

С. Тумкявичюс

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

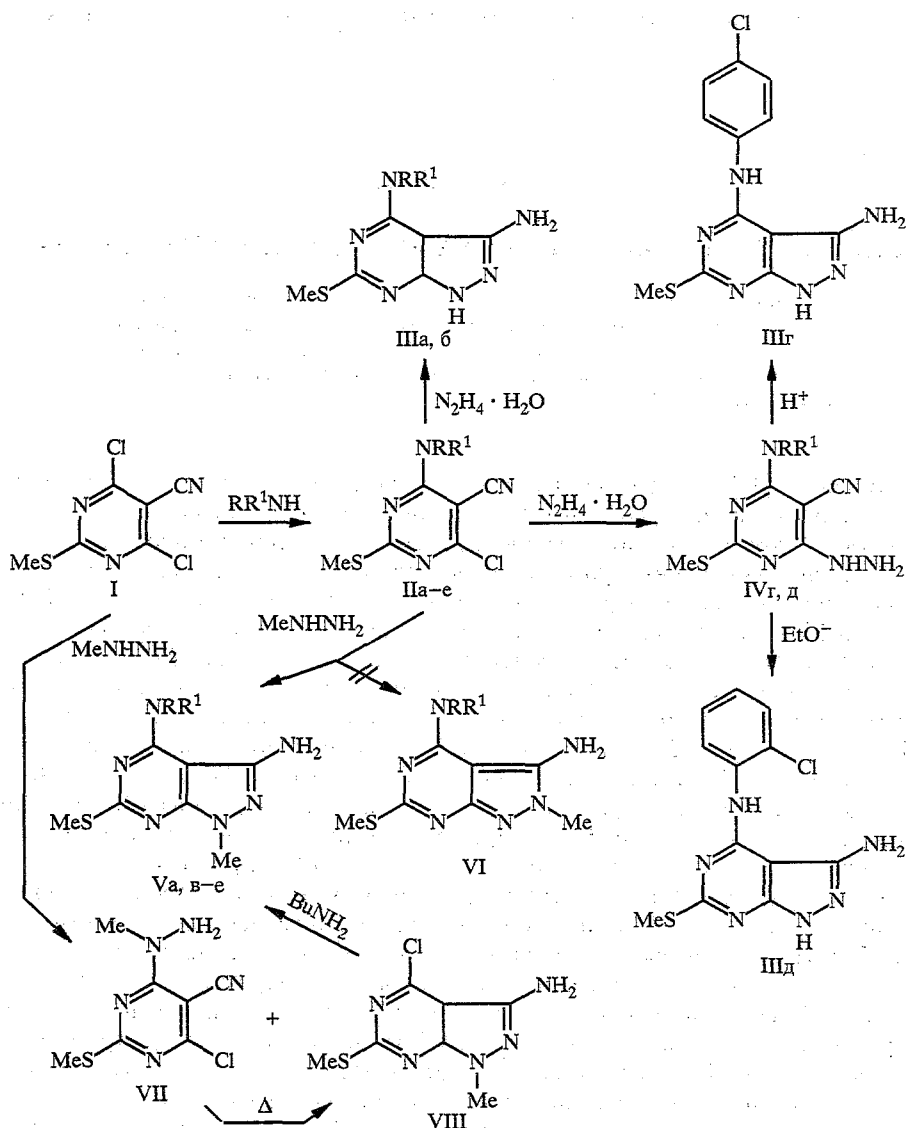
Взаимодействием 4-(замещенных amino)-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрилов с гидразином и метилгидразином синтезированы 3,4-диамино-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины. Показано, что образование пиразолопиримидинов протекает через промежуточные 6-гидразинопиримидин-5-карбонитрилы.

Пиразоло[3,4-*d*]пиримидины 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*]пиримидинов, среди которых найдены вещества, обладающие ценными фармакологическими свойствами [1—7]. 3-Аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидины также могут служить в качестве полезных полупродуктов для получения более сложных гетероциклов [8, 9]. Однако 3,4-диаминопиразоло[3,4-*d*]пиримидины изучены недостаточно. В литературе имеется лишь несколько примеров синтеза соединений этого типа [10]. Недавно мы сообщили о синтезе 4,5-диаминотиено[2,3-*d*]пиримидинов 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*]пиримидинов.

