

С. Тумкявишюс

СИНТЕЗ 3,4-ДИАМИНО-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ

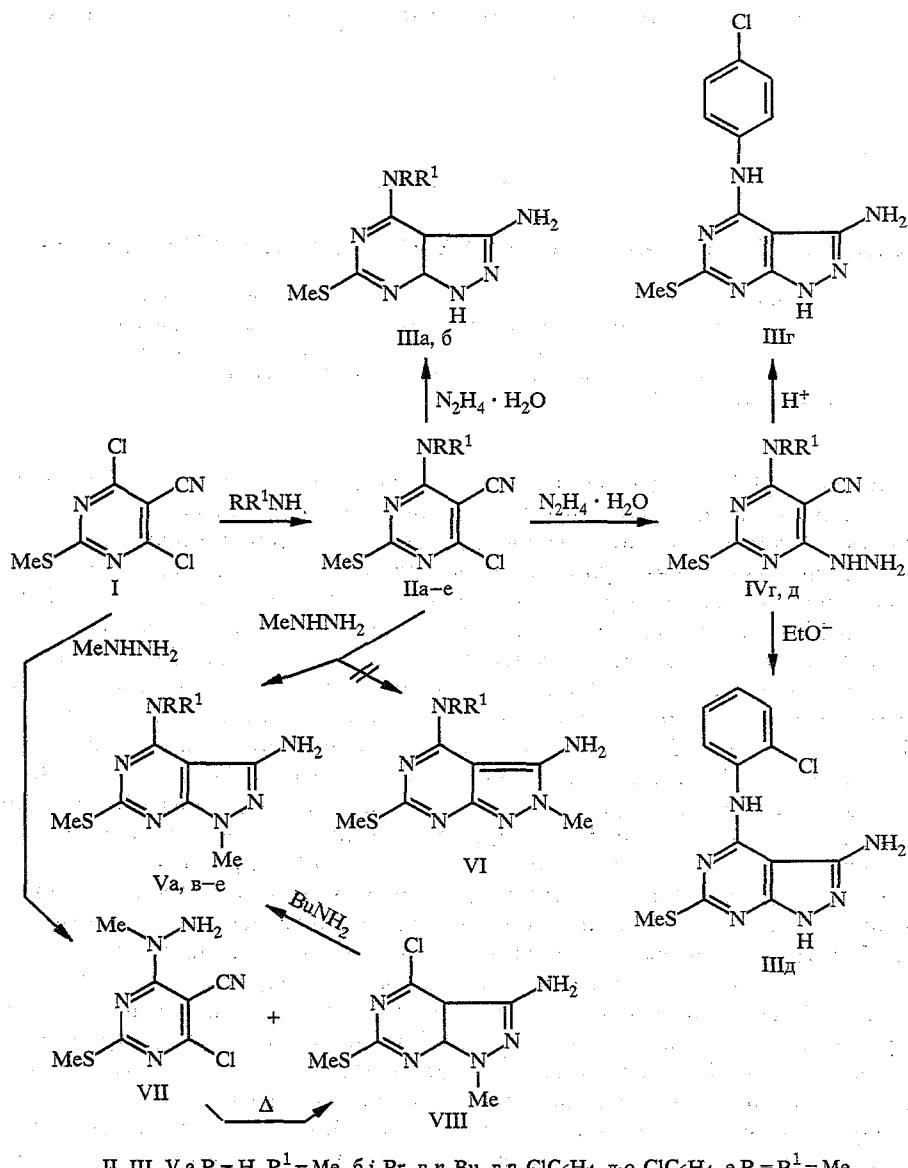
Взаимодействием 4-(замещенных амино)-2-метилтио-6-хлорпиrimидин-5-карбонитрилов с гидразином и метилгидразином синтезированы 3,4-диамино-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидины. Показано, что образование пиразолопиrimидинов протекает через промежуточные 6-гидразинопиrimидин-5-карбонитрилы.

