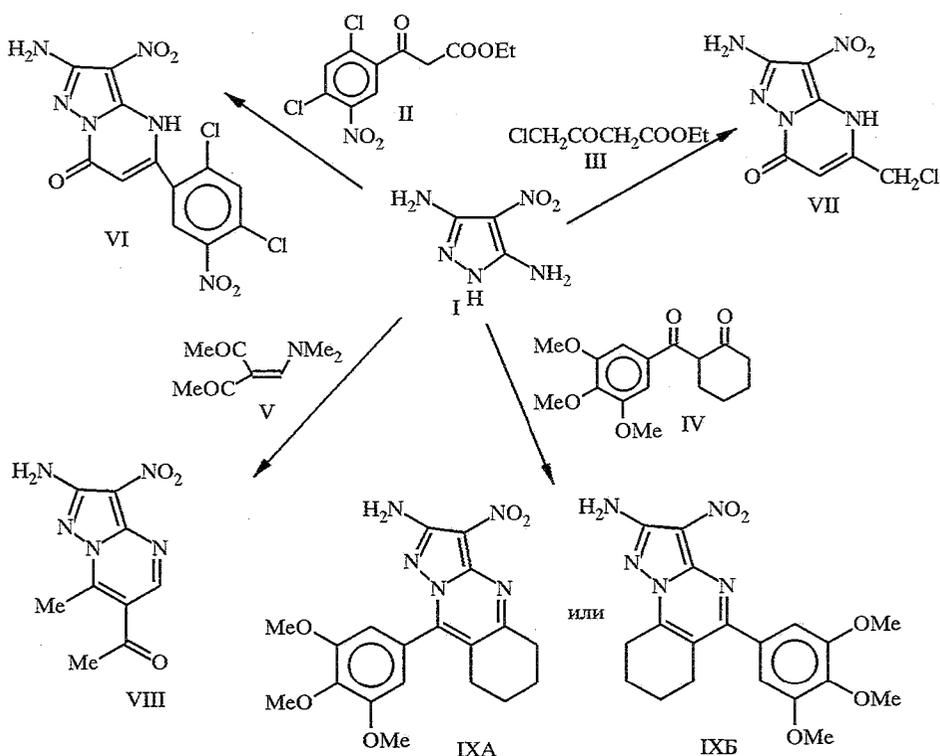


В. А. Макаров, В. А. Тафеенко, В. Г. Граник

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ
β-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
С 3,5-ДИАМИНО-4-НИТРОПИРАЗОЛОМ

Реакцией 3,5-диамино-4-нитропиразола с несимметричными β-дикарбонильными соединениями получены полизамещенные пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, использованные в качестве исходных в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Строение полученных продуктов доказано рентгеноструктурным анализом.

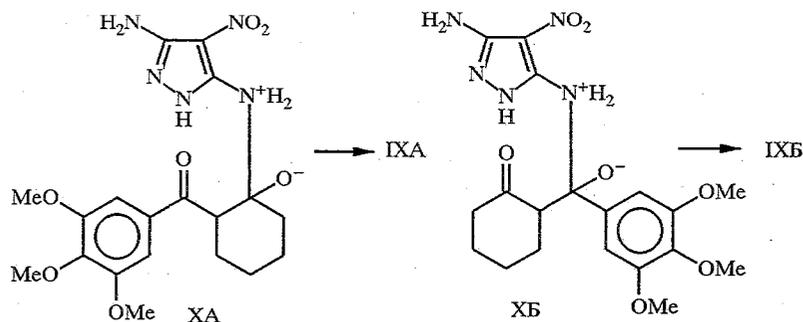
На основе исследований по синтезу производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в настоящей работе изучено взаимодействие полученного ранее 3,5-диамино-4-нитропиразола (I) [1] с β-дикарбонильными соединениями, имеющими дополнительные функциональные заместители. Последнее позволяет исследовать некоторые химические превращения производных этого класса соединений и осуществить подход к синтезу замещенных пиразолопиримидинов, которые могут представлять интерес для биологического изучения.



