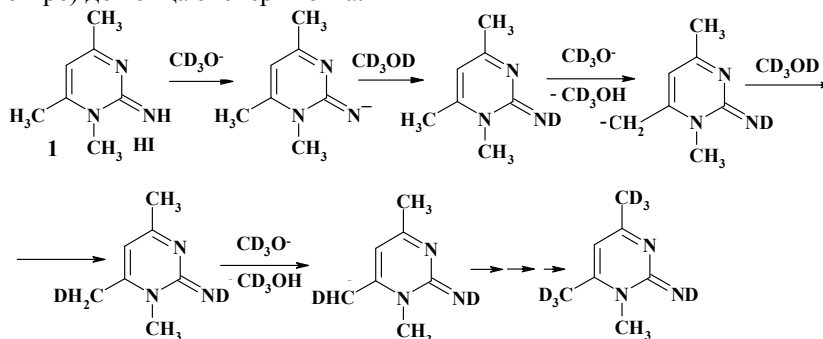


Вследствие замещения атомов водорода атомами дейтерия в течение 2-5 мин наблюдается уменьшение интеграла сигнала протонов C₆-метильной группы на 77-84%, а сигнала C₄-метильной группы на 30-70%. Оба сигнала C-метильных групп при комнатной температуре исчезают в течение нескольких часов. Важно отметить, что синглеты протонов 5-Н пиримидинового кольца и N-метильной группы сохраняются (т.е. не исчезают в спектре) до конца эксперимента.



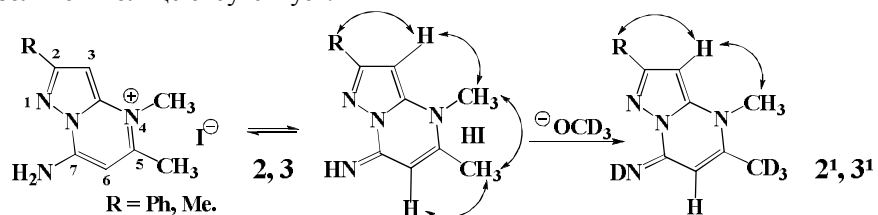
Исчезновение в спектре ЯМР ¹H сигналов протонов NH и C-метильных групп свидетельствует об основном дейтерообмене протонов отмеченных групп, что возможно при атаке ионом CD_3O^- по NH и метильным группам, содержащим наиболее кислые протоны, с последующим образованием карбанионов, стабилизирующихся присоединением дейтерия.

Аналогичный обмен под действием CD_3ONa отмечен и в спектрах аннелированных пиримидинов (правда, в этом случае в первые минуты реакция протекает медленнее, однако через несколько часов обмен завершается и сигнал 5-метильной группы в спектре не фиксируется). В растворе $\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$ изучена динамика изменения спектров йодидов 2-замещенных 7-амино-4,5-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидиния (**2** и **3**), содержащих в азоловом кольце, соответственно, метильную или фенильную группу.

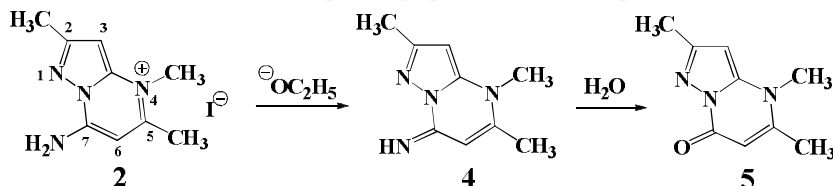
Доказано, что основной дейтерообмен затрагивает протоны только amino- и C₅-метильной групп пиримидина. Как и в описанном выше примере соли **1**, иные протоны (3-Н и 6-Н пиразольного и пиримидинового колец, метильной группы кватернизованного атома азота, а также заместителей, находящихся в пятичленном цикле, в частности, 2-C₆H₅ и 2-CH₃) не подвергаются дейтерообмену.