Пиразоло[3,4-*d*]пиrimидины как изоаналоги биогенных пуринов представляют значительный интерес в плане поиска биологически активных веществ. В этом отношении особенно интересными являются производные 3- и 4-аминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидинов, среди которых найдены вещества, обладающие ценными фармакологическими свойствами [1—7]. 3-Аминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидины также могут служить в качестве полезных полупродуктов для получения более сложных гетероциклов [8, 9]. Однако 3,4-диаминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидины изучены недостаточно. В литературе имеется лишь несколько примеров синтеза соединений этого типа [10]. Недавно мы сообщили о синтезе 4,5-диаминотиено[2,3-*d*]пиrimидинов и их применении для получения 1-тиа-3,4,6,8-тетрааза- и 1-тиа-3,4,5,6,8-пентаазааценафтиленов [11—13]. В продолжение исследований в этом направлении в настоящей работе представляются результаты, полученные при разработке синтеза 3,4-диамино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидинов.

Анализ литературных данных показал, что одним из способов получения 3-аминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидинов является взаимодействие пиrimидин-5-карбонитрилов, имеющих чувствительные к нуклеофилам группы в положениях 4 или 6 пиrimидинового кольца, с гидразином [7, 10, 14]. Поэтому для синтеза целевых соединений в качестве исходных веществ были выбраны легко синтезируемые реакцией 2-метилтио-4,6-дихлорпиrimидин-5-карбонитрила (I) с избытком соответствующего амина N-замещенные 4-амино-2-метилтио-6-хлорпиrimидин-5-карбонитрилы (IIa—e).

Изучение взаимодействия карбонитрилов IIa—d с гидразингидратом показало, что при нагревании 4-алкиламино-2-метилтио-6-хлорпиrimидин-5-карбонитрилов (IIa,b) с гидразингидратом в метанольном растворе с выходами 69 и 64% образуются соответствующие 3-аминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидины (IIIa,b). Однако реакция соединений IIc,d с гидразингидратом протекает с образованием 4-ариламино-6-гидразино-2-метилтиопиrimидин-5-карбонитрилов (IVc,d). Остановка реакции на стадии образования гидразинопиrimидинов была замечена и в ряду 4-арил-6-хлорпиrimидин-5-карбонитрилов [15—17]. Гидразинопиrimидин IVc после кратковременного нагревания в диоксановом растворе в присутствии катализитического количества соляной кислоты превращен в соответствующий 3-амино-пиразолопиrimидин IIIc. Для осуществления циклизации между гидразино- и цианогруппами в соединении IVd в качестве активирующего цианогруппу реагента [18] был использован этилат натрия.

Взаимодействие соединений IIa,b—e с метилгидразином приводит к образованию 3,4-диаминопиразоло[3,4-*d*]пиrimидинов (Va,b—e), независимо от природы заместителя в положении 4 пиrimидинового кольца. Реакция 6-хлорпиrimидин-5-карбонитрилов с метилгидразином в зависимости от образующегося интермедиата (гидразинопиrimидина или амидразона) может привести к изомерным 1-метил-1Н- (V) или 2-метил-2Н-



пиразоло[3,4-*d*]пиrimидинам (VI). О возможности протекания реакции через соответствующие амидразоны свидетельствуют данные [19, 20], согласно которым некоторые пиrimидин-5-карбонитрилы способны присоединять амины или гидразин по цианогруппе. Поэтому была сделана попытка выделить промежуточное соединение реакции между карбонитрилом Ia и метилгидразином. Однако, несмотря на изменение температурного режима реакции, ее продолжительности, растворителей (диоксан, метанол, вода) и соотношения реагентов, во всех случаях был выделен только пиразоло-пиrimидин. Тогда было изучено взаимодействие 2-метилтио-4,6-ди-хлорпиrimидин-5-карбонитрила (I) с метилгидразином. Установлено, что проведение реакции при комнатной температуре приводит к образованию 4-(1-метилгидразино)-2-метилтио-6-хлорпиrimидин-5-карбонитрила (VII). Структура соединения VII подтверждена спектральными данными (табл. 1). В ИК спектре имеется полоса поглощения цианогруппы при 2208 cm^{-1} , а в ЯМР ^1H спектре наряду с синглетами CH_3S и группой CH_3N наблюдается синглет аминогруппы при 4,12 м. д., указывающий, что замещение атома

Таблица 1

ИК и ЯМР ^1H спектры соединений II г,е , III а,б,г,д , IV г,д , V а,в—е , VII, VIII