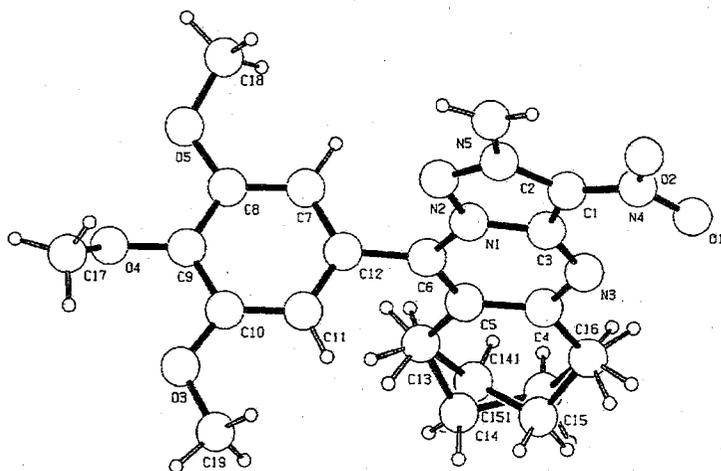
В качестве исходных β-карбонильных соединений были выбраны 2,4-дихлор-5-нитробензоилуксусный эфир (II), γ-хлорацетоуксусный эфир (III), 2-(3,4,5-триметоксибензоил)циклогексанон (IV) и енаминодикетон — 2-диаминометиленацетилацетон (V) [2]. Процесс проходил в описанных ранее условиях [3] в присутствии раствора хлористого водорода в метаноле;

целевые пиразолопиримидины (VI—X) получены с хорошими выходами. В случае β -дикетонов первая стадия процесса представляла собой конденсацию кетогруппы по первичной аминогруппе соединения I с последующей циклизацией этоксикарбонильной группы по циклической группе NH. В работе [4] показано, что первым этапом реакции аминопиразола I с енаминокрбонильными соединениями является переаминирование. Исходя из этих данных структура соединений VI, VII, как 5-замещенных оксопроизводных, а соединения VIII — как 6-ацетил-7-метилпроизводного, сомнений не вызывает. Сложнее обстоит дело с соединениями IX, так как исходный дикетон V мог реагировать с диаминонитропиразолом по двум направлениям — с образованием трицикла IXA или IXB.

Спектры ПМР (см. экспериментальную часть) не дают надежной информации для решения вопроса о структуре полученного соединения, однако из них следует, что при взаимодействии соединений I и V образуется не смесь трициклических продуктов IXA и IXB, а только одно из возможных соединений. Из общих соображений путь I—IXA кажется более предпочтительным, так как рассмотрение структур соответствующих интермедиатов XA и XB показывает, что в первой из них сохраняется сопряжение карбонила с арильной группой, в то время как во второй энергия сопряжения теряется. Отсюда — меньшая энергия интермедиата XA и большая вероятность протекания процесса по этому пути.



Однозначным доказательством структуры полученного соединения, как и IXA, явились данные рентгеноструктурного анализа (рисунок).



Общий вид молекулы IXA

Длины связей в структуре соединения IXA

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
O(1)—N(4)	1,241(4)	C(4)—C(5)	1,411(5)
O(2)—N(4)	1,249(4)	C(4)—C(16)	1,506(5)
O(3)—C(10)	1,354(5)	C(5)—C(6)	1,389(5)
O(3)—C(19)	1,401(5)	C(5)—C(13)	1,496(5)
O(4)—C(9)	1,375(5)	C(6)—C(12)	1,486(5)
O(4)—C(17)	1,440(5)	C(7)—C(8)	1,386(5)
O(5)—C(8)	1,380(4)	C(7)—C(12)	1,393(5)
O(5)—C(18)	1,411(5)	C(8)—C(9)	1,383(5)
N(1)—C(6)	1,352(5)	C(9)—C(10)	1,393(5)
N(1)—C(3)	1,380(4)	C(10)—C(11)	1,390(5)
N(1)—N(2)	1,388(4)	C(11)—C(12)	1,372(6)
N(2)—C(2)	1,336(5)	C(13)—C(14)	1,49(3)
N(3)—C(4)	1,325(5)	C(13)—C(141)	1,53(2)
N(3)—C(3)	1,336(5)	C(14)—C(15)	1,58(4)
N(4)—C(1)	1,376(5)	C(15)—C(16)	1,57(3)
N(5)—C(2)	1,342(5)	C(141)—C(151)	1,49(3)
C(1)—C(3)	1,403(5)	C(151)—C(161)	1,46(2)
C(1)—C(2)	1,416(5)		

