

5-АМИНО-4-ФЕНИЛПИРАЗОЛ В РЕАКЦИИ АННЕЛИРОВАНИЯ ПИРИДИНОВОГО ЦИКЛА

А. Ю. Потапов, А. С. Чувашлев, Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 17.09.2008 г.

Аннотация. Изучена реакция аннелирования пиридинового цикла для производных 2-метил-3-карбометокси-пиридина и 6-карбэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина с участием 5-амино-4-фенилпиразола.

Ключевые слова: 5-амино-4-фенилпиразол, 2,6-диметил-3,5-пиридиндиэтилкарбоксилат, 6-карбэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, диметилацеталь ДМФА, аннелирование, 6-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил]-2-метил-5-оксо-5,6-дигидро[1,6]нафтиридин-3-карбоксилат, 7-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил]пиридо[3,4-*e*] [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7*H*)-он

Abstract. Reaction of annelation of the pyridine ring for the derivatives of 2-methyl-3-carbomethoxy-pyrimidine and 6-carboethoxy-7-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyrimidine with participation of 5-amino-4-phenylpyrazole has been studied.

Keywords: 5-amino-4-phenylpyrazole, 2,6-dimethyl-3,5-pyridin-diethylcarboxylate, 6-[3-(methoxymethyl)-4-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-2-methyl-5-oxo-5,6-dihydro[1,6]naphthyridine-3-carboxylate, 7-[3-(methoxymethyl)-4-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]pyrido[3,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6(7*H*)-one, annelation, dimethylformamide dimethylacetal

Одним из стратегических подходов к формированию пиридинового цикла является использование кетонной или сложноэфирной и активированной метильной групп, находящихся в α -положении. Построение цикла обычно осуществляется в две стадии: обработкой субстрата диметилацеталем ДМФА получают непредельное диметиламинопроизводное, действием на которое аминокомпонента добиваются замещения диметиламиногруппы с последующей циклизацией карбэтоксинамина в оксопиридин. В качестве субстрата могут быть использованы как ациклические соединения [1, 2], так и гетероциклы с метильной и карбонильной группами в боковой цепи. В последнем случае происходит аннелирование пиридинового цикла с образованием конденсированной системы [3, 4].

В настоящей работе осуществлено аннелирование оксопиридинового цикла к 2,6-диметил-3,5-пиридиндиэтилкарбоксилату (1) и к 7-метил-6-карбэтокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидину (6).

Обработкой 2,6-диметил-3,5-пиридиндиэтилкарбоксилата 1 одним эквивалентом диметилацетала ДМФА получали енамин 3, который без выделения вводили в реакцию с аминокпиразолом 4, получая этил 6-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1*H*-

пиразол-5-ил]-2-метил-5-оксо-5,6-дигидро[1,6]нафтиридин-3-карбоксилат (5).

Установлено, что оптимальным условием для первой стадии реакции является кипячение смеси реагентов в минимальном количестве ДМФ. Более гладко рассмотренная стадия протекает для триазолопиримидина (6) ввиду высокой СН-кислотности метильной группы (влияние триазольного фрагмента), а также низкой растворимости получающегося енамина (7), который выделялся из реакционной среды и вводился в реакцию с аминокпиразолом 4. Таким образом получен 7-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил]пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7*H*)-он (8).

Оптимальным условием для циклизации 6-карбэтокси-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (7) с аминокпиразолом 4 является кипячение компонентов в ледяной уксусной кислоте, являющейся акцептором выделяющегося диметиламина.

Енамин 7 — желтое кристаллическое вещество, нерастворимое в углеводородах и спиртах, хорошо растворим в хлороформе. Соединения 5 и 8 — слабо окрашенные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО при нагревании. В спектрах ЯМР ^1H соединений 5 и 8 в отличие от енамина 7, отсутствуют сигналы протонов этокси- и

