

## АМИНОПИРАЗОЛЫ В РЕАКЦИЯХ С ПРОИЗВОДНЫМИ МЕТИЛЕНАКТИВНЫХ НИТРИЛОВ

В.И. Крыльская<sup>1</sup>, Х.С. Шихалиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Воронежская государственная технологическая академия

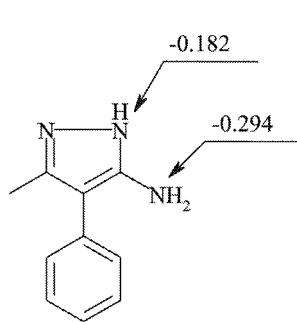
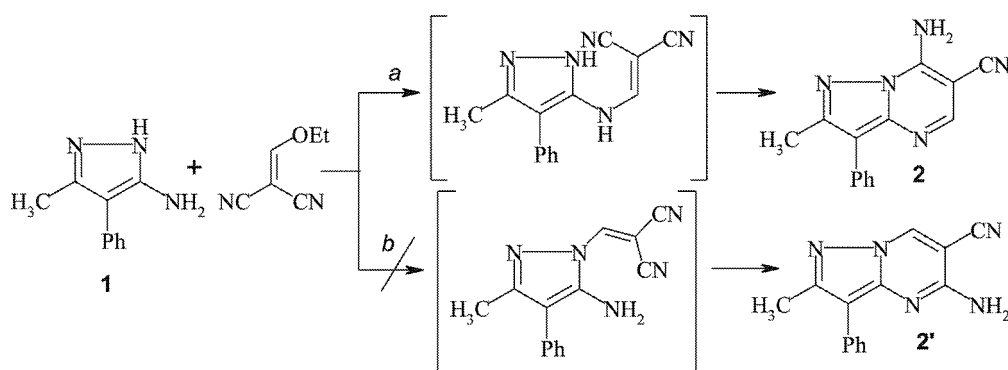
<sup>2</sup>Воронежский государственный университет

Взаимодействие 3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-амина с этоксиметилен- и бензилиденмалондинитрилом, а также с этоксиметилен- и бензоилциануксусным эфиром приводит к замещенным пиразолопиримидинам.

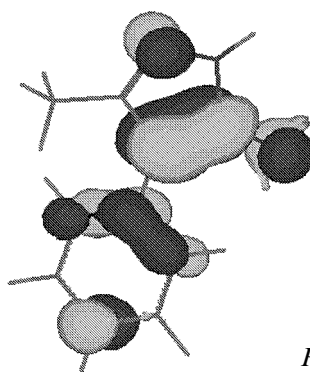
Ранее нами описано взаимодействие 3-амино-1,2,4-триазола с этоксиметилен- и арилиденпроизводными малондинитрила и циануксусного эфира [1]. Показано, в частности, что в замещении этокси-группы принимает участие аминогруппа аминазола. Это согласуется с результатами квантово-химических расчетов, показывающих больший отрицательный заряд и электронную плотность на ВЗМО на экзо-атоме азота по сравнению с эндо-атомом. В настоящей работе изучено взаимодействие 3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-амина

1 с этоксиметилен- и бензилиденмалондинитрилом, а также с этоксиметилен- и бензоилциануксусным эфиром.

Реакция аминопиразола 1 с этоксиметиленмалондинитрилом протекает при кипячении в этаноле в течение 3-5 мин и приводит к образованию 7-амино-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила 2, тогда как изомерный продукт 2' не образуется. Первой стадией является замещение этокси-группы, в котором может участвовать как экзо- (путь *a*), так и эндо-атом азота (путь *b*) би-



а



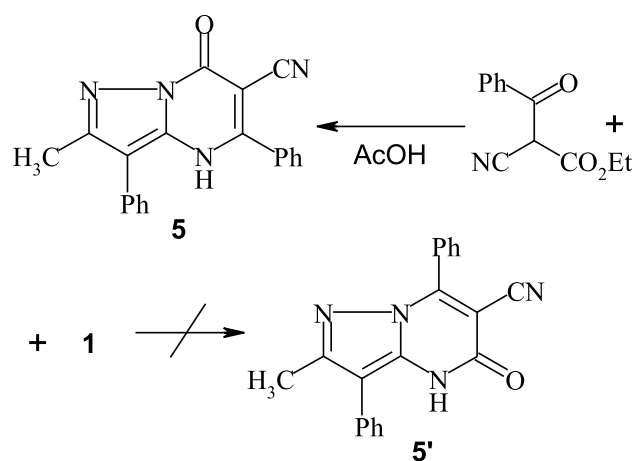
б

Рис. 1. Величины зарядов на реакционных центрах молекулы аминопиразола (а); распределение электронной плотности на ВЗМО (б)

