

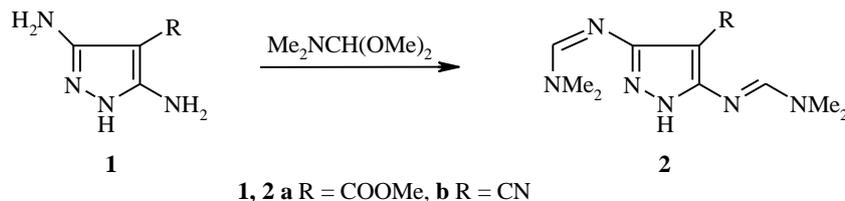
В. А. Макаров, О. Б. Рябова, Л. М. Алексеева, А. С. Шашков^а,
В. Г. Граник

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ
РЕАКЦИЕЙ 3,5-БИС(ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЕН)АМИНО-4-
МЕТОКСИКАРБОНИЛ- И 4-ЦИАНОПИРАЗОЛА С АМИНАМИ**

Взаимодействие 3,5-ди(*N,N*-диметиламинометиленамино)-4-метоксикарбонил- и цианопиразола с различными аминами протекает с образованием пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. В некоторых реакциях избыточное количество аминов приводит к их превращению в *N,N*-диметилформаминоидиновые производные. Строение полученных соединений доказано методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

Ключевые слова: аллопуринол, ацеталь ДМФА, 4-метоксикарбонил-пиразол, пиразоло[3,4-*d*]пиримидин, 4-цианопиразол.

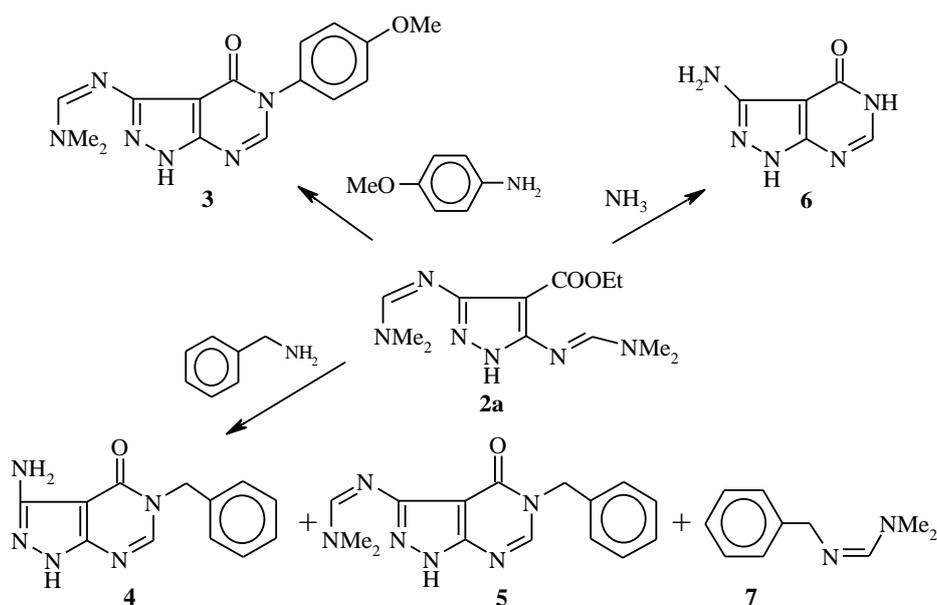
Недавно нами было изучено взаимодействие 1-метил-3,5-бис(диметиламинометиленамино)-4-нитропиразола с различными аминами и показано, что этот процесс протекает региоселективно с расщеплением амидинового фрагмента в положении 3 [1]. Казалось интересным исследовать аналогичные реакции с участием производных 3,5-бисформаминоидинопипразолов, имеющих в положении 4 не нитрогруппу, а такие функциональные группировки как метоксикарбонильная или цианогруппы. При этом учитывалось, что наличие этих заместителей может обеспечить возможность замыкания пиримидинового кольца с выходом к новым производным пиразоло[3,4-*d*]пиримидина, представляющим значительный интерес для биологического изучения, поскольку такие соединения являются замещенными аналогами известного лекарственного препарата – аллопуринола [2]. Синтез одного из исходных, 3,5-диамино-4-метоксикарбонилпиразола (**1a**), был описан нами ранее [3] в связи с исследованием его взаимодействия с ацетоуксусным эфиром [2], а другое исходное – 3,5-диамино-4-цианопиразол (**1b**) – было получено по известной схеме реакцией 1,1-дициано-2,2-диметилмеркаптоэтилена со спиртовым раствором аммиака [4] и затем с гидразингидратом [5].



