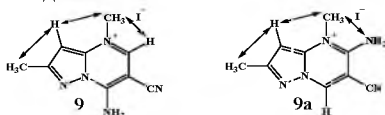
В спектрах синтезированных солей пиразоло[1,5-*a*]пиримидиния отмечены сигналы, свидетельствующие о взаимодействии протонов N-алкильной группы как с протоном 3-Н, находящимся в пиразольном кольце, так и с протоном 5-Н, расположенным рядом с N-алкильной группой в пиримидиновом фрагменте, что возможно лишь при протекании атаки по положению N-4 пиримидинового кольца (7).



Спектр ^1H ЯМР (NOESY) йодида 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (**7**)¹

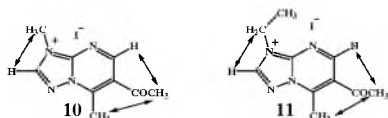
В спектре соли, полученной взаимодействием того же пиразолопиримидина **1** с этилийодидом (соль **8**) алкилирование также идет по пиримидиновому кольцу, но обращает внимания то, что в NOE-исследовании был отмечен отклик между протонами 5-Н и метиленовой группы N-этильного фрагмента, а также протонов той же группы CH_2 с протоном 3-Н пиразольного кольца, однако, не обнаружено какого-либо доказательства взаимодействия метильной группы N-алкильного фрагмента молекулы соли с протонами кольца.

Аналогичное алкилирование и взаимодействие протонов N-метильной группы с атомами водорода 5-Н и 3-Н отмечено и в спектре соответствующего 7-амино-6-цианопроизводного **9**. Как и в случаях с йодидом 4,7-диметил-6-ацетил-пиразоло[1,5-а]пиримидиния и здесь не зарегистрирован ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) между протонами N-метильной и аминной группами, что свидетельствовало бы об образовании изомерного соединения **9a**.



В реакциях метил- и этилийодидов с продуктом циклизации 5-амино-1,2,4-триазола с этоксиметилденпроизводным ацетилаcetона алкилирование идет по положению N-3 триазольного кольца. В NOE-исследовании отмечается взаимодействие протонов N-алкильных групп лишь с протоном триазольного кольца, но не 5-Н протоном пиримидинового цикла, что свидетельствует об алкилировании атома азота триазольного, но не пиримидинового цикла. Отметим, что, как и в пиразолопиримидинах, при получении N-этильной соли триазолопиримидиния в спектре зафиксировано взаимодействие метиленовой группы этильного фрагмента с соседним протоном триазольного кольца.

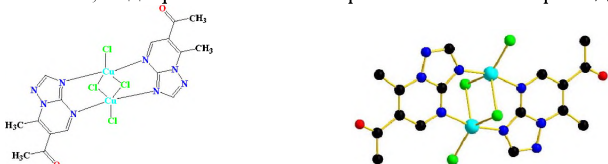
¹ Выражаю искреннюю благодарность Генрику Агавардовичу Паноянцу за большую помощь в выполнении ЯМР спектральных исследований.



Таким образом показана эффективность применения методики NOESY ^1H ЯМР спектроскопии для определения направления N-алкилирования в аннелированных азолопиримидинах, содержащих несколько атомов азота – мишеней такой атаки.

Косвенным, но принципиально важным результатом приведенного выше анализа спектров ^1H ЯМР всех перечисленных йодидов, зарегистрированных по методике NOESY, стало безусловное доказательство положения метильной, либо аминной группы продукта циклизации в положении 7, то есть в соседнем, к мостиковому атому азота, положении бициклической системы.

Мы доказали корректность определения структуры представленным выше методом изучением РСА металлокомплекса соединения **3** – 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина с хлоридом меди (II) (*выполнено А.Г. Айвазяном*). Оно подтвердило расположение метильной группы в положении 7 – рядом с узловым атомом азота. Показано также, что в комплексе связь с атомом меди образуется с участием двух атомов азота – триазольного (N-3) и пиримидинового колца (N-4), с вовлечением в хелатный комплекс в качестве лиганда двух молекул производного 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Как и при алкилировании активными здесь оказались атомы азота, подвергавшиеся алкилированию в азолопиримидинах.



Примером, подтверждающим универсальность методики определения строения бициклических веществ по спектрам NOESY продуктов алкилирования, стал синтез и спектральное исследование продукта алкилирования 5,7-диметил-1,2,4-триазоло[4,5-*b*]пиридазина. Результаты исследования спектров ЯМР продукта алкилирования показали, что была получена смесь двух соединений в соотношении 70 % к 30 %.

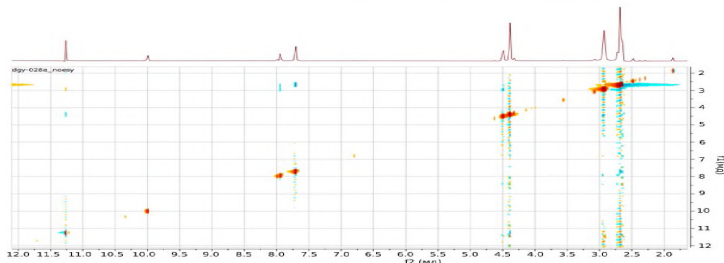
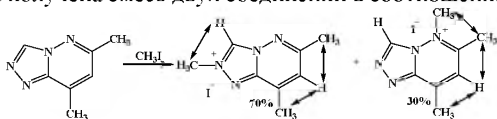
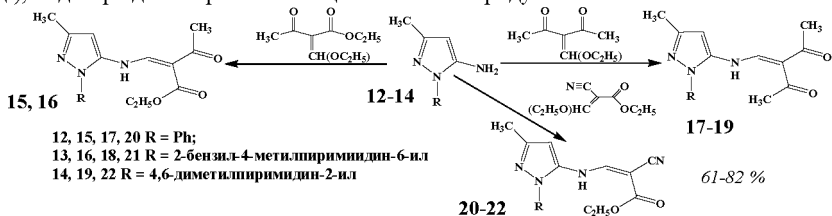


Рис. Спектр ^1H ЯМР (NOESY) смеси продуктов алкилирования 5,7-диметил-1,2,4-триазоло[4,5-*b*]пиридазина

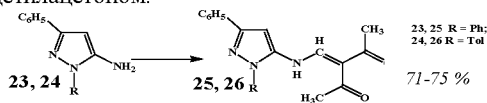
При изучении NOESY спектра (*рис. выше*) одного из полученных веществ, было установлено, что атом водорода находится во взаимодействии с двумя метильными группами, что позволило идентифицировать атом водорода в положении 6 и две метильные группы в положениях 5 и 7, соответственно. Также отмечено, что метильная группа в положении 5 взаимодействует с N-метильной группой. Таким образом было доказано что в смеси продукт, соответствующий йодиду 4,5,7-триметил-1,2,4-триазоло[4,5-*b*]пиридазиния составляет 30 %. Аналогично, в спектре ЯМР NOESY было выявлено взаимодействие атома водорода с другой N-метильной группой. Это позволило установить, что второй компонент смеси, составляющий 70%, соответствует йодиду 2,5,7-триметил-1,2,4-триазоло[4,5-*b*]пиридазиния.