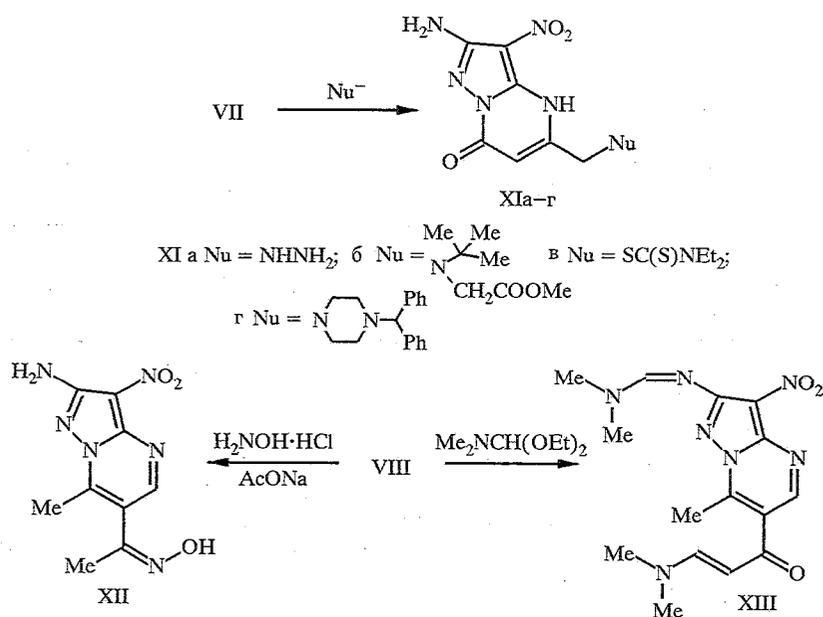
Длины связей и валентные углы, полученные в процессе эксперимента, приведены в табл. 1 и 2. Было отмечено, что атомы C₍₁₄₎ и C₍₁₅₎ в шестичленном ненасыщенном цикле «твистируют» (соответствующие им атомы другой конфигурации C₍₁₄₁₎ и C₍₁₅₁₎), причем уточнение кратности этих атомов показало, что обе конфигурации равновероятны. Координаты всех атомов водорода при атомах углерода C₍₁₃₎—C₍₁₆₎ рассчитывались и принимали участие в расчете структурных факторов. При таком способе уточнения удалось добиться наиболее достоверных значений валентных связей C₍₁₄₎—C₍₁₅₎ и соответственно C₍₁₄₁₎—C₍₁₅₁₎. Изображенные на рисунке четыре атома водорода, связанных соответственно с атомами C₍₁₃₎ и C₍₁₆₎, отражают лишь положения атомов водорода различных конфигураций шестичленного цикла. Нитро- и аминогруппы копланарны с пятичленным циклом и, судя по значениям укороченных длин связей C₍₂₎—N₍₅₎ 1,342(5) Å C₍₁₎—N₍₄₎ 1,376(5), находятся в сильном сопряжении друг с другом. Фенильное кольцо развернуто относительно сопряженного бицикла на угол 75°, метоксигруппы O₍₅₎—C₍₁₈₎ и O₍₃₎—C₍₁₀₎ (*meta*-) лишь незначительно выходят из плоскости фенильного цикла, в то время как метоксигруппа O₍₄₎—C₍₁₇₎ (*para*-) развернута на угол 61°. В молекуле наблюдается внутримолекулярная водородная связь между атомами кислорода нитрогруппы и атомом водорода аминогруппы O(2)...H(51) 2,16 Å.

Некоторые реакции соединений VII и VIII свидетельствуют о весьма значительных возможностях синтеза соединений в ряду пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, основывающихся на изучаемой нами реакции 3,5-диамино-4-нитропиразола с β-дикарбонильными соединениями.

Так, пиразолопиримидин VII легко вступает во взаимодействие с нуклеофильными агентами с образованием соответствующих производных Xа,б,в,г. Соединение VIII содержит активную метильную группу, что было продемонстрировано нами на примере реакции этого соединения с ацеталем диметилформамида с образованием производного XIII. При этом одновременно наблюдалось взаимодействие ацетала и со свободной аминогруппой пиразольного кольца с образованием соответствующего амидина.