Конденсация пиразолов **1a,b** с диметилацеталем ДМФА протекает гладко и приводит к 3,5-бис(диметиламинометил)амино-4-метоксикарбонил- и 4-цианопиразолам (**2a** и **2b**). Следует отметить, что метилирование по положению 1, как в случае 4-нитропроизводного [1], не имеет места. Это объясняется, по-видимому, тем, что наличие более сильной электроакцепторной нитрогруппы приводит к образованию заметно большей концентрации аниона с локализацией отрицательного заряда в положении 1 пиразольного кольца и существенному облегчению алкилирования по этому положению с участием ацетала ДМФА, алкилирующая способность которого хорошо известна [6].

В качестве аминов для изучения их реакций с амидином **2a** выбраны относительно низкоосновный *n*-анизидин (pK_a 5.29) и более основные бензиламин (pK_a 9.37) и аммиак (pK_a 9.25). При этом имелось в виду, что с точки зрения возможного возникновения стерических затруднений в переходном состоянии аммиак существенно выгоднее для проведения нуклеофильной атаки, чем бензиламин.

Нагревание диамидино-4-метоксикарбонилпиразола **2a** с каждым из исследуемых аминов привело к замыканию пиримидинового цикла и, соответственно, образованию бициклического пиразоло[3,4-*d*]пиримидина. При этом скорости реакций различаются весьма значительно: для полного протекания процесса (ТСХ) для аммиака потребовалось 3 ч кипячения в метаноле (бомба, 80 °С), для бензиламина – 12 ч, а для наименее основного *n*-анизидина – 24 ч. Надо отметить, что при взаимодействии с наименее основным *n*-анизидином в качестве продукта реакции было обнаружено исключительно 3-амидиновое производное **3**, в то время как с более основным бензиламином образуется смесь 3-амино- и 3-амидинового производных **4** и **5**, каждое из которых было выделено и идентифицировано. Реакция пиразола **2a** с аммиаком (наиболее основным из исследуемых аминов) привела исключительно к 3-аминопроизводному **6**.

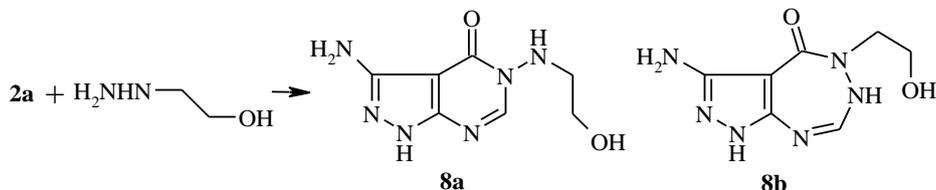


В случае реакции с бензиламином, как нами и ожидалось, наряду с пиразольными производными **4** и **5** удалось в виде гидрохлорида выделить *N*-диметиламинометилбензилформамидин **7**. Схема образования таких амидинов подробно обсуждена в работе [1]. Надо отметить, что образование 3-аминопиразолопиримидина в реакции с *n*-анизидином, как и наличие *N*-диметиламинометил-*n*-анизида в реакционной массе, также удалось зафиксировать с помощью масс-спектрометрии (выделение этих продуктов не проводилось).

Еще раз подчеркнем, что при реакции с основным и малообъемным аммиаком, наряду с пиримидиновой циклизацией, полностью осуществляется деградация второго амидинового фрагмента. Основной, но более объемный бензиламин реагирует по второй амидиновой группе медленнее и в результате реакции образуется смесь 3-амино- и 3-диметиламинометиленаминобензилпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов-4 (**4** и **5**). При взаимодействии большого и малоосновного *n*-анизида после первого переаминирования амидинового фрагмента протекает циклизация, а атака второй амидиновой группировки в уже образовавшемся бицикле молекулой *n*-анизида не имеет места и в результате в качестве единственного продукта выделяется производное **3**.