Мы считаем, что эту методку доказательства строения веществ можно распространить, при необходимости, и на другие структуры, что позволяет оценить ее как оригинальный прием определения строения вещества по спектрам их алкилпроизводных.

Еще одним подтверждением взаимодействия на первом этапе конденсации этоксиметилиденовой, а не иной группы полифункционального электрофильного реагента является выделение и идентификация методом ЯМР ациклических веществ **15-22** в реакциях с 1-замещенными аминопиразолами. Наличие в спектрах всех конечных веществ сигнала, соответствующего протону пиразольного кольца (6.1-6.5 м.д.), подтверждает образование ациклического продукта.

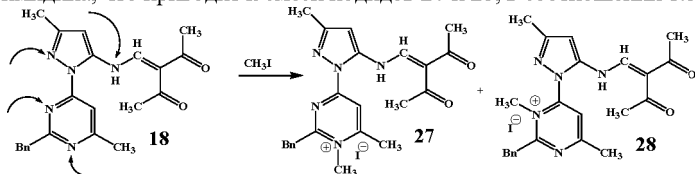


Также с образованием ациклических продуктов конденсации прошли реакции 5-амино-1,3-дифенилпиразола (**23**) и 5-амино-1-толил-3-фенилпиразола (**24**) с этоксиметилиденацетилацетоном.

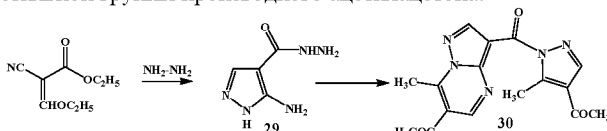


Спектральные данные свидетельствуют об образовании соответствующих ациклических продуктов **25** и **26**, в которых этоксиметилиденый фрагмент прореагировал с аминной группой α -аминопиразола.

На ациклической модели соединения **18** было изучено алкилирование метилйодидом. На основании спектров ^1H ЯМР показано, что из возможных 4-х потенциальных мишеней электрофильной атаки, реакция протекает по обоим атомам азота пириимидина, что приводит к смеси йодидов **27** и **28**, в соотношении 1:3.



При взаимодействии 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбогидрида (**29**), имеющего возможность реагировать с этоксиметилденацетилацетоном как по аминной группе азола, так и с вовлечением гидразинового фрагмента молекулы, реакция идет в 2-х направлениях. В мольном соотношении реагентов 1 : 2, был синтезирован 6-ацетил-7-метил-3-[1-(4-ацетил-5-метил-1*H*-пиразол-1-карбонил)]-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**30**). Как и в ранее описанных примерах, при изучении ¹H ЯМР спектров было установлено, что первый этап реакции протекает за счет взаимодействия этоксиметилденового фрагмента с аминогруппами, с последующей циклизацией за счет одной из ацетильной группы производного ацетилацетона.

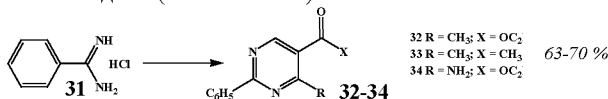


В спектре ¹H ЯМР продукта реакции присутствуют сигналы 4-х метильных групп (2.48, 2.76, 2.93, 3.14 м. д.) и трех ароматических протонов (8.12, 8.96, 9.28 м. д.), что свидетельствует об образовании двух новых циклов.

2. Синтез замещенных пиримидинов в реакциях фениламидина с этоксиметилденпроизводными.

С целью выяснения возможности распространения отмеченной закономерности на моноциклические системы, а именно, обязательного участия в циклообразовании этоксиметилденового фрагмента реагента, мы исследовали реакции циклообразования соединений, содержащих этоксиметилденовый фрагмент в β-дикарбонильных и других родственных системах с гидроклоридом фениламидина.

Взаимодействием в этаноле эквимольных количеств гидроклорида фениламидина (**31**) с этоксиметилденпроизводными ацетилацетона, ацетоуксусного и циануксусного эфиром с высокими выходами (70-80 %) были получены 5-замещенные-2-фенил-6-метил(амино)пиримидины (**32-34**), строение которых доказано спектральными методами (¹H и ¹³C ЯМР).



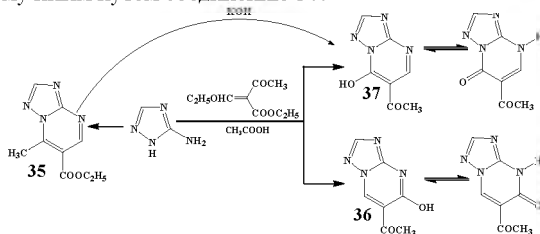
Таким образом показано, что и при синтезе моноциклических пиримидинов реакции этоксиметилденпроизводных β-дизэлектрофильных реагентов протекают с обязательным вовлечением в циклизацию этоксиметилденового фрагмента реагента.

3. Влияние растворителей на региоселективность реакций α-аминоазолов с этоксиметилденпроизводными исследуемых реагентов

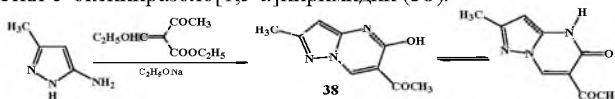
В исследованных ранее реакциях α-аминоазолов с этоксиметилденпроизводными различных β-дикарбонильных и родственных β-дизэлектрофильных реагентов циклизации осуществлялись в этаноле и, как правило, протекали региоселективно, т. е. приводили к продуктам, в которых процесс циклизации сопровождался участием этоксиметилденовой группы, с получением пиримидинового кольца, содержащего заместители в положениях 6 и 7 бициклической системы. В этих процессах реакция начиналась с конденсации этоксиметилденового фрагмента с экзоциклической аминной группой и далее приводила к циклизации, с образованием пиримидинового

кольца. Те же реакции мы изучили на некоторых моделях в иных условиях, а именно, в ледяной уксусной кислоте и спиртовом растворе этилата натрия.