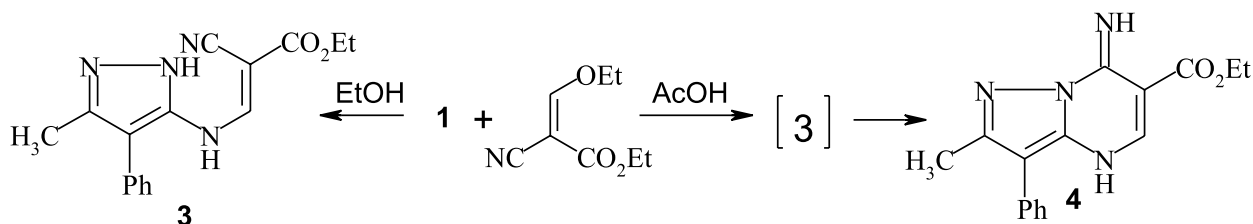
нуклеофила. Реализация пути *a* обосновывается результатами квантово-химических расчетов. Полуэмпирическим методом AM1 (комплекс HyperChem 7.0) [2,3] вычислены величины зарядов на эндо- и экзо-атомах азота в молекуле **1**, а также коэффициенты, отражающие вклады указанных атомов в ВЗМО. Как видно из рис. 1, на атоме азота аминогруппы сосредоточен существенно больший отрицательный заряд по сравнению с эндо-атомом, кроме того, вклад последнего в ВЗМО практически нулевой. Таким образом, есть основания предполагать превалирующую реакционную способность атома азота аминогруппы в нуклеофильных реакциях, что и определяет направление процесса. Формирование пиримидинового цикла с аналогичным расположением нитрильной и аминогрупп при взаимодействии этоксиметиленмалондинитрила с гидразингидратом в мольном соотношении 2:1 с образованием 7-амино-3,6-дицианопиразоло[1,5-*a*]пиримидина показано в [4].

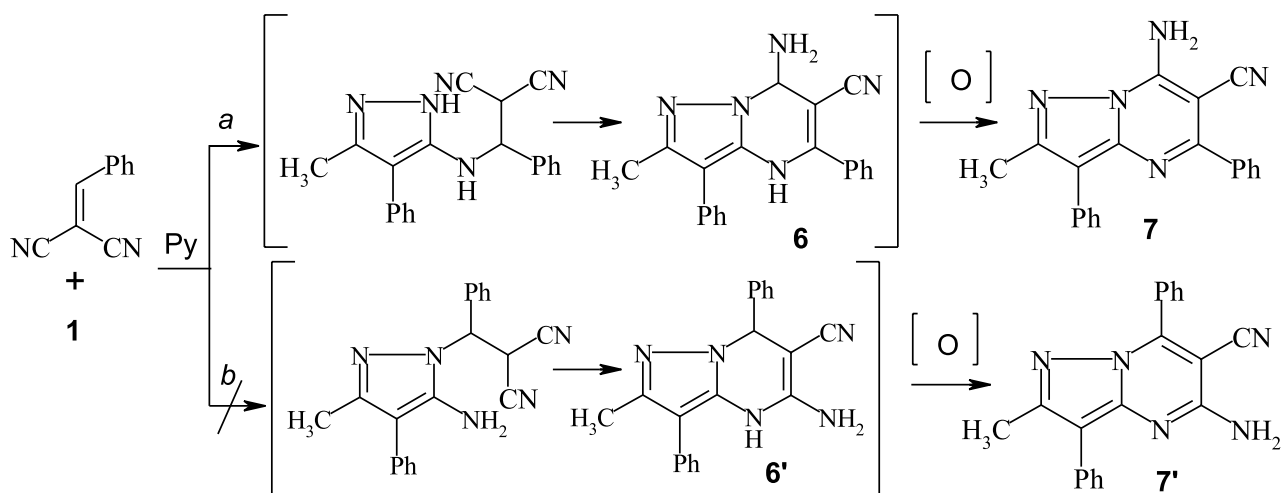
Взаимодействие аминопиразола **1** с этоксиметиленциануксусным эфиром в аналогичных условиях (кипячение в спирте) в течение 1 ч привело к образованию линейного продукта – этил-2-циано-3-[(3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-пропеноата **3**, тогда как для осуществления циклизации потребовалось трехчасовое кипячение компонентов в уксусной кислоте. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения **3** сигнал олефинового протона представлен дублетом дублетов в области 8.25 м.д. Это может объясняться наличием *Z,E*-изомерных форм плюс расщеплением на протоне соседней иминогруппы. Дублетные сигналы иминогрупп наблюдаются в слабом поле: 10.65 и 12.70 м.д. Анализ спектра продукта циклизации позволяет приписать ему структуру этил 7-имино-2-метил-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **4**, в пользу которой говорят два синглетных сигнала в области 8.42 и 8.53 м.д., могущих быть отнесенными к NH-протонам двух иминогрупп. Сигнал СН-протона дигидропиримидинового цикла проявляется узким пиком с δ 8.60 м.д. Соединение **3** в данном случае выступает, очевидно, в качестве интермедиата.