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

Изучение взаимодействия карбонитрилов IIa—d с гидразингидратом показало, что при нагревании 4-алкиламино-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрилов (IIa,б) с гидразингидратом в метанольном растворе с выходами 69 и 64% образуются соответствующие 3-аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидины (IIIa,б). Однако реакция соединений IIг,д с гидразингидратом протекает с образованием 4-ариламино-6-гидразино-2-метилтиопиримидин-5-карбонитрилов (IVг,д). Остановка реакции на стадии образования гидразинопиримидинов была замечена и в ряду 4-арил-6-хлорпиримидин-5-карбонитрилов [15—17]. Гидразинопиримидин IVг после кратковременного нагревания в диоксановом растворе в присутствии каталитического количества соляной кислоты превращен в соответствующий 3-аминопиразолопиримидин IIIг. Для осуществления циклизации между гидразино- и цианогруппами в соединении IVд в качестве активирующего цианогруппу реагента [18] был использован этилат натрия.

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



II, III, V a R = H, R¹ = Me, б i-Pr, в n-Bu, г p-ClC₆H₄, д o-ClC₆H₄, e R = R¹ = Me

пиразоло[3,4-*d*]пиримидинам (VI). О возможности протекания реакции через соответствующие амидразоны свидетельствуют данные [19, 20], согласно которым некоторые пиримидин-5-карбонитрилы способны присоединять амины или гидразин по цианогруппе. Поэтому была сделана попытка выделить промежуточное соединение реакции между карбонитрилом IIa 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-пиримидин. Тогда было изучено взаимодействие 2-метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (I) с метилгидразином. Установлено, что проведение реакции при комнатной температуре приводит к образованию 4-(1-метилгидразино)-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрила (VII). Структура соединения VII подтверждена спектральными данными (табл. 1). В ИК спектре имеется полоса поглощения цианогруппы при 2208 см^{-1} , а в ЯМР 1H спектре наряду с синглетами CH_3S и групп CH_3N наблюдается синглет аминогруппы при 4,12 м. д., указывающий, что замещение атома

ИК и ЯМР ^1H спектры соединений Пг,е, Пд,б,г,д, IVг,д, Va,в—е, VII, VIII

| Соединение | $T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$ (растворитель) | ИК спектр, см^{-1} | ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.* | Выход, % |
|------------|---|--|---|-------------|
| Пг | 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 |
| Пе | 150...152 (метанол) | 2208 (CN) | 2,5 (3H, с, SMe), 3,38 (6H, с, NMe ₂) | 80 |
| Пд | 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 |
| Пб | 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 |
| Пг | 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 |
| Пд | 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 |
| IVг | 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 |
| IVд | 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 |
| Va | 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 |
| Vв | 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 |
| Vг | 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 |
| Vд | 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) | 3384, 3184 (NH ₂) | 2,53 (3H, с, SMe), 3,13 (6H, с, NMe ₂), 3,71 (3H, с, NMe), 5,28 (2H, с, NH ₂) | 83 |
| VII | *2 | 3328 (NH ₂), 2208 (CN) | 2,49 (3H, с, SMe), 3,47 (3H, с, NMe), 4,12 (2H, с, NH ₂) | 86 |
| VIII | 190...192 (диоксан) | 3408 (NH ₂) | 2,59 (3H, с, SMe), 3,79 (3H, с, NMe), 4,40 (2H, с, NH ₂) | 56 |

*2 Спектры ЯМР ^1H соединений Пг,е, Va,в, VII, VIII записаны в CDCl_3 , остальных соединений — в $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.Соединение VII при температуре 138°C начинает менять окраску и плавится при $189...191^\circ\text{C}$, 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 смещены 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 °C (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-метил-6-метилтио-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (Vb), который по своим физическим характеристикам и данным ЯМР ^1H и ИК спектров идентичен соединению, полученному взаимодействием карбонитрила IIb с метилгидразином. Эти данные позволяют сделать вывод, что образование 3,4-диамино-1-метил-6-метилтио-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов при взаимодействии соответствующих 6-хлорпиримидин-5-карбонитрилов с метилгидразином протекает через промежуточные 4-(1-метилгидразино)пиримидин-5-карбонитрилы.