При взаимодействии 5-амино-1,2,4-триазола с эфиром этоксиметилиденацетоуксусной кислоты в ледяной уксусной кислоте было выделено два соединения. Одно из них по данным ЯМР, ТСХ, HPLC, а также температуре плавления соответствовало продукту, образуемому при взаимодействии тех же реагентов в этаноле, то есть 7-метил-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидину (**35**). Вторым выделенным веществом был 6-ацетил-5-гидрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (**36**), изомерный ранее полученному иным путем соединению **37**.



В реакции 3-метил-5-аминопиразола с этиловым эфиром этоксиметилиденацетоуксусной кислоты в растворе этилата натрия был выделен 6-ацетил-2-метил-5-оксипиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**38**).



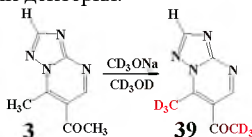
По-видимому, в растворе этилата натрия в этаноле, на первой стадии реакции образуется натриевая соль 3-метил-5-аминопиразола, что приводит к изменению направления первичной атаки, а именно, идет нуклеофильная атака эндоциклического атома азота пиразола по атому углерода этоксиметиленовой группы, и далее реакция завершается конденсацией, с участием аминной и сложноэфирной группы.

В случае аналогичной циклизации с участием аминотриазола в уксусной кислоте, по-видимому, изначально происходит протонирование азота, который далее после отщепления молекулы этанола, подвергается циклизации, но с участием сложноэфирного фрагмента, что и приводит к триазолопиримидину **36**.

4. Дейтерообмен атомов водорода метильных групп в азолопиримидинах

4. 1. Изучение Н/Д обмена в 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидине

При добавлении в ампулу ЯМР, к раствору 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**3**) в CD_3OD , 1-2 каплей раствора CD_3ONa в CD_3OD практически сразу при регистрации спектра 1H ЯМР наблюдалось исчезновение сигналов обеих метильных групп (7- CH_3 и $COCH_3$). Причиной такого изменения спектра является Н/Д обмен атомов водорода атомами дейтерия.



В стандартных условиях регистрации спектров ЯМР, т.е. при температуре +30 °С изучить кинетику изотопного обмена было невозможно из-за очень высокой скорости

превращения. Поэтому мы изучили реакцию при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. В этих условиях скорость обмена протонов в двух метильных группах различна. Сигнал одной из метильных групп (хим. сдвиг 3,17 м.д.) практически исчезает через 2 ч измерений. Скорость обмена протонов второй метильной группы (хим. сдвиг 2,28 м.д.), в этих условиях оказалась значительно ниже – первые результаты обмена нами были зафиксированы лишь через 20 мин после начала измерений, а к 120 мин обмену подверглось лишь 20% протонов этой группы.

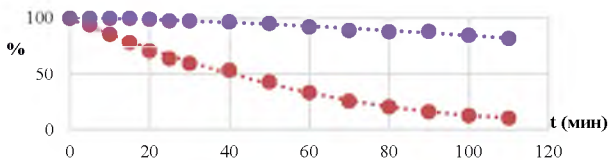
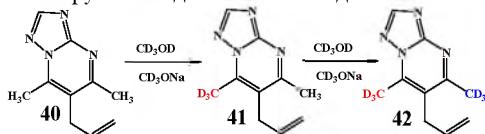


Диаграмма уменьшения интеграла сигнала атомов водорода в триазоло[1,5-а]пиримидине (**3**) для групп 7-CH₃ (красная) и COCH₃ (синяя) в растворе CD₃ONa в CD₃OD при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$

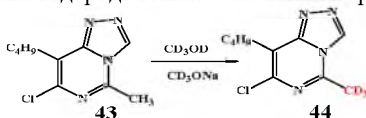
На основании спектра ¹H ЯМР (NOESY) был сделан вывод, что в описанных примерах быстрее подвергаются обмену протоны метильной группы 7-CH₃ (3.17 м.д.).

Кинетические исследования дейтерообмена в CD₃ONa/CD₃OD аллилпроизводного **40** показали, что легче H/D обмен идет в метильной группе 7-CH₃, расположенной в соседнем с узловым атомом азота - он практически завершается через 90 мин. H/D обмен второй метильной группы не достигает 40 % даже на шестые сутки.

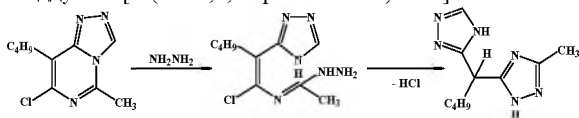


Синтез соединения **40** осуществлен с выходом 84 % взаимодействием 5-амино-1,2,4-триазола с аллилацетилацетоном. То же вещество было получено с выходом 56% и из 3-карбокситриазола.

В 4-метил-6-хлор-7-бутил-1,2,4-триазоло[4,5-с]пиримидине (**43**), изотопному обмену подвергаются атомы водорода только 4-метильной группы.

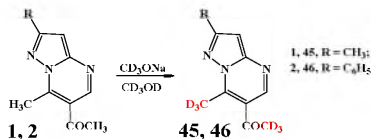


В реакции того же вещества **43** с гидразином нами отмечена новая рециклизация, сопровождающаяся нуклеофильной атакой по тому же положению 4, раскрытием пиримидинового кольца с последующей атакой и элиминированием HCl. В результате был получен бис-аддукт 3-[1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)амил]-5-метил-1H-1,2,4-триазол.

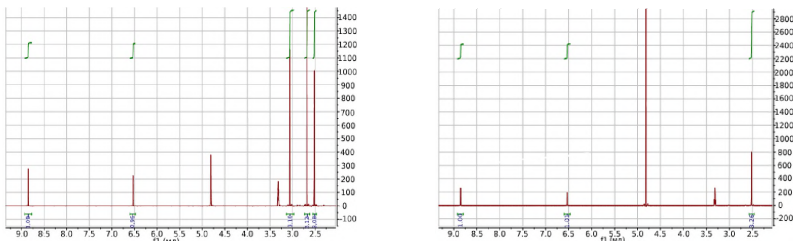


4.2. Изучение H/D обмена в 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидинах

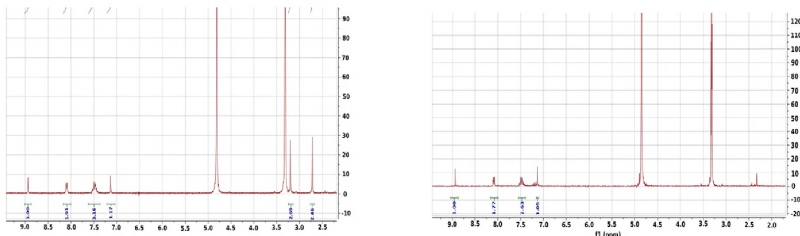
Обмен протонов двух метильных групп был отмечен также в спектрах ¹H ЯМР 2,7-диметил-6-ацетил- (**1**) и 7-метил-6-ацетил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**2**) (в CD₃ONa/CD₃OD).