Валентные углы в структуре IXA

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(10)—O(3)—C(19)	118,4(3)	N(1)—C(6)—C(5)	117,6(4)
C(9)—O(4)—C(17)	117,2(3)	N(1)—C(6)—C(12)	118,4(4)
C(8)—O(5)—C(18)	116,8(4)	C(5)—C(6)—C(12)	123,9(4)
C(6)—N(1)—C(3)	122,0(4)	C(8)—C(7)—C(12)	117,9(4)
C(6)—N(1)—N(2)	124,2(3)	O(5)—C(8)—C(9)	115,5(4)
C(3)—N(1)—N(2)	113,6(3)	O(5)—C(8)—C(7)	122,7(4)
C(2)—N(2)—N(1)	103,5(3)	C(9)—C(8)—C(7)	121,7(4)
C(4)—N(3)—C(3)	116,8(4)	O(4)—C(9)—C(8)	118,5(4)
O(1)—N(4)—O(2)	122,4(4)	O(4)—C(9)—C(10)	121,8(4)
O(1)—N(4)—C(1)	119,4(4)	C(8)—C(9)—C(10)	119,6(4)
O(2)—N(4)—C(1)	118,2(4)	O(3)—C(10)—C(11)	125,2(4)
N(4)—C(1)—C(3)	126,8(4)	O(3)—C(10)—C(9)	115,8(4)
N(4)—C(1)—C(2)	126,7(4)	C(11)—C(10)—C(9)	119,0(4)
C(3)—C(1)—C(2)	106,1(4)	C(12)—C(11)—C(10)	120,8(4)
N(2)—C(2)—N(5)	120,2(4)	C(11)—C(12)—C(7)	121,0(4)
N(2)—C(2)—C(1)	112,3(4)	C(11)—C(12)—C(6)	117,9(4)
N(5)—C(2)—C(1)	127,5(5)	C(7)—C(12)—C(6)	121,1(4)
N(3)—C(3)—N(1)	121,9(4)	C(14)—C(13)—C(5)	115,4(13)
N(3)—C(3)—C(1)	133,6(4)	C(5)—C(13)—C(14)	111,9(8)
N(1)—C(3)—C(1)	104,4(4)	C(13)—C(14)—C(15)	110(3)
N(3)—C(4)—C(5)	124,5(4)	C(16)—C(15)—C(14)	112(2)
N(3)—C(4)—C(16)	115,1(4)	C(15)—C(14)—C(13)	109(2)
C(5)—C(4)—C(16)	120,4(5)	C(16)—C(15)—C(14)	112(2)
C(6)—C(5)—C(4)	117,3(4)	C(15)—C(16)—C(4)	109,5(9)
C(6)—C(5)—C(13)	120,0(4)	C(4)—C(16)—C(15)	115,5(10)
C(4)—C(5)—C(13)	122,7(4)		



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Oxford Unity 400, внутренний стандарт ТМС. Мас-спектры получены на спектрометре Varian SSQ-700 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединени	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C	Растворитель*	M ⁺	Выход, %
		C	H	N				
VI	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₆ O ₅	<u>37.2</u>	1,4	<u>22.1</u>	> 270 (разл.)	ДМФА/Н ₂ O	385	72
		37,4	1,6	21,8				
VII	C ₇ H ₆ ClN ₅ O ₃	<u>34.0</u>	<u>2.4</u>	28,8	> 270 (разл.)	ДМФА	242	87
		34,5	2,5	28,8				
VIII	C ₉ H ₉ N ₅ O ₃	<u>45.9</u>	<u>4.0</u>	<u>30.0</u>	272...274	ДМФА	235	85
		46,0	3,9	29,8				
IXA	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₅	<u>57.3</u>	<u>5.4</u>	<u>17.6</u>	> 270	ДМФА	399	67
		57,1	5,3	17,5				
XIa	C ₇ H ₉ N ₇ O ₃	<u>35.2</u>	3,8	<u>41.2</u>	> 270 (разл.)	ДМФА	239	78
		35,2	3,8	41,0				
XIб	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₅	<u>47.6</u>	<u>5.6</u>	<u>23.7</u>	> 270	ИПС	352	58
		47,7	5,7	23,8				
XIв	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	<u>40.5</u>	<u>4.5</u>	<u>23.4</u>	> 290	ИПС	356	83
		40,4	4,5	23,6				
XIг	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₃	<u>49.4</u>	<u>4.8</u>	28,9	207...209	ИПС	290	71
		49,6	4,9	29,0				
XII	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₃	<u>43.3</u>	<u>4.2</u>	<u>34.0</u>	> 290	ДМФА/Н ₂ O	250	93
		43,2	4,0	33,6				
XIII	C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃	<u>59.3</u>	<u>6.7</u>	<u>24.6</u>	257...259	ИПС	342	68
		59,6	6,5	24,5				