Соединение	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$ (растворитель)	ИК спектр, см^{-1}	ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.*	Выход, %
II г	217...218 (хлороформ)	3288 (NH), 2224 (CN)	1,61 (1H, ш. с, NH), 2,50 (3H, с, SMe), 7,36 (2H, д, аром. протоны), 7,5 (2H, д, аром. протоны)	73
II е	150...152 (метанол)	2208 (CN)	2,5 (3H, с, SMe), 3,38 (6H, с, NMe ₂)	80
III а	263...264 (метанол)	3392, 3352, 3160 (NH, NH ₂)	2,56 (3H, с, SMe), 2,93 (3H, д, NMe), 6,42 (4H, ш. с, 2NH, NH ₂)	69
III б	226...228 (этилацетат)	3400, 3352, 3128 (NH, NH ₂)	1,0 (6H, д, 2Me), 2,56 (3H, с, SMe), 4,6 (1H, к, NCH), 6,46 (4H, ш. с, NH, NH ₂)	64
III г	290 (разл.) (диоксан)	3320, 3184 (NH, NH ₂)	2,49 (3H, с, SMe), 7,25 (5H, м, NH, NH ₂ , аром. протоны), 7,96 (2H, д, аром. протоны)	78
III д	275...277 (этанол)	3360, 3300, 3120 (NH, NH ₂)	2,49 (3H, с, SMe), 5,0 (2H, ш. с, NH ₂), 7,2 (3H, м, аром. протоны), 8,6 (1H, д, аром. протоны), 8,85 (1H, ш. с, NH), 13,85 (1H, ш. с, NH)	83
IV г	285 (разл.) (диоксан)	3304, 3230 (NH, NH ₂), 2200 (CN)	2,40 (3H, с, SMe), 5,20 (3H, ш. с, NH, NH ₂), 7,32 (2H, д, аром. протоны), 7,64 (2H, д, аром. протоны), 9,97 (1H, с, NH)	90
IV д	260...263 (2-пропанол)	3360, 3328, 3232 (NH, NH ₂), 2192 (CN)	2,31 (3H, с, SMe), 5,12 (3H, ш. с, NH, NH ₂), 7,2 (2H, м, аром. протоны), 8,05 (1H, д, аром. протоны), 8,6 (1H, д, аром. протоны), 9,3 (1H, ш. с, NH)	58
V а	214...216 (метанол)	3376, 3304 (NH, NH ₂)	2,57 (3H, с, SMe), 3,11 (3H, д, NMe), 3,75 (3H, с, NMe), 5,4 (3H, ш. с, NH, NH ₂)	85
V в	106...108 (этилацетат)	3248 (NH, NH ₂)	0,95 (3H, т, Me), 1,5 (4H, м, 2CH ₂), 2,55 (3H, с, SMe), 3,05 (2H, ш. с, NH ₂), 3,55 (3H, с, NMe), 5,41 (1H, ш. с, NH)	72
V г	180...182 (метанол)	3280, 3168 (NH, NH ₂)	2,53 (3H, с, SMe), 3,74 (3H, с, NMe), 5,53 (2H, ш. с, NH ₂), 7,28 (2H, д, аром. протоны), 7,61 (2H, д, аром. протоны), 9,02 (1H, с, NH)	89
V д	206...208 (диоксан)	3336, 3200 (NH, NH ₂)	2,48 (3H, с, SMe), 3,73 (3H, с, NMe), 5,43 (2H, ш. с, NH ₂), 7,25 (3H, м, аром. протоны), 8,43 (1H, д, аром. протоны), 8,85 (1H, ш. с, NH)	87
Ve	175...177 (метанол) * ²	3384, 3184 (NH ₂) 3328 (NH ₂), 2208 (CN)	2,53 (3H, с, SMe), 3,13 (6H, с, NMe ₂), 3,71 (3H, с, NMe), 5,28 (2H, с, NH ₂) 2,49 (3H, с, SMe), 3,47 (3H, с, NMe), 4,12 (2H, с, NH ₂)	83
VIII	190...192 (диоксан)	3408 (NH ₂)	2,59 (3H, с, SMe), 3,79 (3H, с, NMe), 4,40 (2H, с, NH ₂)	86
				56

*² Спектры ЯМР ^1H соединений II г,е , V а,в , VII, VIII записаны в CDCl_3 , остальных соединений — в C_5DSN .

Соединение VII при температуре 138 °C начинает менять окраску и плавится при 189...191 °C, выделить его в аналитически чистом виде не удалось.