Практически сразу после добавления в ампулу ЯМР алкоголята-D₃, наблюдалось исчезновение сигналов обеих метильных групп (7-CH₃ и COCH₃).

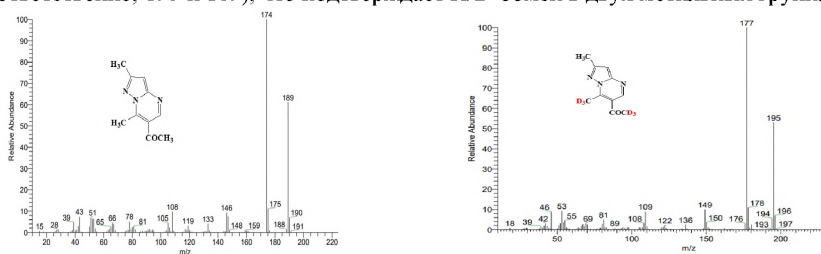


Спектр ¹H ЯМР 2,7-диметил-6-ацетилпиримидино[1,5-а]пиримидин (**1**) в CD₃OD (слева) и CD₃OD+CD₃ONa (справа) при T = 30°C



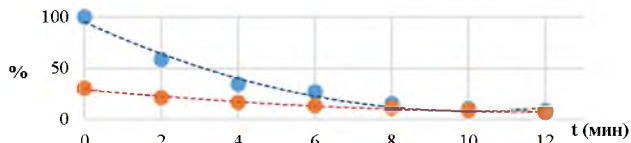
Спектр ¹H ЯМР 7-метил-6-ацетил-2-фенилпиримидино[1,5-а]пиримидина (**2**) в CD₃OD (слева) и CD₃OD + CD₃ONa (справа) при T = 30 °C

С целью подтверждения прошедшего дейтерообмена мы выделили из ампулы ЯМР вещество (**45**) и сравнили его масс-спектр со спектром соединения **1** до дейтерообмена (рис. ниже). Оказалось, что в результате молекулярная масса продукта **45**, как и ожидалось, на 6 единиц превышает массу исходного вещества **1** (соответственно, 195 и 189), что подтверждает H/D-обмен в двух метильных группах.



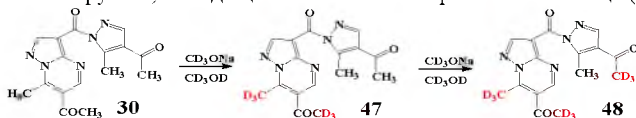
Масс-спектры вещества **1** и дейтерированного продукта **45**. Зарегистрированы в Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Москва) к.х.н. Р.С. Борисовым

Из-за быстроты реакции кинетику процесса при температуре даже -10°C зафиксировать не удалось. Однако, она была зарегистрирована при более низкой температуре (-15°C). При этом обмен обеих метильных групп приближался к 50 % уже через 2 мин и практически завершился в течение нескольких минут.



4. 3. Изучение Н/Д обмена в 3-пиразолилпиразоло[1,5-а]пиримидинах

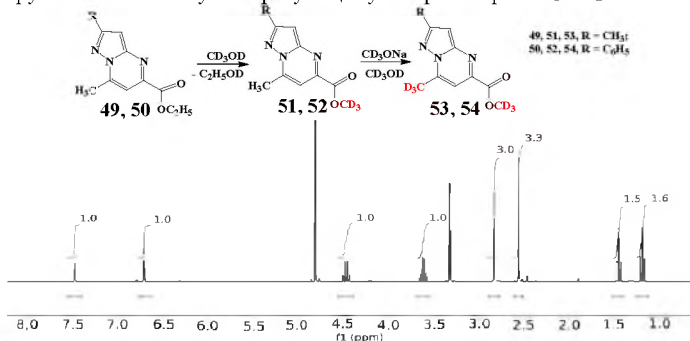
При изучении дейтерообмена 3-пиразолилпроизводного пиразолопиримидина **30**, после добавления в раствор CD_3ONa сначала обмену подвергаются протоны двух метильных групп, находящихся в пиримидиновом кольце (**47**) и лишь затем исчезает сигнал ацетильной группы, находящейся в боковом пиразольном кольце (**48**).



4. 4. Изучение Н/Д обмена в сложных эфирах пиразоло[1,5-а]пиримидинов

При исследовании дейтерообмена 2-замещенных 7-метил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидинов (**58**, **59**), после добавления в раствор CD_3ONa , сразу был отмечен быстро протекающий обмен атомов водорода, находящихся в пиримидиновом кольце, на атомы дейтерия. Однако, в этих случаях, реакция сопровождалась превращением, которое также было зафиксировано спектрально.

При сравнении спектров ^1H ЯМР 2,7-диметил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**49**), зарегистрированных в CD_3OD при температуре $+30\text{ }^\circ\text{C}$ и $-10\text{ }^\circ\text{C}$ отмечается необычная и на первый взгляд необъяснимая разница. При минусовой температуре ($-10\text{ }^\circ\text{C}$) спектр соединения соответствует ожидаемому (2- CH_3 - 2.55, 7- CH_3 - 2.84 м. д.), одна сложноэфирная группа (OCH_2CH_3 4.46 и 1.44 м.д.), а также синглеты двух протонов 3-Н и 6-Н (соответственно, 6.70 и 7.48 м.д.). А в спектре того же соединения, при $+30\text{ }^\circ\text{C}$ сигналы всех групп, с соответствующими интегралами сохраняются, но наблюдаются две одинаковые пары сигналов протонов двух этильных групп (два квартета - 4.46 и 3.62 м.д., каждый из которых соответствует одному протону, и два триплета - соответственно, 1.44 и 1.19 м.д., каждый по 1,5 Н), что объясняется начавшейся переэтерификацией. Отметим, что вторая пара сигналов этильной группы соответствует образуемому в растворе $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$.



Спектр ^1H ЯМР 2,7-диметил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**49**), записанный в CD_3OD при температуре $+30\text{ }^\circ\text{C}$.

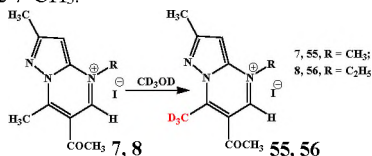
При 30 °С, после добавления в ампулу ЯМР одной капли дейтерированного метилата натрия (CD₃ONa), быстро происходят оба процесса – и перэтерификация, и Н/Д обмен, в результате чего сигнал одной из метильных групп (7-СН₃) в спектре исчезает, то есть сразу образуется D₃-метил 2-метил-7-(D₃-метил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат.