Положение подвергающейся изотопному обмену метильной группы (в соединениях **2** и **3**) однозначно определено применением двумерной спектроскопии ЯМР (по методике NOESY). В частности, в спектре выделенных после дейтерообмена веществ **2**¹ и **3**¹ отсутствуют ядерные эффекты Оверхаузера (ЯЭО) между метильными группами N-Me и C₅-Me, а также C₅-Me и 6-Н, имеющиеся в NOESY спектрах недейтерированных исходных веществ **2** и **3**. В спектре соединения **2**¹ (R=Me) присутствуют кросс-пики между протонами метильной группы C₂-Me и 3-Н, а также 3-Н и N-Me, что однозначно подтверждает протекание дейтерообмена в ме-

тильной группе, расположенной в пиримидиновом (положение C₅), а не пиразольном кольце. Косвенным подтверждением протекания изотопного обмена по метильной группе C-5 является также реализация того же превращения в соединении **3** (R = C₆H₅), в котором метильная группа в пиразольном кольце отсутствует.



Дейтерообмен в соединениях **1**¹-**3**¹ подтвержден также масс-спектрометрически. В частности, об этом свидетельствует присутствие в масс-спектре соединения **2**¹ пиков 177, 178, 179 и 180, соответствующих (M⁺+1), (M⁺+2), (M⁺+3) и (M⁺+4), т. е. относящихся к продуктам, содержащим атомы дейтерия в метильной и иминной группах. Отметим, что молекулярный ион M⁺ = 176 соответствует массе ангидрооснования **4** [M_{соли} – H], который получается при взаимодействии соли **2** с алкоголятом натрия. Спектр ЯМР ¹H и масс-спектр подтверждают получение соединения **4** (точнее, не противоречат этому). Однако данные элементного анализа выделенного вещества соответствуют продукту гидролиза 7-иминной группы, т. е. оксо-производному **5**, спектральные характеристики которого также могут соответствовать зарегистрированным спектрам.



Исчезновение в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов C-метильных групп пиримидинового кольца, а также появление в масс-спектрах пиков, превышающих массу молекулярного иона исходных веществ, свидетельствуют об основном дейтерообмене протонов в отмеченных группах.

Практическим результатом проведенного эксперимента является то, что дейтерообмен метильных групп пиримидинового кольца может рассматриваться как специфический маркер наиболее электрофильного положения молекулы, принимающего атаку нуклеофила. Отмеченное в данном сообщении явление избирательного дейтерообмена, несомненно, может стать инструментом исследования строения различных азинов, а также для осуществления целенаправленного изотопного обмена в гетероциклических системах, в частности, в пиримидиновом кольце.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР были получены в Центре исследования строения молекул НАН РА (программа US CRDF RESC 17-5), на приборе Varian «Mercury 300» с резонансной частотой 300.077 МГц

на ядре атома водорода и 75.46 МГц на ядре ^{13}C . Температура образцов 303 К. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МК-1321 с прямым введением образца в ионный источник и при энергии ионизации 70 eV. Для хроматографии в тонком слое использовали пластинки Silufol UV-254, которые проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

Взаимодействие гидройодида 1,2-дигидро-2-имино-1,4,6-триметилпиримидиния (1) с CD_3ONa в CD_3OD . В ампуле ЯМР готовят раствор нескольких мг соли **1** в CD_3OD и регистрируют спектр ЯМР ^1H . Далее в ампулу прибавляют 2-3 капли заранее приготовленного раствора CD_3ONa в CD_3OD и контролируют динамику протекающего дейтериеобмена протонов в ампуле путем регистрации изменений, протекающих в спектре ЯМР ^1H .

Спектр ЯМР ^1H соли **1, δ , м. д. ($\text{DMCO}-d_6$):** 2.45 (3H, с, CH_3); 2.61 (3H, с, CH_3); 3.65 (3H, с, N- CH_3); 6.95 (1H, с, 5-H); 8.6-8.85 (2H, уш, NH_2).

Спектр ЯМР ^1H соли **1, δ , м. д. (CD_3OD):** 2.45 (3H, с, CH_3); 2.60 (3H, с, CH_3); 3.65 (3H, с, N- CH_3); 6.92 (1H, с, 5-H).

Спектр ЯМР ^1H соли **1, δ , м. д. (CD_3OD), /через 1 мин после добавления CD_3ONa /:** 2.13, 2.14, 2.15, 2.16 (2.1H, с, CH_3); 2.26 (0.7H, с, CH_3); 3.40 (3H, с, N- CH_3); 5.97 (1H, с, 5-H).

Спектр ЯМР ^1H соли **1, δ , м. д. (CD_3OD), /через 10 мин после добавления CD_3ONa /:** 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17 (1.1H, с, CH_3); 2.26 (0.5H, с, CH_3); 3.40 (3H, с, N- CH_3); 5.97 (1H, с, 5-H).