хлора протекает с участием замещенного атома азота метилгидразина. При попытке очистить соединение VII методом кристаллизации замечено, что оно превращается в пиразолопиримидин VIII, который был также получен с выходом 56 % нагреванием соединения VII в растворе диоксана в течение 6 ч. В ИК спектре соединения VIII отсутствует полоса поглощения цианогруппы, а сигналы CH_3N и NH_2 групп в ЯМР ^1H спектре смешены в сторону слабого поля на 0,3 м. д. по сравнению с таковыми гидразинопиримидина VII. Следует отметить, что осуществление реакции между карбонитрилом I и метилгидразином при температуре 65 °С (10 мин) приводит к образованию смеси соединений VII и VIII в соотношении 2 : 3 (по данным ЯМР ^1H спектров).

При нагревании пиразолопиримидина VIII с избытком бутиламина выделен 3-амино-4-бутиламино-1-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пирамидин (V_b), который по своим физическим характеристикам и данным ЯМР ^1H и ИК спектров идентичен соединению, полученному взаимодействием карбонитрила II_b с метилгидразином. Эти данные позволяют сделать вывод, что образование 3,4-диамино-1-метил-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пирамидинов при взаимодействии соответствующих 6-хлорпирамидин-5-карбонитрилов с метилгидразином протекает через промежуточные 4-(1-метилгидразино)пирамидин-5-карбонитрилы.

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		
		Вычислено, %	C	H
II _г	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$	46,02 46,31	2,7 2,59	18,35 18,01
II _е	$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$	42,12 42,01	4,06 3,97	24,35 24,5
III _а	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$	40,21 39,99	4,52 4,79	39,81 39,97
III _б	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$	45,24 45,36	6,06 5,92	35,29 35,26
III _г	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$	47,17 46,98	3,52 3,61	27,21 27,39
III _д	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$	46,75 46,98	3,55 3,61	27,19 27,39
IV _г	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$	46,13 46,98	3,67 3,61	27,55 27,39
IV _д	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$	46,82 46,98	3,71 3,61	27,21 27,39
V _а	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$	42,65 42,84	5,21 5,39	37,33 37,47
V _в	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$	49,75 49,6	6,53 6,81	31,66 31,55
V _г	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$	48,83 48,67	3,98 4,08	26,21 26,2
V _д	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$	48,88 48,67	4,31 4,08	26,41 26,2
VI _е	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$	45,39 45,36	5,83 5,92	35,45 35,27
VIII	$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_5\text{S}$	36,82 36,6	3,59 3,51	30,34 30,49

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Specord M-80. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Tesla BS-587A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах DC Alufolien Aluminiumoxid 150 F 254 neutral (Тип Т), проявление УФ светом.

2-Метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил (I) получен по методике, описанной в [21]. Синтез соединений Па—в,д осуществлен по ранее нами разработанным методикам [11, 12].

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2.

2-Метилтио-4-(*n*-хлорфениламино)-6-хлорпиримидин-5-карбонитрил (IIг). В раствор 0,72 г (3,3 ммоль) соединения I в 10 мл этанола при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 0,83 г (6,5 ммоль) *n*-хлоранилина в 8 мл дигитолового эфира. Реакционную смесь перемешивают при 40 °С 1 ч и охлаждают до 5 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

4-Диметиламино-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрил (IIIе). Соединение IIIе получают из 2 г (9 ммоль) соединения I, 4,1 мл 33% водного раствора диметиламина по методике, описанной для карбонитрила IIг. Длительность реакции 1 ч.

3-Амино-4-(замещенные амино)-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидины (IIIа,б). Смесь 3,3 ммоль соответствующего соединения IIIа,б, 10 мл метанола и 0,45 мл (9 ммоль) 99% гидразингидрата кипятят 3 ч, охлаждают до -10 °С, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-Амино-6-метилтио-4-(*n*-хлорфениламино)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин (IIIг). В горячий раствор 0,52 г (1,7 ммоль) соединения IVг в 40 мл диоксана добавляют 3 капли конц. соляной кислоты. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-Амино-6-метилтио-4-(*o*-хлорфениламино)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин (IIIд). В кипящую суспензию 0,52 г (1,7 ммоль) соединения IVд при перемешивании добавляют 6 мл 0,1 М раствора этилата натрия в этаноле. Реакционную смесь кипятят 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