При низкой температуре (-10 °С) вначале, уже в CD₃OD начинается перэтерификация, которая завершается даже без добавления CD₃ONa. Однако, при добавлении 3D-метилата натрия перэтерификация активизируется. В тех же условиях (-10 °С) ЯМР-спектрально была изучена кинетика Н/Д обмена 7-метильной группы. Аналогичный изотопный обмен вместе с перэтерификацией отмечен и в 2-фенил-7-метил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидине (**50**).

4. 5. Изучение Н/Д обмена в аннелированных солях азоло[1,5-*a*]пиримидиния

N-Алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового скелета приводит к существенному изменению процесса дейтериевого обмена. Этот процесс был исследован спектрально на примере двух солей 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина - йодидов 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (**7**) и 6-ацетил-2,7-диметил-4-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (**8**).

В спектре ¹Н ЯМР йодида **7**, записанном в CD₃OD без добавления метилата CD₃ONa, отмечен Н/Д обмен одной из метильных групп. Вместо ожидаемых сигналов четырех метильных групп в спектре соединения **55** фиксировались сигналы только трех из них. Доказано, что исчезающий в спектре за счет дейтериевого обмена в CD₃OD соответствует группе 7-СН₃.



Таким образом, метилирование пиримидинового кольца, приводящее к увеличению его электрофильности, способствует нуклеофильному изотопному обмену атомов водорода 7-метильной группы, что приводит к быстрому Н/Д-обмену даже в CD₃OD. Интересно, что, в отличие от приведенных выше примеров дейтериевого обмена неалкилированных по атому азота азоло[1,5-*a*]пиримидинов, при добавлении D₃-метоксида натрия, последующий обмен атомов водорода метильного фрагмента ацетильной или любой другой группы в солях практически не наблюдается не только в течение нескольких минут, но и в течение первых двух суток. Лишь к третьим суткам в спектре отмечается незначительное снижение сигнала атомов водорода ацетильной группы (примерно на 25 %).

В случае йодида N-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния **8**, как и N-метилпроизводного **7**, уже в CD₃OD, т.е. без добавления CD₃ONa, происходит Н/Д-обмен с образованием дейтерозамещенного соединения **56**, а быстрому обмену подвергаются атомы водорода группы 7-СН₃. Дальнейшее наблюдение в течение двух суток не зафиксировало Н/Д-обмена каких-либо других протонов в молекуле.

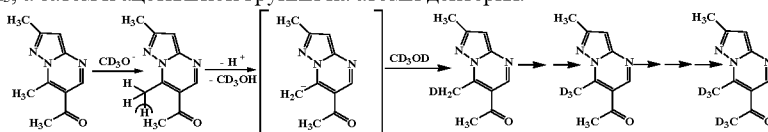
Спектры йодида 6-ацетил-3,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (**10**), зарегистрированные в ДМСО-*d*₆ и CD₃OD оказались идентичными. Это означает, что изотопный обмен в данном случае в растворе CD₃OD не протекает. Следовательно, введение N-алкильной группы в триазольное кольцо, т. е. удаление N-алкильной группы от метильной группы, занимающей положение 7, приводит к уменьшению влияния на ожидаемый изотопный обмен. Добавление в раствор алкоголята (CD₃ONa)

приводит к появлению множества новых сигналов, возможно, за счет раскрытия пиримидинового кольца и последующей деструкции молекулы.

4.6. Схемы дейтерообмена в азоло[1,5-*a*]пиримидинах и *N*-алкилированных солях

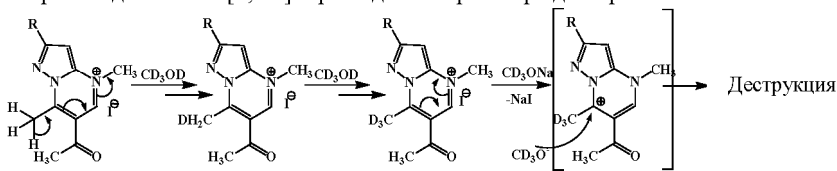
Механизм обмена дейтерия, связан с нуклеофильной атакой метилат-иона по наиболее электрофильному положению в молекуле, что приводит к отщеплению протона. Образовавшийся карбанион стабилизируется присоединением протона (или, если реакцию проводят в растворе дейтерированного метанола, атома дейтерия).

Однако, нуклеофильное замещение в основаниях (т. е. не солях) и алкилиодидах (т. е. солях азолопиримидиния) происходит разными путями и имеет разные движущие силы. В случае оснований в растворе CD₃ONa в CD₃OD под действием метоксид-иона удаляется протон метильной группы пиримидинового кольца и далее замещается в том же положении атомом дейтерия из молекулы растворителя. В результате реализуется ступенчатый обмен всех атомов водорода метильной группы 7-CH₃, а затем и ацетильной группы на атомы дейтерия.



Механизм нуклеофильного обмена H/D в основаниях (1-3, 30, 48, 49) на примере соединения 1.

В случае солей пиразоло[1,5-*a*]пиримидиния начало изотопного обмена определяет иная движущая сила. За счет положительного заряда на атоме азота увеличивается подвижность атомов водорода 7-метильной группы пиримидинового кольца и, как следствие, уже в CD₃OD - без добавления алкоголята - становится возможным H/D обмен. Следует отметить, что положительный заряд атома азота пиримидинового кольца, способствуя увеличению подвижности атомов водорода в 7-метильной группе, не влияет на возможность отрыва атомов водорода в ацетильной группе, поскольку в этом случае на него не влияют электронные эффекты *p*-сопряжения в пиримидиновом кольце. Это объясняет на первый взгляд парадоксальное отсутствие H/D обмена в ацетильной группе в йодидах 4-алкилпроизводных азоло[1,5-*a*]пиримидиния в растворе дейтерометанола.



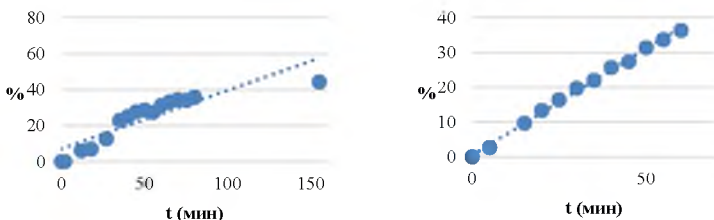
*Механизм H/D нуклеофильного обмена в солях азоло[1,5-*a*]пиримидиния.*

После H/D обмена в 7-метильной группе, при добавлении в реактор алкоголята азолопиримидин переходит в нейтральную форму за счет образования NaI. Смещение электронного облака в сторону атома N-4 делает положение C-7 пиримидинового кольца мишенью для нуклеофильной атаки, что может привести к раскрытию пиримидинового кольца и к его разрушению или рециклизации.

