

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,4-*C*]ПИРАЗОЛА И ПИРАЗОЛО[3,4-*D*]ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ОРТО-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНОПИРАЗОЛОВ

Е. А. Вознюк, Х. С. Шихалиев, Л. Ф. Пономарева, М. А. Презент

Воронежский Государственный Университет

Поступила в редакцию 30.11.12 г.

Аннотация. Разработан способ получения 3-амино-5-(4-хлорфенил)-2-фенилпирроло[3,4-*c*]пиразол-4,6(2*H*,5*H*)-диона и 4-имино-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6(7*H*)-она в результате реакций взаимодействия орто-замещенных 5-аминопиразолов с изоцианатами.

Ключевые слова: 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил, этиловый эфир 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3-амино-5-(4-хлорфенил)-2-фенилпирроло[3,4-*c*]пиразол-4,6(2*H*,5*H*)-дион, 4-имино-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6(7*H*)-он, фенилизоцианат, *n*-хлорфенилизоцианат.

Abstract. The method for synthesis of 3-amino-5-(4-chlorophenyl)-2-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione and 4-imino-1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole[3,4-*d*]pyrimidine-6(7*H*)-on is developed as a result of reactions of ortho-substituted 5-aminopyrazoles with isocyanates.

Keywords. 5-amino-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile, ethyl ester of 5-amino-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 3-amino-5-(4-chlorophenyl)-2-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione, 4-imino-1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole[3,4-*d*]pyrimidine-6(7*H*)-on, phenyl isocyanate, *p*-chlorophenylisocyanate.

ВВЕДЕНИЕ

Производные орто-замещенных 5-аминопиразолов являются идеальными исходными реагентами для синтеза физиологически активных пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновых, пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновых систем. Выявлено, что их структуры аналогичны пуринам, известным своей потенциальной противоопухолевой активностью. Также они фармакологически полезны как гепатопротекторные, бронхолитические, сосудорасширяющие, противоаллергические, и антигипертензивные агенты [1-3].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакции 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 – Me₄Si. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500.

Исходные аминопиразолы **Ia**, **b** получали по описанному ранее методу [4,5].

*3-амино-5-(4-хлорфенил)-2-фенилпирроло[3,4-*c*]пиразол-4,6(2*H*,5*H*)-дион II.*

0,5 г (0,002 моль) этилового эфира 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл абсолютного диоксиана, добавляют 0,8 мл (0,002 моль) 2,5 *N* раствора метилата натрия, 0,12 г (0,002 моль) гидроксида калия и 0,32 мл (0,0024 моль) 4-хлорфенилизоцианата. Смесь кипятят 10 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 65%. $T_{пл} = 227-229^{\circ}\text{C}$. Найдено (%): С, 60,27; Н, 3,24; N, 16,55. C₁₇H₁₁ClN₄O₂. Вычислено (%): С, 60,28; Н, 3,27; N, 16,54. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 6,08 (2H, с, NH₂); 7,17-7,64 (9H, м, 9 CH_{аром}).

© Вознюк Е. А., Шихалиев Х. С., Пономарева Л. Ф., Презент М. А., 2013

4-имино-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-он IV.

1 г (0,005 моль) 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрила растворяют в 20 мл абсолютного диоксана, добавляют 2 мл (0,005 моль) 2,5 Н раствора метилата натрия, 0,28 г (0,005 моль) гидроксида калия и 0,65 г (0,006 моль) фенилизоцианата. Смесь кипятят 8 часов, затем подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты до pH=5. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 53%. $T_{пл} = 254-255^{\circ}\text{C}$. Найдено (%): С, 67,30; Н, 4,29; N, 23,08. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено (%): С, 67,32; Н, 4,32; N, 23,09. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 2,98 (3H, с, N-C₆H₅); 7,1-7,6 (5H, м, C₆H₅); 8,1 (1H, с, Н-3); 8,2 (1H, с, =NH); 8,3 (1H, с, NH).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Циклизация орто-замещенных 5-аминопиразолов с изоцианатами и изотиоцианатами может осуществляться по двум направлениям: с участием нитрильной (сложноэфирной) и аминогруппы группы до образования пиразоло[3,4-d]пиримидинов или с участием нитрильной (сложноэфирной) группы и пиразольного кольца до образования пирроло[3,4-с]пиразолов.

В работах [6,7] описана конденсация этилового эфира 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрила с метилизоцианатом, приводящая к образованию этил(3Z)-1-[(метиламино)карбонил]-3-

{[(метиламино)карбонил]имино}-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксилата и N-(4-циано-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-N'-метилмочевины. В настоящей работе было осуществлено взаимодействие этилового эфира 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты с п-хлорфенилизоцианатом и 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрила с фенилизоцианатом.