Кипячение аминопиразола **1** с бензоилциануксусным эфиром в уксусной кислоте в течение 5 ч позволило с небольшим выходом выделить 2-метил-7-оксо-3,5-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил **5**. Нитрильная группа не принимает участия в реакции, что следует из анализа спектра ЯМР <sup>1</sup>H, в котором отсутствуют сигналы этоксигруппы. Таким образом, электрофильный агент выступает здесь в роли I-кетоефира. Образование пиразолопиримидинов в реакции аминопиразолов с ацетоуксусным эфиром описано в литературе [5,6], найдено, что реакция протекает региоселективно, причем аминогруппа реагирует с карбонильным углеродом, а сложноэфирный фрагмент ацилирует эндо-атом азота. На этом основании продукту **5** приписана указанная структура.



Взаимодействие **1** с бензилиденмалондинитрилом удалось осуществить при длительном (10 ч) кипячении в безводном пиридине. При этом ожидаемого пиразолодигидропиримидина **6** выделить не удалось. Окисление кислородом воздуха в реакционной смеси вызвало его ароматизацию с образованием 7-амино-2-метил-3,5-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **7**. Реакция протекает, по-видимому, через присоединение более реакционноспособной аминогруппы аминопиразола к активированной двойной связи (путь *a*) по типу реакции Михаэля с последующей внутримолекулярной циклизацией и окислением.





Выходы и характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, данные ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии – в табл. 2.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли мето-

дом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент хлороформ – этилацетат (1:2). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – Me<sub>4</sub>Si.

**7-Амино-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 2.** Растворенную смесь 0.01 моль аминопиразола 1 с 0.01 моль этокси-

Таблица 1.

Выходы и характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Вычислено/найдено, %			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	Н		
2	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	67.46	4.45	28.09	243-245	76
		67.38	4.57	28.13		
3	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	64.85	5.44	18.91	202-204	65
		64.76	5.43	18.88		
4	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	64.85	5.44	18.91	191-193	59
		64.92	5.35	18.76		
5	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	73.61	4.32	17.17	>300	26
		73.42	4.23	17.32		
7	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	73.83	4.65	21.52	288-290	44
		73.62	4.50	21.72		

Таблица 2.

Данные ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии синтезированных соединений

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d <sub>6</sub> ; J, Гц
2	2.56 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.30 т (1H, аром., J=7.6); 7.46 т (2H, аром., J=7.6); 7.71 д (2H, аром., J=7.6); 8.31 с (1H, СН-пиримидин); 8.94 с (1H, NH <sub>2</sub> )
3	1.22 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.1); 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.12 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.1); 7.23-7.51 м (5H, аром.); 8.25 дд (1H, =CH-); 10.65 д (1H, NH, J=12); 12.70 д (1H, NH, J=12)
4	1.42 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.1); 2.60 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.38 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.1); 7.26 т (1H, аром., J=7.6); 7.41 т (2H, аром., J=7.6); 7.68 д (2H, аром., J=7.6); 8.42 с (1H, NH); 8.53 с (1H, NH); 8.60 с (1H, СН-пиримидин)
5	2.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.28-7.82 м (10H, аром.); 12.70 уш.с (1H, NH)
7	2.61 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.23-7.87 м (10H, аром.); 8.82 уш.с (2H, NH <sub>2</sub> )

тиленмалондинитрила растворяли в 10 мл этанола, нагревали до кипения 3 мин. Отфильтровывали осадок, перекристаллизовывали из ДМФА.

**Этил-2-циано-3-[(3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-пропеноат 3.** Растертую смесь 0.01 моль аминопиразола **1** с 0.01 моль этоксиметиленциануксусного эфира растворяли в 10 мл этанола, кипятили 1 ч. Отфильтровывали осадок, перекристаллизовывали из толуола или 2-пропанола.

**Этил-7-имино-2-метил-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбо-ксилат 4.** Растертую смесь 0.01 моль аминопиразола **1** с 0.01 моль этоксиметиленциануксусного эфира растворяли в 5 мл ледяной уксусной к-ты, кипятили 3 ч. Отфильтровывали осадок, перекристаллизовывали из диоксана или ДМФА.

**2-Метил-7-оксо-3,5-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбони-трил 5.** Получали аналогично соединению **4**, используя бензоилциануксусный эфир. Время кипячения – 5 ч.

**7-Амино-2-метил-3,5-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 7.** Смесь 0.01 моль аминопиразола **1** с 0.01 моль бензилиденмалондинитрила в 5 мл безводного пиридина кипятили 10 ч. Отфильтровывали осадок, перекристаллизовывали из диоксана или ДМФА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Ковыгин Ю.А. // Вестн. ВГУ. Сер. Химия, Биология, Фармация. 2005. № 1. С. 58.
2. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия / М.: Солон-Пресс, 2005. – 536 с.
3. HyperChem Release 7.0 for Windows. – Gainesville : Hypercube Inc., 2000.
4. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп / Под ред. Бабичева Ф.С. – Киев: Наук. думка 1987. – С. 55.
5. Макаров В.А., Соловьева Н.П., Граник В.Г. // Химия гетероцикл. соед. 1997. № 5. С. 619.
6. Петрова О.В., Собенина Л.Н., Деменев А.П., Михалева А.И., Ушаков И.А. // ЖорХ. 2004. Т. 39, Вып. 10. С. 1540.