Строение полученных пиразолопиримидинов доказано данными элементного анализа, масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии.

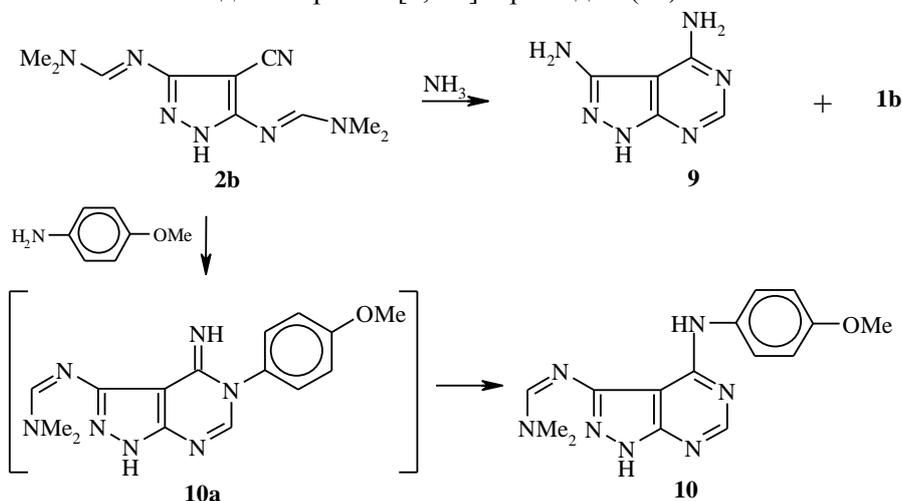
Удачный синтез пиразолопиримидинов позволил нам надеяться на возможность проведения реакции и с гидразинами. Обычно взаимодействие амидинов изучаемого типа с гидразинами приводит лишь к образованию аминокруппы. Для изучения этого процесса был выбран гидроксипропангидразин, который гладко и с высоким выходом (80%) реагирует с пиразолом **2a** с образованием пиразолопиримидина **8a**. Как видно и в этом случае амидиновая группировка в положении 3 трансформируется в аминокруппу.



Строение полученного соединения **8a** (а не возможного альтернативного триазепинового производного **8b**) однозначно следует из данных спектроскопии ЯМР ¹H.

Для изучения реакции диамида **2b** в качестве нуклеофильных партнеров выбраны аммиак и *n*-анизидин. При нагревании пиразола **2b** с метанольным аммиаком в бомбе при 110 °С получена смесь 3,4-диаминопиразоло[3,4-*d*]пиримидина **9** и диаминопроизводного **1b**, т. е. наряду с пиримидиновой циклизацией со сравнимой скоростью протекает трансформация обоих амидиновых фрагментов соединения **2b** в аминокруппы. Возможно, что большая доступность *мезо*-амидиновых положений в нитриле **2b** по сравнению с эфиром **2a** связана с существенно меньшим объемом заместителя в положении 4 ("палочковая" цианогруппа создает

существенно меньшие пространственные препятствия, чем метоксикарбонильная группа). При реакции **2b** с *n*-анизидином, как и в случае карбметоксипроизводного, вторая амидиновая группировка молекулы не затрагивается и протекает не только пиримидиновая циклизация, но и перегруппировка Димрота. В результате образуется 3-диметиламинометиленамино-4-*n*-анизидинопиразоло[3,4-*d*]пиримидин (**10**).



Альтернативная структура **10a** была исключена на основании данных спектроскопии ЯМР. Одномерный спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.11 (6H, с, N(CH₃)₂); 3.76 (3H, с, OCH₃); 6.95 и 7.70 (4H, AA'XX'); 8.28 (1H, с, 6-H);