Спектр ЯМР ^1H соли **1, δ , м. д. (CD_3OD), /через 15 ч после добавления CD_3ONa /:** 2.26 (0.6H, с, CH_3); 3.41 (3H, с, N- CH_3); 5.97 (1H, с, 5-H).

Йодид 7-амино-2,4,5-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (2). Смесь 1.6 г (0.01 моля) 7-амино-2, 5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина и избыток метилйодида (7 мл) нагревают в запаянной ампуле при температуре 90-100 °С 8 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают горячим гексаном и сушат на воздухе. Получают 2.7 г (89 %) йодида **2**, т. пл. 325-330 °С.

Спектр ЯМР ^1H йодида **2, δ , м. д. ($\text{DMSO}-d_6$):** 2.51 (3H, с, 2- CH_3); 2.66 (3H, с, 5- CH_3); 3.88 (3H, с, N CH_3); 6.34 (1H, с, 6-H); 6.57 (1H, с, 3-H); 9.28 (1H, ш, NH_2); 9.77 (1H, ш, NH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C йодида **2, δ , м. д. ($\text{DMSO}-d_6$):** 14.03 (2- CH_3); 19.45 (5- CH_3); 37.18 (4-N CH_3); 90.31 (C_6); 91.63 (C_3); 142.26 (C_{ipso}); 149.23 (C_2); 153.96 (C_7); 155.70 (C_5).

Найдено, %: С 35.79; Н 4.51; N 18.15. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{I}$. Вычислено, %: С 35.54; Н 4.30; N 18.42.

Йодид 7-амино-4,5-диметил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (3). Аналогично описанному выше из 2.2 г (0.01 моля) 7-амино-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина и 5 мл метилйодида получают 2.5 г (68 %) йодида **3**, т. пл. 355-358 °С.

Спектр ЯМР ^1H соединения **3, δ , м. д. ($\text{DMSO}-d_6$):** 2.69 (3H, с, 5- CH_3); 3.97 (3H, с, N CH_3); 6.41 (1H, с, 6-H); 7.31 (1H, с, 3-H); 7.43-7.55 (3H, м, C_6H_5); 8.07 (2H, м, C_6H_5); 9.29 (1H, ш, NH_2); 9.92 (1H, ш, NH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3**, δ , м. д. ($\text{DMSO}-d_6$): 19.46 (5- CH_3); 37.25 (4- NCH_3); 89.21 (C_6); 90.67 (C_3); 126.45; 128.33; 129.45; 130.58 (C_{ipso}); 142.79; 149.45 (C_2); 154.35 (C_7); 156.31 (C_5).

Найдено, %: С 45.81; Н 4.41; N 15.55. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{I}$. Вычислено, %: С 45.92; Н 4.13; N 15.30.

Взаимодействие йодидов 7-амино-2,4,5-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидиния (2) и 7-амино-4,5-диметил-2-фенилпиразоло [1,5а] пиримидиния (3) с CD_3ONa в CD_3OD . В ампуле ЯМР готовят раствор нескольких мг соли **2** или **3** в CD_3OD и регистрируют спектр ЯМР ^1H . Далее в ампулу прибавляют 2-3 капли заранее приготовленного раствора CD_3ONa в CD_3OD и контролируют динамику протекающего дейтерообмена протонов в ампуле, путем регистрации изменений, протекающих в спектре ЯМР ^1H .

Динамика изменения спектров ЯМР ^1H соединения 2 в процессе дейтерообмена:

Спектр ЯМР ^1H йодида 2, δ , м. д. (CD_3OD): 2.50 (3H, с, 2- CH_3); 2.63 (3H, с, 5- CH_3); 3.85 (3H, с, NCH_3); 6.30 (1H, с, 6-H); 6.51 (1H, с, 3-H).

Спектр ЯМР ^1H йодида 2, δ , м. д. (CD_3OD) /через 10 мин после добавления CD_3ONa /: 2.33 (1H, ш, 5- CH_3); 2.37 (3H, с, 2- CH_3); 3.53 (3H, с, NCH_3); 5.73 (1H, с, 6-H); 5.99 (1H, с, 3-H).

Спектр ЯМР ^1H йодида 2¹, δ , м. д. (CD_3OD) /через 10 час после добавления CD_3ONa /: 2.37 (3H, с, 2- CH_3); 3.53 (3H, с, NCH_3); 5.73 (1H, с, 6-H); 5.99 (1H, с, 3-H).