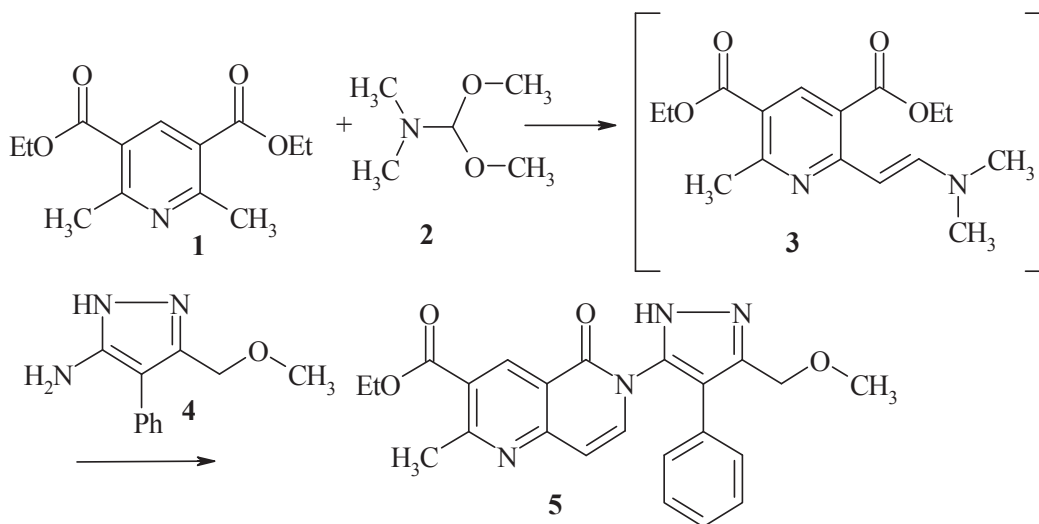


Схема 1

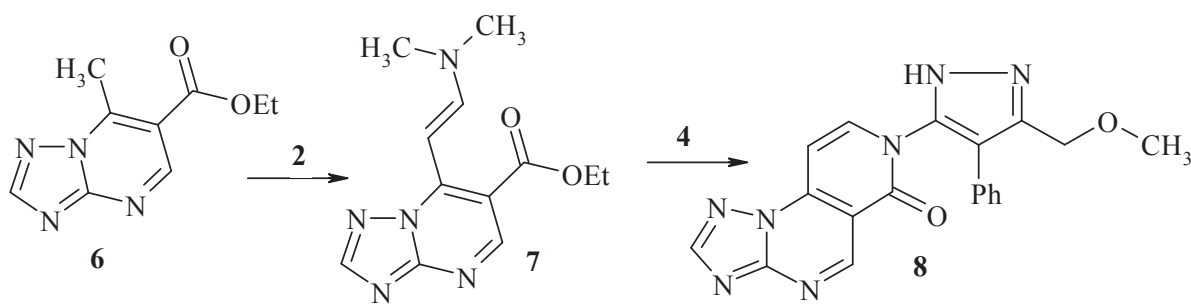


Схема 2

диметиламиногрупп, а присутствуют сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов (δ 6.2-8.9 м.д.).

Структура полученных веществ подтверждена методами ЯМР ^1H и масс-спектрологии, данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — Me_4Si . Масс-спектры — на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Получение исходных веществ: пиридин **1** — синтезом Ганча с последующим окислением согласно [5]; 5-амино-3-метоксиметил-4-фенилпириазол **4** — по методике [6]; триазолопириимидин **6** — по ранее описанной методике [7].

Этил 6-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1H-пириазол-5-ил]-2-метил-5-оксо-5,6-дигидро[1,6]нафтиридин-3-карбоксилат (**5**). Смесь 1.05 г (4 ммоль) 2,6-диметил-3,5-пиридиндиэтилкарбоксии-

лата **1**, 0.51 г (4.3 ммоль) диметилацетата ДМФА **2** и 3 мл ДМФА кипятили с обратным холодильником до полного превращения **1** в енамин **3** (ТСХ), что занимает 2-4 часа. Далее, в реакционную массу добавляли 0.81 г (4 ммоль) аминопириазола **4** и кипятили еще 3 часа. Выпавший при охлаждении продукт фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из ДМФА.

Выход 65%, т.пл. 205—206°C. Найдено (%): С, 66,34; Н, 5,12; N, 13,47. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 66,02; Н, 5,30; N, 13,39. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 2.81 (с, 3 H, CH_3); 3.32 (с, 3 H, OCH_3); 3.88 (с, 3 H, OCH_3); 4.51 (с, 2 H, OCH_2); 6.71 (д, 1 H, 8-нафтиридин, $J = 7$); 7.16-7.32 (м, 5 H, аром.); 7.77 (д, 1 H, 7-оксопирид., $J = 7$); 8.92 (с, 1 H, 4-нафтиридин); 13.46 (с, 1 H, NH). Масс-спектр, m/z 418 $[\text{M}]^+$.