Т а б л и ц а 1

Условия экспериментов и спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	Реагент	Условия реакции*	Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d ₆), δ , м. д. (<i>J</i> , Гц)
2a	AcDMF**	100 °C, 4 ч	
2b	AcDMF**	100 °C, 4 ч	
3	<i>n</i> -Анизидин	Кипячение, 24 ч	2.97, 3.03 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 3.81 (3H, с, OMe); 8.00 (1H, с, 6-H); 9.12 (1H, уш. с, Н-амидина); 7.02, 7.35 (AA'XX'); 12.9 (1H, уш. с, 1-NH)
4	Бензиламин	Кипячение, 12 ч.	5.09 (2H, с, CH ₂); 5.54 (2H, уш. с, NH ₂); 7.31 (5H, м, Ph); 8.31 (1H, с, 6-H); 12.39 (1H, уш. с, 1-NH)
5			2.96, 3.05 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 5.07 (2H, с, CH ₂); 7.30 (5H, с, Ph); 8.27 (1H, с, 6-H); 9.03 (1H, уш. с, Н-амидина); 12.8 (1H, ш. с, 1-NH)
6	NH ₃	Бомба, 80 °C, 3 ч	
8a	Гидроксиэтилгидразин	Кипячение, 5 ч	3.01 ((2H, к, <i>J</i> = 5.5, α -CH ₂); 3.49 (2H, к, <i>J</i> = 5.5, β -CH ₂); 4.59 (1H, т, OH); 5.35 (2H, с, 3-NH ₂); 6.33 (1H, т, 5-NH); 8.10 (1H, с, 6-H); 12.23 (1H, с, 1-NH)
9	NH ₃	Бомба, 110 °C, 24 ч	
10	<i>n</i> -Анизидин	Кипячение, 5 сут	

* Растворитель – MeOH.

** AcDMF – диметилацеталь ДМФА.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., * °С	m/z [M ⁺]	Выход, %
		С	Н	N			
2a	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₂	<u>54.42</u>	<u>7.20</u>	<u>26.53</u>	139–141	265	91
		54.32	7.22	26.40			
2b	C ₁₁ H ₁₆ N ₆	<u>56.12</u>	<u>7.02</u>	<u>36.24</u>	186–187	232	89
		56.88	6.94	36.18			
3	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₂	<u>57.34</u>	<u>5.01</u>	<u>27.12</u>	>270	312	64
		57.68	5.16	26.91			
4	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O	<u>60.08</u>	<u>4.60</u>	<u>29.31</u>	>270	241	43
		59.74	4.60	29.03			
5	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O	<u>61.13</u>	<u>5.35</u>	<u>28.32</u>	>270	296	38
		60.80	5.44	28.36			
6	C ₅ H ₅ N ₅ O	<u>39.71</u>	<u>3.21</u>	<u>46.74</u>	>270	151	87
		39.74	3.33	46.34			
8a	C ₇ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>40.02</u>	<u>4.58</u>	<u>39.91</u>	110–112	210	73
		40.00	4.80	39.98			
9	C ₅ H ₆ N ₆	<u>39.86</u>	<u>4.11</u>	<u>55.82</u>	>400	150	56
		40.00	4.03	55.97			
10	C ₁₅ H ₁₇ N ₇ O	<u>58.04</u>	<u>5.53</u>	<u>31.62</u>	230–232	311	36
		57.87	5.50	31.49			

* Кристаллизовали соединения **2a, b, 3, 5, 10** – из EtOH, **4, 6** – из H₂O, **8a** – из MeOH.

8.41(1H, с, N-амидина); 8.68 (1H, с, 4-NH); 12.40 (1H, уш. с, 1-NH) – не является информативным с точки зрения выбора структур **10** и **10a**. Для этой цели были сняты спектры ЯМР ROESY, HSQC, HMBC и сделано однозначное отнесение в спектре ЯМР ¹H (см. табл. 1) и спектре ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.8 и 39.5 (N(CH₃)₂), 55.1 (OCH₃), 94.1 (C_(3a)), 114.2 (C₍₃₎, C₍₅₎), 121.1 (C₍₆₎, C₍₂₎), 132.1 (C₍₁₎), 151.1 (C₍₃₎), 154.4 (CH амидина), 154.5 (C_(7a)), 155.2 (C₍₄₎), 155.3 (C₍₄₎), 156.1 (C₍₆₎). В спектре ROESY виден интенсивный корреляционный пик 8.68/7.70 м. д. (4-NH/H-2',6'), характерный для обеих структур, но не проявляется пик H-6/H-2',6', ожидаемый для структуры **10a**. В спектре HMQC наблюдается интенсивный корреляционный пик 8.68/121.1 м. д. (NH/C-2',6'), характерный только для структуры **10**, но не **10a**, где упомянутые протон и углероды разделены пятью связями. Был снят также спектр ЯМР ¹³C (режим полного подавления ССВ) в ДМСО-d₆ с добавлением смеси H₂O–D₂O, 1:1. В этих условиях в спектре вблизи некоторых атомов углерода появились дополнительные сигналы, обусловленные наличием в растворе, наряду с исходным соединением **10**, его дейтероаналога, содержащего группу NDC₆H₄–OCH₃(п) (изотопные сдвиги). Изотопные сдвиги достигали заметной величины для следующих атомов: C₁ – Δδ = –0.077, C₂, C₆ – Δδ = –0.118, C₄ – Δδ = –0.245, C_{3a} – Δδ = –0.029 м. д. Следует отметить, что в данном случае не наблюдается корреляции абсолютной величины изотопного сдвига и степени удаленности от места дейтерирования – Δδ(C₁) < Δδ(C₂, C₆), Δδ(C₁) < Δδ(C₄), Δδ(C_{3a}) < Δδ(C₁), тогда как типичным является уменьшение абсолютной величины изотопного сдвига по мере удаления (две или три связи) от дейтерированного атома. Однако наличие изотопного сдвига для атомов C₁ и C₂, C₆ также свидетельствует в пользу структуры **10**.