Процесс дейтериевого обмена протонов метильных групп пиримидинового кольца можно объяснить относительно высокой СН-кислотностью этих протонов. С этим же коррелируют хим. сдвиги сигналов этих протонов в относительно слабом поле ЯМР.

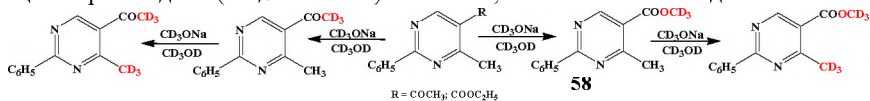
4. 7. Электронное влияние бокового ароматического кольца на Н/Д обмен метильных протонов в пириимидине

При изучении возможного изотопного Н/Д обмена в некоторых неконденсированных пириимидинах мы отметили значительное влияние на этот процесс ароматического кольца, связанного непосредственно с пириимидиновым ядром. Изучен Н/Д обмен атомов водорода метильных групп в 2-фенил-4-метил-5-этоксикарбонил- (**32**), 2-фенил-4-метил-5-ацетил- (**33**) и 2-(3,5-диметилпиразолил-1)-4-метил-5-ацетилпириимидинах (**57**). При введении в положение 2 фенильной группы в соединениях **32** и **33** практически сразу после добавления в раствор дейтерированного метилата натрия ($\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$) наблюдается исчезновение сигналов протонов, соответственно, сложноэфирной и ацетильной групп. Причем, если в соединении **33** это связано с дейтерообменом, то в соединении **32**, как показано выше, наблюдается перэтерификация, приводящая к образованию 5-(*d*₃)-метилового эфира **58** и исчезновению сигналов этоксикарбонильной группы в соединении **33**. Далее наблюдается Н/Д-обмен в 4-метильной группе. Ниже приведены диаграммы кинетических исследований изотопного обмена протонов метильной группы соединений **32** (корректнее говорить **58**, поскольку как было отмечено выше, изучался его *d*₃-метилвый эфир) и ацетилпроизводного **33**.

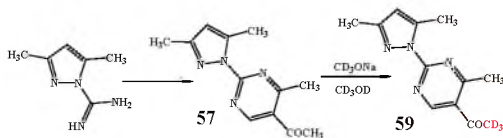


*Н/Д обмен протонов 4-метильной группы в соединениях **32** (**58**) (слева) и **33** (справа)*

Опыты показали, что обмен протонов метильных групп в исследуемых молекулах, как и ожидалось, идет, однако, значительно медленнее, чем в аннелированных системах азолопириимидинов. В эфире **58**, по данным спектров ¹H ЯМР и изменению интеграла сигналов метильных групп за 155 мин Н/Д обмену подвергается чуть более 44,3 % протонов. Примерно с той же скоростью дейтерообмен наблюдался в ацетилпроизводном (соединение **42**) – более 36,4 % за 60 мин наблюдений.



Совершенно иначе протекал обмен в замещенном пиразолипириимидине. В соединении **57**, содержащем замещенное пиразольное кольцо, обмен протонов 4-метильной группы практически не наблюдался. Как следует из диаграммы, а также данных изотопного обмена протонов метильной группы ацетильного фрагмента, в спектре ¹H ЯМР за 9 суток протоны 4-метильной группы не подвергаются обмену вообще, а изотопный обмен протонов ацетильной группы за те же 9 суток протекает лишь на 53,3 % (67).



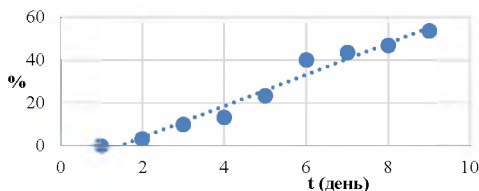


Диаграмма H/D обмена протонов 5-ацетильной группы в соединении 57.

Мы считаем, что значительное замедление H/D обмена протонов ацетильной группы, а также отсутствие такого обмена протонов 4-метильной группы в случае пиразолипиримидина 57, объясняется донорными свойствами электроноизбыточного пиразольного кольца, усиленного наличием в азоле двух метильных групп, которое затрудняет атаку d_3 -метоксильной группы.

Работа частично выполнена за счет средств Комитета по высшему образованию и науке РА и РФФИ /РНФ/ (проект 20RF-138, / 20-53-05010 Арт. а), а также в рамках субсидии Минобрнауки России научно-исследовательской деятельности РАУ (Лаборатория синтеза и исследования биоактивных азазетероциклов - 23PR:NS-chem-63321).

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов алкильодидами протекает региоселективно: алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота N-4 пиримидинового кольца, тогда как алкилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов протекает по атому азота N-3 триазольного кольца.
2. Реакцией с CD_3ONa в CD_3OD разработана удобная, быстро реализуемая и легко контролируемая методами 1H ЯМР методика региоселективного введения атомов дейтерия в метильные группы пиримидинового кольца азолопиримидинов.
3. Кинетическими исследованиями в ампуле ЯМР на примере ряда азоло[1,5-*a*]пиримидинов доказано, что протоны метильной группы, расположенной в пиримидиновом кольце, аномально легче подвергаются дейтерообмену, чем атомы водорода ацетильной группы в том же кольце.
4. Выявлено, что ароматические заместители, расположенные в пиримидиновом кольце, оказывают значительное влияние на активность H/D обмена атомов водорода метильных групп пиримидинового ядра. Показано, что увеличение донорных свойств ароматического заместителя резко замедляет или даже блокирует дейтерообмен в других группах, расположенных в пиримидиновом кольце.
5. Обнаружено, что при наличии в пиримидиновом кольце кроме метильной, также сложноэфирной группы, наряду с изотопным обменом алкильной группы, отмечается переэтерификация, с получением дейтерированного не только по метильной, но и по сложноэфирной группе соединения. Отмечено, что переэтерификация, как правило, начинается уже в растворе CD_3OD , то есть без добавления дейтерированного метилата натрия CD_3ONa .
6. Изучен H/D обмен в синтезированных бициклических солях азоло[1,5-*a*]пиримидиния. Найдено, что изотопный обмен атомов водорода, расположенных в пиримидиновом кольце, при условии алкилирования атома азота N-4 пиримидинового кольца, идет легко в уже CD_3OD , то есть без добавления

CD₃ONa. Однако, при нахождении N-алкильной группы в триазольном, а не пиримидиновом кольце, обмен в метильной группе пиримидинового кольца без добавления CD₃ONa не реализуется.