6-Карбэтоксид-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириимидин (**7**). Смесь 1.03 г (5 ммоль) 7-метил-6-карбэтоксид-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириимидина **6**, 0.65 г (5.5 ммоль) диметилацетата ДМФА **2** и 5 мл ДМФА кипятили с обратным холодильником 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

Выход 95%, т.пл. 238—239°C. Найдено (%): С, 56,21; Н, 6,98; N, 25,30. $C_{12}H_{15}N_5O_2$. Вычислено (%): С, 56,30; Н, 6,91; N, 25,25. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 1,05 (т, 3 Н, CH_2CH_3 , $J=8$); 3,05, 3,30 (оба с, по 3 Н, $N(CH_3)_2$); 3,83 (м, 2 Н, CH_2CH_3 , $J=8$); 6,72 (д, 1 Н, СН, $J=13$); 8,50 (с, 1 Н, пирим.); 8,88 (с, 1 Н, триаз.); 9,41 (д, 1 Н, СН, $J=13$). Масс-спектр, m/z 261 $[M]^+$.

7-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1H-пиразол-5-ил]пиридо[3,4-е][1,2,4] триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-он (8). Смесь 1.04 г (4 ммоль) 6-карбэтокси-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиримидина **7**, 0.81 г (4 ммоль) аминопиразола **4** и 5 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из ДМФА.

Выход 91%, т.пл. $>300^\circ C$. Найдено (%): С, 61,15; Н, 4,08; N, 26,43. $C_{19}H_{15}N_7O_2$. Вычислено (%): С, 61,12; Н, 4,05; N, 26,26. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 3.34 (с, 3 Н, OCH_3); 4.64 (с, 2 Н, OCH_2); 7.32 (д, 1 Н, Н пирид., $J=7$); 7.44-7.86 (м, 5 Н, аром.); 8.40 (д, 1 Н, Н пирид., $J=7$); 8.66 (с, 1 Н, Н пиримид.); 9.16 (с, 1 Н, Н триаз.); 13.40 (с, 1 Н, NH). Масс-спектр, m/z 373 $[M]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borch R.F. New synthesis of substituted 2(1H)-pyridones. Synthesis of a potential camptothecin intermediate / R.F. Borch [et al.] // J. Org. Chem. — 1972. — V. 37. — № 8. — P. 1141—1145.

2. Любчанская В.М. / В.М. Любчанская [и др.] // Химфарм. Журн. — 1995. — Т. 29. — № 9. — С. 40—43.

3. Chimichi S. Chemistry of Substituted Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. Part 3. A Structural Correction of a Pyrazolo[1,5-a][1,3]diazepine Derivative on the Basis of ^{13}C NMR Spectroscopy / S. Chimichi [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. — 1993. — № 2. — P. 209—212.

4. Bruni F. A New Entry to Pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidine Derivatives / F. Bruni [et al.] // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — V. 31. — № 6. — P. 1141—1149.

5. Тутце Л. Препаративная органическая химия / Л. Тутце, Т. Айхер; пер. с нем. К.В. Аванесяна, Е.Л. Король, И.Д. Цейтмах, В.А. Черноиванова; под ред. Ю.Е. Алексеева. — М.: Мир, 1999. — С. 372.

6. Gilligan P.J. The Discovery of 4-(3-Pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine: A Corticotropin-Releasing Factor (hCRF1) Antagonist / Paul J. Gilligan [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 2000. — V.8. — N. 2. — P. 181—189.

7. Крыльский Д.В. Аза-бинуклеофилы в реакциях трехкомпонентной конденсации / Д.В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Изв. Вузов. Химия и хим. Технология. — 2005, Т. 48. — Вып 6. — С. 72—74.

Потапов Андрей Юрьевич — научный сотрудник кафедры органической химии ВГУ, тел. (4732) 422-112, e-mail: pistones@mail.ru

Чувашилев Алексей Сергеевич — аспирант кафедры органической химии ВГУ, тел. (4732) 276-930, e-mail: alextsh@yandex.ru

Крыльский Дмитрий Вильямович — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, тел. (4732) 481-987, e-mail: krdvmail@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии ВГУ, тел. (4732) 270-034, e-mail: shikh@online.ru

Potapov Andrey Y. — scientific associate of organic chemistry department of VSU, tel. (4732) 422-112, e-mail: pistones@mail.ru

Tchuvashlev Aleksey S. — Postgraduate student of organic chemistry department of VSU, tel. (4732) 276-930, e-mail: alextsh@yandex.ru

Krilsky Dmitry V. — associate professor of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department of VSU, tel. (4732) 481-987, e-mail: krdvmail@mail.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor, head of organic chemistry department of VSU, tel. (4732) 270-034, e-mail: shikh@online.ru