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найлено, % Вычислено, % | | |
|------------|--|----------------------------|-------------|--------------|
| | | C | H | N |
| IIr | $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ | <u>46,02</u> | <u>2,7</u> | <u>18,35</u> |
| | | 46,31 | 2,59 | 18,01 |
| IIe | $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$ | <u>42,12</u> | <u>4,06</u> | <u>24,35</u> |
| | | 42,01 | 3,97 | 24,5 |
| IIIa | $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$ | <u>40,21</u> | <u>4,52</u> | <u>39,81</u> |
| | | 39,99 | 4,79 | 39,97 |
| IIIб | $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ | <u>45,24</u> | <u>6,06</u> | <u>35,29</u> |
| | | 45,36 | 5,92 | 35,26 |
| IIIr | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>47,17</u> | <u>3,52</u> | <u>27,21</u> |
| | | 46,98 | 3,61 | 27,39 |
| IIIд | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>46,75</u> | <u>3,55</u> | <u>27,19</u> |
| | | 46,98 | 3,61 | 27,39 |
| IVr | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>46,13</u> | <u>3,67</u> | <u>27,55</u> |
| | | 46,98 | 3,61 | 27,39 |
| IVд | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>46,82</u> | <u>3,71</u> | <u>27,21</u> |
| | | 46,98 | 3,61 | 27,39 |
| Va | $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$ | <u>42,65</u> | <u>5,21</u> | <u>37,33</u> |
| | | 42,84 | 5,39 | 37,47 |
| Vb | $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$ | <u>49,75</u> | <u>6,53</u> | <u>31,66</u> |
| | | 49,6 | 6,81 | 31,55 |
| Vr | $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>48,83</u> | <u>3,98</u> | <u>26,21</u> |
| | | 48,67 | 4,08 | 26,2 |
| Vд | $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$ | <u>48,88</u> | <u>4,31</u> | <u>26,41</u> |
| | | 48,67 | 4,08 | 26,2 |
| Ve | $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ | <u>45,39</u> | <u>5,83</u> | <u>35,45</u> |
| | | 45,36 | 5,92 | 35,27 |
| VIII | $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_5\text{S}$ | <u>36,82</u> | <u>3,59</u> | <u>30,34</u> |
| | | 36,6 | 3,51 | 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 пластинках 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 (Пг). 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 диэтилового 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 (Пе). Соединение Пе получают из 2 г (9 ммоль) соединения I, 4,1 мл 33% водного раствора диметиламина по методике, описанной для карбонитрила Пг. Длительность реакции 1 ч.

3-Амино-4-(замещенные amino)-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины (ППа,б). Смесь 3,3 ммоль соответствующего соединения Па,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*]пиримидин (ППг). 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*]пиримидин (ППд). 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 amino)-6-гидразино-2-метилтиопиримидин-5-карбонитрилы (IVг,д). Смесь из 2,6 ммоль соединения Пг,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 amino)-1-метил-6-метилтио-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины (Va,в—е). В горячий раствор 4 ммоль соответствующего соединения Па,в—е в 20 мл метанола (соединения Пг,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*]пиримидин (Vв). 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 Vв. Спектральные данные и $T_{\text{пл}}$ полученного вещества полностью соответствуют данным соединения Vв, 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*]пиримидин (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., Scowston R. M. // J. Chem. Res. (S). — 1989. — N 11. — P. 333.
9. Pat. 306185 EP / Naka T., Saijo 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., Pupeikytė R. // J. Chem. Res. (S). 1995. — N 7. — P. 286.
12. Tumkevičius S. // Liebig's Ann. — 1995. — N 9. — P. 1703.
13. Тумкявичюс С. // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 103.
14. Dornow A., Dehmer 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. Полев С. К. // Compt. rend. Acad. bulg. Sci. — 1987. — Vol. 40. — N 11. — P. 75.
20. Urleb U., Stanovnik B., Tišler 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