7. Предложены схемы механизмов H/D обмена атомов водорода метильных групп, объясняющие различное действие CD₃OD и раствора CD₃ONa в CD₃OD на соли азолопиримидиния и неалкилированные азолопиримидины.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. Данагулян Г. Г., Островский В. А., Паносян Г. А., **Гарибян В. К.**, Аракелян М. Р., Бояхчян А. П. - Синтез и региоселективность алкилирования замещенных 4-(1H-пиразол-1-ил)пиримидинов, пиразоло[1,5-a]- и 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов // Хим. ж. Армении, 2022, т. 75, № 1, с. 80–91. doi.org/10.54503/0515-9628-2022.75.1-80.
2. Данагулян Г. Г., Пароникян Р. Г., Бояхчян А. П., Назарян И. М., **Гарибян В. К.** - Синтез и исследование противосудорожной активности азоло[1,5-a]пиримидинов и продуктов их алкилирования // Доклады НАН РА, 2022, т. 122, № 1, с. 41–48.
3. Данагулян Г. Г., Островский В. А., **Гарибян В. К.** - Региоселективность алкилирования азоло[1,5-a]пиримидинов // ЖОрХ, 2022, т. 58, № 11, с. 1648–1651. doi.org/10.31857/S051474922211012X .
4. Danagulyan G. G., Panosyan H. A., **Gharibyan V. K.**, Hasratyan A. H. - A simple and easily implemented method for the regioselective introduction of deuterium into azolo[1,5-a]pyrimidines molecules // Molecules, 2023, v. 28, 2869, 18 p. doi.org/10.3390/molecules28062869.
5. Данагулян Г. Г., **Гарибян В. К.** - Спектр биологической активности производных пиразоло[1,5-a]пиримидина и пути их модификации // Хим. ж. Армении, 2023, т. 76, № 1, с. 77–103. doi.org/10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-77.
6. **Гарибян В. К.** - Синтез аминометилпиденовых ациклических производных 1-замещенных пиразолов // Хим. ж. Армении, 2023, т. 76, № 1, с. 120–128. doi.org/10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-120.
7. Данагулян Г. Г., **Гарибян В. К.**, Данагулян А. Г., Туманян А. К. - О введении атомов дейтерия в азоло[1,5-a]пиримидины // Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Сборник трудов, Выпуск 4, 2023, с. 388–415.
8. Данагулян Г.Г., **Гарибян В.К.**, Паносян Г.А. и Данагулян А.Г. – Электронное влияние ароматического кольца в положении 2 на H/D обмен метильных протонов в пиримидине// Хим. ж. Армении, 2023, т.76 № 3, с. 249–256. doi.org/10.54503/0515-9628-2023.76.3-65.

ՂԱՐԻԲՅԱՆ ՎԱԶԵ ԿԱՐԵՆԻ

ՀԱՆԳՈՒՅՑԱՅԻՆ ԱԶՈՏԻ ԱՏՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱԶՈԼՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ, ԱԼԿԻԼՄԱՆ և H/D-ՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ՈՆԳԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

Ամփոփագիր

Էթոքսիմեթիլդենացետիլացետոնի, էթոքսիմեթիլդենամլոնոդինիտրիլի, էթոքսիմեթիլդենացետոքացախաթթվի էսթերի և մի շարք α-ամինազոլների ռեակցիաներն ուսումնասիրելիս հաստատվել է, որ ամինազոլների ամինոխմբի

հետ սկզբում փոխազդում է ռեագենտի էթօքսիմեթիլիդենային բաղադրիչը: Արդյունքում ընթանում է տեղընտրողական փոխազդեցություն, որի հետևանքով առաջանում են օղակում տեղակալիչների որոշակի դասավորությամբ պիրիմիդիններ:

Ապացուցվել է, որ ազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների ալկիլումն ալկիլ յոդիդներով ընթանում է տեղընտրողաբար: Ցույց է տրվել, որ պիրազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների դեպքում ալկիլվում է պիրիմիդինային օղակի N-4 ազոտի ատոմն, իսկ 1,2,4-տրիազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների դեպքում փոխազդեցությունն ընթանում է տրիազոլային օղակի N-3 ատոմի մասնակցությամբ:

Ցույց է տրվել ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի NOESY մեթոդի կիրառման արդյունավետությունը ազոտի մի քանի թիրախային ատոմ պարունակող համակցված ազոլոպիրիմիդիններում՝ N-ալկիլման ուղղությունն որոշելու համար:

Մշակվել է արագ ու հարմար իրականացվող և ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի մեթոդներով հեշտ վերահսկվող եղանակ, որի կիրառմամբ հնարավոր է դառնում կատարել դեյտերիումի ատոմների տեղընտրողական ներմուծում պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբեր: Գտնվել են համակցված և միացիկլային պիրիմիդիններում H/D փոխանակման պայմանները:

ՄՄՌ սրվակում իրականացված կինետիկական ուսումնասիրություններով ապացուցվել է, որ որոշ ազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների պիրիմիդինային օղակում գտնվող մեթիլ խմբերի պրոտոնները հեշտությամբ ենթարկվում են դեյտերափոխանակման:

Կամիջակային ազոտի ատոմ պարունակող որոշ մեթիլտեղակալված պիրազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների և 1,2,4-տրիազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինների օրինակով ցույց է տրվել, որ CD₃ONa/CD₃OD համակարգում հեշտությամբ տեղի է ունենում պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակում: 2,7-Դիմեթիլ-6-ացետիլպիրազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինի դեպքում H/D-ի փոխանակումն ապացուցվել է թե՛ ՄՄՌ, թե՛ մասս-սպեկտրաչափական եղանակով՝ իզոտոպային փոխանակման ավարտից հետո ստացված նմուշի հետազոտմամբ:

Հետազոտվել են համակցված երկցիկլային պիրազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինիումի յոդիդներում H/D փոխանակման առանձնահատկությունները: Բացահայտվել է, որ N-4 ազոտի ատոմի ալկիլման պայմաններում պիրիմիդինի օղակի ջրածնի ատոմներն իզոտոպային փոխանակման են ենթարկվում արդեն իսկ CD₃OD-ում՝ առանց CD₃ONa-ի ավելացման: Սակայն 1,2,4-տրիազոլո[1,5-*σ*]պիրիմիդինիումի յոդիդներում, որոնց մոլեկուլում N-ալկիլ խումբը տեղակայված է ոչ թե պիրիմիդինային, այլ տրիազոլաին օղակում, առանց CD₃ONa-ի ավելացման պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբում իզոտոպային փոխանակում տեղի չի ունենում:

Բացահայտվել է, որ պիրիմիդինային օղակում գտնվող արոմատիկ տեղակալիչների դոնորային հատկությունների ուժեղացումը (ֆենիլ, դիալկիլպիրազոլի) կտրուկ դանդաղեցնում կամ նույնիսկ արգելափակում է

պիրիմիդինային օղակի այլ տեղակալիչների դեյտերափոխանակման հնարավորությունը:

Ապացուցվել է, որ եթե պիրիմիդինային օղակում բացի մեթիլ խմբից առկա է նաև էսթերային խումբ, ապա ակիլ խմբի ջրածնի ատոմների իզոտոպային փոխանակմանը զուգընթաց, ընթանում է նաև վերաէսթերացում: Վերջինիս արդյունքում առաջանում է միացություն, որը դեյտերացված է ոչ միայն մեթիլ, այլ նաև էսթերային խմբում: Հետազոտվել է H/D-ի փոխանակման և վերաէսթերացման կինետիկան. ցույց է տրվել, որ վերաէսթերացումը սկսվում է CD₃OD-ի լուծույթում՝ առանց CD₃ONa-ի ավելացման:

Առաջարկվել են մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակման ուրվագրեր, որոնք բացահայտում են CD₃OD և CD₃ONa/CD₃OD համակարգերի տարաբնույթ ազդեցությունն ազոլոպիրիմիդինումի աղերի և չակիլացված ազոլոպիրիմիդինների վրա:

Ազոլո[1,5-*a*]պիրիմիդինների սինթեզի ռեակցիաների տեղընտրողականությունն, ազոլո[1,5-*a*]պիրիմիդինների N-ակիլումը և պիրիմիդինային համակարգերում ընթացող H/D իզոտոպային փոխանակումը կարևորվում են կանխատեսելի սինթեզի իրականացման և պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման ուսումնասիրությունների պլանավորման գործընթացներում:

Պիրիմիդինային օղակի մեթիլ, ացետիլ կամ էսթերային խմբերում դեյտերիում պարունակող ազոլոպիրիմիդինների ստացման մատչելի եղանակի մշակումը թույլ է տալիս այն կիրառել օրգանիզմում նյութափոխանակությունն ուսումնասիրելիս, դեյտերիումի ազդեցությունը միացության կենսաակտիվության վրա բացահայտելիս, ինչպես նաև ռեակցիաների մեխանիզմները պարզաբանելիս:

GHARIBYAN VACHE KAREN

STUDY OF THE REGIOSELECTIVITY OF SYNTHESIS, ALKYLATION AND H/D EXCHANGE OF AZOLOPYRIMIDINES CONTAINING A BRIDGING NITROGEN ATOM

Summary

It has been established that in the reaction of ethoxymethyleneacetylacetone, ethoxymethylenemalonodinitrile, and ethoxymethyleneacetoyleacetone with 5-aminopyrazoles, 5-amino-1,2,4-triazole, and 1-substituted 5-aminopyrazoles, the ethoxymethylene fragment of the reagent initially reacts with the amino group of the α -aminoazole. As a result, the reaction proceeds regioselectively, yielding pyrimidines with a specific arrangement of substituents in the ring.

It has been proven that the alkylation of azolo[1,5-*a*]pyrimidines with alkyl iodides proceeds regioselectively, with the alkylation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines directed at the nitrogen atom N-4 of the pyrimidine ring, while the alkylation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines goes to the nitrogen atom N-3 of the triazole ring. The efficiency of using NOESY NMR 1H spectroscopy to determine the direction of N-alkylation in annulated

azolopyrimidines containing several nitrogen atoms as targets for such attacks has been demonstrated.

A convenient, rapidly implementable, and easily monitored by ^1H NMR spectroscopy method for the regioselective introduction of deuterium atoms into the methyl groups of the pyrimidine ring has been developed. Conditions for carrying out H/D exchange in annulated and monocyclic pyrimidines have been found.

Kinetic studies in an NMR ampoule using a series of azolo[1,5-*a*]pyrimidines have proven that the protons of the methyl group located in the pyrimidine ring undergo deuterium exchange remarkably easily.

It has been shown that when CD_3ONa acts in a CD_3OD solution on a number of methyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines containing a bridging nitrogen atom, isotope exchange of hydrogen atoms of the methyl group located in the pyrimidine ring is easily realized. Using the example of 2,7-dimethyl-6-acetylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, the H/D exchange was confirmed not only by NMR spectroscopy, but also by mass spectrometry, by examining the sample obtained after completion of the isotope exchange.

The H/D exchange in the synthesized bicyclic pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinium iodides has been studied. It has been found that the isotope exchange of hydrogen atoms located in the pyrimidine ring, provided that the N-4 nitrogen atom of the pyrimidine ring is alkylated, occurs easily already in CD_3OD , that is, without the addition of CD_3ONa . However, in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidinium iodides, containing an N-alkyl group in the triazole, rather than pyrimidine ring, isotope exchange in the methyl group of the pyrimidine ring does not occur without adding CD_3ONa .

It has been revealed that increasing the donor properties of aromatic substituents (phenyl, dialkylpyrazolyl) located in the pyrimidine ring significantly slows down or even blocks deuterium exchange in other substituents of the pyrimidine ring.

It has been shown that if the pyrimidine ring contains, in addition to the methyl group, also an ester group, along with isotope exchange of the alkyl group, transesterification is observed, yielding deuterated compounds not only at the methyl group, but also at the ester group. The kinetics of H/D exchange and transesterification have been studied: it has been shown that transesterification begins already in the CD_3OD solution, that is, without the addition of deuterated sodium methylate CD_3ONa .

Mechanism schemes of H/D exchange of hydrogen atoms of methyl groups have been proposed, explaining the different effects of CD_3OD and a solution of CD_3ONa in deuteromethanol on azolopyrimidinium salts and non-alkylated azolopyrimidines.

The regioselectivity of reactions for the synthesis of azolo[1,5-*a*]pyrimidines, N-alkylation of azolo[1,5-*a*]pyrimidines and H/D isotope exchange in pyrimidine systems is important for predictable synthesis and planning research to obtain potentially biologically active compounds. The development of an easily implemented method for obtaining deuterium-substituted azolopyrimidines containing deuterium isotopes in the methyl, as well as acetyl or ester groups of the pyrimidine ring, allows the method to be used to study the metabolism of substances in the body, identify the influence of deuterium on the compound bioactivity, and investigate reaction mechanisms.