Динамика изменения спектров ЯМР ^1H соединения 3 в процессе дейтерообмена:

Спектр ЯМР ^1H йодида 3, δ , м. д. (CD_3OD) /через 15 мин после добавления CD_3ONa /: 2.35 (2.6H, с, 5- CH_3); 3.60 (3H, с, NCH_3); 5.77 (1H, с, 6-H); 6.55 (1H, с, 3-H); 7.39-7.50 (3H, м, C_6H_5); 7.95 (2H, м, C_6H_5).

Спектр ЯМР ^1H йодида 3¹, δ , м. д. (CD_3OD) /через 10 ч после добавления CD_3ONa /: 3.59 (3H, с, NCH_3); 5.77 (1H, с, 6-H); 6.55 (1H, с, 3-H); 7.39-7.50 (3H, м, C_6H_5); 7.95 (2H, м, C_6H_5).

Методика масс-спектрального исследования продуктов дейтерообмена. Через двое суток после добавления CD_3ONa в ампулу, содержащую раствор **2** или **3** в дейтерометаноле, удаляют растворитель, далее к сухому остатку приливают дейтерохлороформ, фильтруют, хлороформенный раствор выпаривают при комнатной температуре и оставшееся твердое вещество подвергают масс-спектрометрическому исследованию.

Масс-спектр йодида 2¹ после добавления CD_3ONa (m/z , $I_{\text{отн.}}$, %): 180 (17.6), 179 (24.7), 178 (87.4), 177 (100), 176 (60.7), 175 (22.1), 162 (12.4), 161 (12.5), 152 (12.9), 151 (15.7), 150 (13.0), 147 (14.8), 146 (13.2), 138 (11.9), 137 (14.9), 136 (15.7).

Получение ангидрооснования 5. В 7 мл абсолютного этанола растворяют 0.1 г (4 ммоль) металлического натрия. Полученный раствор прибавляют к раствору 0.23 г (0.9 ммоль) соли **2** в 5 мл абсолютного этанола и кипятят 4 ч. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 0.09 г (64%) ангидрооснования **5**, т. пл. 220-221 °С, R_f 0.1 (бензол-ацетон, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (DMSO-d₆): 2.34 (3H, с, 2-CH₃); 2.39 (3H, д, J = 0.7, 5-CH₃); 3.59 (3H, с, NCH₃); 5.57 (1H, кв, J = 0.7, 6-H); 5.96 (1H, с, 3-H). **Масс-спектр (m/z, I_{отн.}, %):** 177 (7), 176 (31), 148 (7), 147 (100), 133 (14), 121 (7), 120 (21), 108 (8), 106 (10), 82 (14), 80 (20), 79 (12), 56 (64). Найдено, %: N 24.00. C₉H₁₁N₃O. Вычислено, %: N 23.72.

¹Российско-Армянский (Славянский) университет, e-mail: gdanag@email.com

²Институт органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

**Член-корреспондент НАН РА Г. Г. Данагулян,
А. К. Туманян, А. П. Бояхчян**

**Избирательный дейтерообмен протонов С-метильных групп
в азиновых (моно- и бициклических пиримидиновых) системах**

В спектре ЯМР ¹H 1,2-дигидро-2-имино-1,4,6-триметилпиримидина, зарегистрированном после добавления CD₃ONa, отмечен легко, количественно и избирательно протекающий основной дейтерообмен протонов лишь С-метильных групп пиримидиниевой соли. Аналогичный обмен под действием CD₃ONa наблюдается и в спектрах аннелированных пиримидинов – йодидов 2 метил (фенил)-7-амино-4,5-диметил[1,5-а]пиримидиния. Доказано, что основной дейтерообмен затрагивает протоны только С₅-метильной группы пиримидина.

Положение метильных групп, подвергающихся изотопному обмену, однозначно определено с применением двумерной спектроскопии ЯМР по методике NOESY. Дейтерообмен подтвержден также масс-спектрометрически.

**ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Գ. Հ. Դանագուլյան, Ա. Կ. Թումանյան,
Ա. Փ. Բոյախյան**

**С-метильн խմբերի պրոտոնների ընտրողական դեյտերափոխանակումը
ազինային (մոնո- և բիցիկլիկ պիրիմիդինային) համակարգերում**

1,2-դիհիդրո-2-իմինո-1,4,6-տրիմեթիլպիրիմիդինի հիդրոյոդիդի ՄՄՌ 1H սպեկտրում, որը գրանցվել է նատրիումի դեյտերամեթիլատ ավելացնելուց հետո, նկատվել է միայն պիրիմիդինիումային աղի С-մեթիլ խմբերի պրոտոնների՝ հեշտությամբ, քանակապես և ընտրողաբար ընթացող հիմնային դեյտերափոխանակում: Նման փոխանակում նատրիումի դեյտերամեթիլատի ազդեցությամբ արձանագրվել է նաև համակցված՝ 2-մեթիլ (ֆենիլ)-7-ամինո-4,5-դիմեթիլպիրազոլո [1,5-а]պիրիմիդինիումի յոդիդների սպեկտրներում: Ապացուցվել է, որ հիմնային դեյտերափոխանակման են ենթարկվում միայն պիրիմիդինային օղակի С5-մեթիլ խմբերի պրոտոնները:

Բզոտոպային փոխանակման ենթարկվող մեթիլ խմբերի դիրքը միանշանակ ապացուցվել է ՄՄՌ-սպեկտրոսկոպիայի NOESY եղանակով: Դեյտերափոխանակումը հաստատվել է նաև մաս-սպեկտրոմետրիկ եղանակով:

**Corresponding member of NAS RA G. G. Danagulyan,
A. K. Tumanyan, A. P. Boyakhchyan**

**Selective Deuterium Exchange of Protons of C-methyl Groups in Azine
(Mono- and Bicyclic Pyrimidine) Systems**

In ^1H NMR spectrum of 1,2-dihydro-2-imino-1,4,6-trimethylpyrimidine, registered after addition of CD_3ONa , the basic deuterium exchange of protons of only C-methyl groups of pyrimidinium salt proceeded easily, quantitatively and selectively. Similar exchange under the action of CD_3ONa was also observed in spectra of annealed pyrimidines - 2-methyl(phenyl)-7-amino-4,5-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidinium iodides. The basic deuterium exchange was shown to affect protons of only C_5 -methyl group of pyrimidine.

The position of the methyl group subjected to isotope exchange was unambiguously determined by NOESY two-dimensional spectroscopy. Deuterium exchange was also confirmed mass-spectrometrically.

Литература

1. *Пожарский А. Ф., Озерянский В. А., Филатова Е. А.* – ХГС (Chem. Heterocycl. Compd). 2012. N 1. С. 208 – 228.
2. *Миронович Л. М., Промоненков В. К.* В кн.: Итоги науки и техники. Серия “Органическая химия”. 1990. Т. 22. С. 6.
3. *Ковалевский Д. В., Пермин А. Б., Перминова И. В., Коннов Д. В., Петросян В. С.* – Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. 1999. Т. 40. N 6. С. 375 – 380.
4. *Del Amo J.-M., Fink U., Reif B.* – Journal of Biomolecular NMR. 2010. V. 48. N. 4. P. 203 – 212.
5. *Mc Andless J. M., Stewart R.* – Canadian Journal of Chemistry. 1970. V. 48. P. 263.
6. *Залинян М. Г., Данагулян Г. Г., Баласанян Н. Г.* – Арм. хим. журн. 1986. Т. 39. № 10. С. 660 – 661. С.А.:Т. 108, 21821 (1988).
7. *Данагулян Г. Г., Залинян М.Г., Сагитуллин Р.С.* – ХГС (Chem. Heterocycl. Compd). 1987. № 7. С. 996 – 997.
8. *Danagulyan G. G., Sahakyan L. G., Katritzky A. R., Denisenko S. N.* – Heterocycles. 2000. V. 53. N 2. С. 419 – 422.
9. *Данагулян Г. Г.* – ХГС (Chem. Heterocycl. Compd). 2005. Т. 41, N 10. С. 1205 – 1236.
10. *Vardanyan R. S., Hruby V. J., Danagulyan G. G., Mkrtchyan A. D.* – J. Heterocycl. Chem. 2005. V. 42. N 5. P. 557 – 562.
11. *Данагулян Г. Г., Тадевосян Д. А., Тамазян Р. А., Паносян Г. А.* – ХГС (Chem. Heterocycl. Compd). 2006. Т. 42. N 2. С. 233 – 245.