* Для кристаллизации.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения IXA исследовали на 4-кружном автоматическом дифрактометре CAD4 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определены по 25 отражениям в области θ 7...10° автоиндуцированием и уточнены по 24 отражениям в области углов θ 12...15°; $a = 9,522(2)$, $b = 15,457(4)$, $c = 13,458(4)$, $\beta = 106,54(2)$, $V = 1904,8(9)$ Å³, пространственная группа P2₁/C, Z = 4. В области θ 2...24° определено 2997 ненулевых отражений. Поправка на поглощение не вводилась.

Мотив структуры найден прямым методом MULTAN, реализованным в комплексе программ SDP. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов молекулы проведено в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ SHELXL 93. Координаты атомов водорода определяли как из разностных синтезов Фурье, так и расчетным путем $R_{\text{фактор}} = 0,059$ по 1358 отражениям с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Обозначения атомов приведены на рисунке.

3-Амино-4-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидины (VI, VII, VIII и IXA). К суспензии 1,0 г (7 ммоль) 3,5-диамино-4-нитропиразола в 30 мл метанола добавляют 9 ммоль соответствующего дикарбонильного соединения и нагревают до кипения. К кипящей реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляют 2 мл 9% (0,2 ммоль) HCl/MeOH. Реакционную массу выдерживают при температуре кипения до образования желтого осадка и исчезновения исходного пиразола по ТСХ, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают осадок пиразолопиримидина, который промывают водой, холодным метанолом и эфиром. Полученное

соединение кристаллизуют из соответствующего растворителя (табл. 3). Монокристаллы пиразолопиримидина ХІА светло-желтого цвета получены медленным испарением его раствора в изопропиловом спирте. Спектр ПМР для ІХА (ДМСО- D_6): 1,70 и 1,84 (4Н, м, β -CH₂ и β^1 -CH₂), 2,49 (2Н, т, α -CH₂), 2,88 (2Н, т, α^1 -CH₂), 3,73 (3Н, с, *p*-OCH₃), 3,76 (6Н, с, 2 *m*-OCH₃) и 6,83 (2Н, с, 2 *o*-H_{аром}).

3-Амино-4-нитро-6-*R*-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины (ХІа,б,в,г). К суспензии 1 г (4,11 моль) пиразолопиримидина VII в 40 мл метанола добавляют 4,5 ммоль соответствующего нуклеофильного агента и кипятят реакционную массу до исчезновения по ТСХ исходного пиразолопиримидина VII, охлаждают (в случае ХІв разбавляют холодной водой) и отфильтровывают осадок пиразолопиримидина ХІ, который кристаллизуют из соответствующего растворителя (табл. 3).

3-Амино-4-нитро-7-(1-оксиминоэтил-1)-8-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (ХІІ). К горячему раствору 0,5 г (2,12 ммоль) соединения VIII в 5 мл ДМФА добавляют 0,2 г (2,89 ммоль) сухого хлоридрата гидроксилamina и 0,24 г (2,89 ммоль) ацетата натрия. Реакционную массу нагревают 1 ч на водяной бане при 90 °С, отфильтровывают в горячем виде неорганические соли. Маточный раствор охлаждают и отфильтровывают 0,49 г ярко-желтого мелкокристаллического осадка ХІІ.

3-Диметиламинометил-4-нитро-7-(1-оксо-3-диметиламино-2-пропенил-1)-8-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (ХІІІ). К 1 г (4,25 ммоль) сухого пиразолопиримидина VIII добавляют 2 мл (16,00 ммоль) диметилацетата диметилформамида и нагревают реакционную массу 7...10 мин до полного растворения осадка, выдерживают 10 мин при 100...110 °С и охлаждают в холодильнике 12 ч, отфильтровывают 0,89 г крупных желтых кристаллов соединения ХІІІ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьева Н. П., Макаров В. А., Граник В. Г. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 89.
2. Takeuchi N., Okada N., Tobinago S. // Chem. Pharm. Bull. — 1983. — Vol. 31. — P. 4355.
3. Макаров В. А., Анисимова О. С., Граник В. Г. // ХГС. — 1997. — № 3. — С. 329.
4. Макаров В. А., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 619.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 29.11.97

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: makar-cl@oronet.ru