Реакции 4-карбметокси- и 4-цианодаминопипразолов, рассмотренные в данной работе, представляют не только теоретический интерес для органической химии, но с практической точки зрения дают подход к синтезу новых аналогов аллопуринола и ингибиторов ксантиноксидазы, что является чрезвычайно актуальным в плане поиска новых соединений, регулирующих обмен оксида азота в организме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker AC-200 (200 МГц) и AC-500 (500 МГц). Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan SSQ-700 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Fluka TLC-Cards Silica gel 60778.

Физико-химические и спектральные данные синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

4-Метоксикарбонил-3,5-бис(диметиламиноэтилен)аминопипразол (2a) и 4-циано-3,5-бис(диметиламиноэтилен)аминопипразол (2b). Раствор 6.4 ммоль 3,5-диаминопипразола **1a** или **1b** и 3.0 мл диметилацетата ДМФА выдерживают 4 ч при 100 °С и отгоняют под вакуумом. Оставшееся масло затирают с гексаном и кристаллизуют из этилового спирта.

Взаимодействие пипразолов 2a и 2b с аминами. Раствор 2.3 ммоль пипразола **2a** или **2b** и 5.75 ммоль соответствующего амина кипятят в метаноле, охлаждают, разбавляют трехкратным количеством воды и отфильтровывают выпавший осадок. Получают **3-диметиламиноэтилен-4-оксо-5-(4-метоксифенил)пипразоло[3,4-d]пиримидин (3b)**, **3-амино-4-оксо-5-бензилпипразоло[3,4-d]пиримидин (4)**, **3-диметиламиноэтилен-4-оксо-5-бензилпипразоло[3,4-d]пиримидин (5)**, **3-амино-4-оксопипразоло[3,4-d]пиримидин (6)**, **3-амино-4-оксо-5-(β-гидроксиэтил)аминопипразоло[3,4-d]пиримидин (8a)**, **3,4-диаминопипразоло[3,4-d]пиримидин (9)**, **3-диметиламиноэтилен-4-(4-метоксифенил)пипразоло[3,4-d]пиримидин (10)** и кристаллизуют из соответствующего растворителя.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и технологии Германии (грант "Transform" 01KX9812).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Макаров, О. Б. Рябова, Л. М. Алексеева, В. В. Чернышев, В. Г. Граник, *ХГС*, 1087 (2002).
2. G. Biagi, A. Costantini, L. Costantino, I. Giorgi, O. Livi, P. Pecorari, M. Rinaldi, V. Scartoni, *J. Med. Chem.*, **39**, 2529 (1996).
3. В. А. Макаров, Н. П. Соловьева, В. В. Чернышев, Э. Соннефелд, В. Г. Граник, *ХГС*, 78 (2000).
4. R. Gompper, W. Toepfl, *Chem. Ber.*, **95**, 2871 (1962).
5. W. Ried, S. Aboul-Fetouh, *Tetrahedron*, **44**, 7155 (1988).
6. В. А. Макаров, О. С. Анисимова, В. Г. Граник, *ХГС*, 329 (1997).

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 26.05.2000

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
e-mail: vador@casr.ioc.ac.ru