4-(Замещенные амино)-6-гидразино-2-метилтиопиримидин-5-карбонитрилы (IVг,д). Смесь из 2,6 ммоль соединения IIIг,д, 10 мл метанола, 5 мл диоксана и 0,5 г (10 ммоль) гидразингидрата кипятят 1,5 ч. Охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-Амино-4-(замещенные амино)-1-метил-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидины (Va,в—е). В горячий раствор 4 ммоль соответствующего соединения IIIа,в—е в 20 мл метанола (соединения IIIг,д растворяют в смеси 20 мл метанола и 10 мл диоксана) добавляют 0,46 г (10 ммоль) метилгидразина. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 1...2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Для выделения соединений Va,в добавляют 40 мл воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-Амино-4-бутиламино-1-метил-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин (Vb). Смесь 0,25 г (1,1 ммоль) соединения VIII и 1,1 г (15 ммоль) бутиламина кипятят 2 ч. Затем горячую реакционную смесь фильтруют, в фильтрат добавляют 20 мл воды. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0,18 г (62%) соединения Vb. Спектральные данные и $T_{\text{пл}}$ полученного вещества полностью соответствуют данным соединения Vb, полученного по описанной выше методике.

4-(1-Метилгидразино)-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрил (VII). В раствор 0,5 г (2 ммоль) соединения I в 10 мл этанола при перемешивании и комнатной температуре добавляют по каплям 0,22 г (5 ммоль) метилгидразина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 5 мин. Осадок отфильтровывают и сушат при комнатной температуре. Соединение VII используют для синтеза соединения VIII без дальнейшей очистки.

3-Амино-1-метил-6-метилтио-4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин (VIII). Раствор 1,15 г (5 ммоль) соединения VII в 15 мл диоксана кипятят 6 ч. Затем охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van't Hooft F. M., Van Tol A. // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — Vol. 876. — P. 333.
2. Pat. 166054 EP / Furukawa Y., Maki Y. // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 60626.
3. Pat. 01265027 Jpn / Naka T., Sato H. // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 65289.

4. *Saxena N. K., Coleman L. A., Drach J. C., Townsend L. B.* // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1980.
5. Pat. 05213756 Jpn / *Hibino H., Myamoto Y., Myajima M., Maeda H.* // *C. A.* — 1993. — Vol. 119. — 256547.
6. Pat. 3014035 US / *Schmidt P., Wilhelm M.* // *C. A.* — 1962. — Vol. 56. — 14304.
7. Pat. 1088503 Ger. / *Druey J., Schmidt P., Eichenberger K., Wilhelm M.* // *C. A.* — 1962. — Vol. 56. — 4782.
8. *Golec J. M. C., Scrowston R. M.* // *J. Chem. Res. (S)*. — 1989. — N 11. — P. 333.
9. Pat. 306185 EP / *Naka T., Saito T., Sato H.* // *C. A.* — 1989. — Vol. 111. — 78024.
10. *Kohra S., Tominaga Y., Hosomi A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 959.
11. *Tumkevičius S., Pupeikyté R.* // *J. Chem. Res. (S)*. — 1995. — N 7. — P. 286.
12. *Tumkevičius S.* // *Liebigs Ann.* — 1995. — N 9. — P. 1703.
13. Тумкевичюс С. // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 103.
14. *Dornow A., Dehimer K.* // *Chem. Ber.* — 1967. — Bd 100. — S. 2577.
15. *Schmidt R. R.* // *Chem. Ber.* — 1965. — Bd 98. — S. 346.
16. *Ram V. J.* // *J. Prakt. Chem.* — 1989. — Vol. 331. — N 6. — P. 957.
17. *El Reedy A. M., Ali A. S., Ayyad A. O.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 313.
18. *Van Sickle A., Kawasaki A. M., Townsend L. B.* // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 30. — P. 963.
19. *Робес C. K.* // *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* — 1987. — Vol. 40. — N 11. — P. 75.
20. *Urleb U., Stanovnik B., Tisler M.* // *Croat. Chem. Acta*. — 1986. — Vol. 59. — P. 79.
21. *Santilli A. A., Kim D. H., Wanser S. V.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1971. — Vol. 8. — P. 445.

Вильнюсский университет, кафедра
органической химии, Вильнюс 2006

Поступило в редакцию 09.02.96