Реакция аминопиразолов Ia,b с изоцианатами проводилась по методике, предложенной в литературе, для взаимодействия 3-аминоиндол-карбоксилатов с изоцианатами [8]. В качестве растворителя был выбран диоксан с добавлением метилата натрия. При взаимодействии этилового эфира 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты с п-хлорбензилизоцианатом получен 3-амино-5-(4-хлорфенил)-2-фенилпирроло[3,4-с]пиразол-4,6(2H,5H)-дион II.

При взаимодействии в этих же условиях 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрила с фенилизоцианатом получен 4-имино-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-он IV.

Как видно из схем 1 и 2, проведенные реакции орто-замещенных 5-аминопиразолов с изоцианатами протекают по разным направлениям. Это можно объяснить тем, что электроноакцепторные свойства нитрильной группы более сильные, чем сложноэфирной группы. По-видимому, это явление снижает нуклеофильность атома углерода в третьем положении и меняет направление реакции.

Пиразоло[3,4-d]пиримидины II, IV пред-

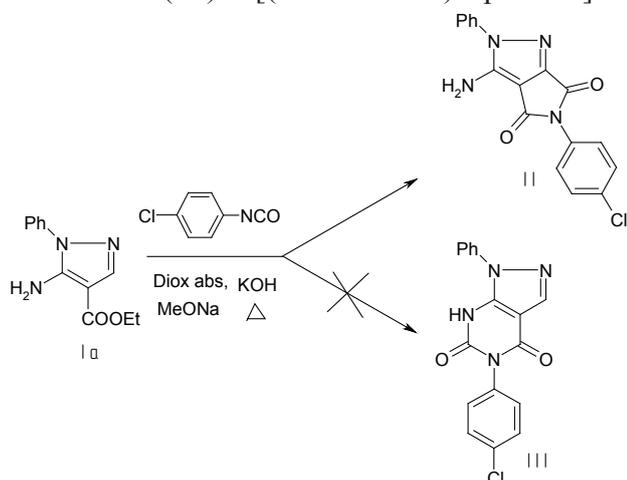


Схема 1

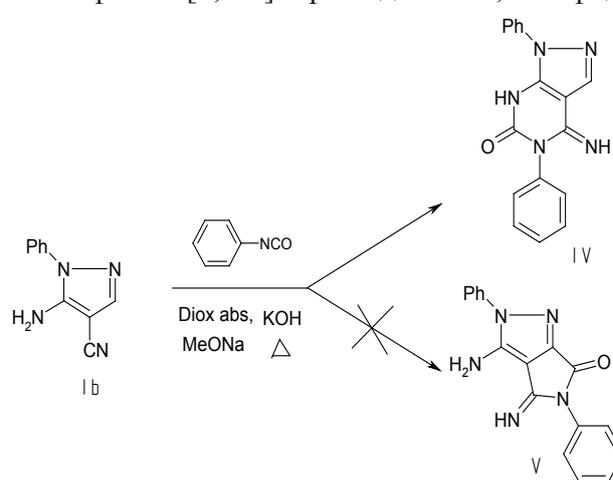


Схема 2

ставляют собой кристаллические вещества нерастворимые в большинстве органических растворителей за исключением изопропилового спирта и ДМФА.

Структура полученных веществ подтверждена данными элементного анализа, а также ЯМР ¹H спектроскопией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные реакции с изоцианатами приводят к образованию различных продуктов. В случае с Ia продуктом является пирроло[3,4-с]пиразол II, а в случае с Ib — пиразоло[3,4-д]пиримидин IV.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации и федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, соглашение № 14.B37.21.2038.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Synthesis of some new biologically active sulfur compounds containing pyrazolo[3,4-d]pyrimidine moiety / Z. H. Ismail [et al.] // J. Phosphorus Sulfur Silicon. — 2003. — Vol.178, №8. — P. 1795-1805.

2. Synthesis, reactions, and anticancer activity of some 1,3,4-thiadiazole / thiadiazine derivatives

of carbazole / T. M. Abdel-Rahman [et al.] // J. Phosphorus Sulfur Silicon. — 2007. — Vol.181, №8. — P. 1737-1754.

3. Synthesis of some novel sulfur containing triazolothienopyrimidines and biscompounds as possible antitumor and radioprotective agents / H. I. Heiba [et al.] // J. Chem. Inform. — 2006. — Vol.37, №52. — P. 171-175.

4. Synthesis of 5-aminopyrazole-4-carbonitriles / M. J. Dooley [et al.] // Austral. J. Chem. — 1989. — Vol.42, №4. — P. 747-750.

5. Synthesis and adenosine receptor affinity of a series of pyrazolo[3,4-d] pyrimidine analogues of 1-methylisoguanosine / F. A. Harden [et al.] // J. Med. Chem. — 1991. — Vol.34, №9. — P. 2892-2898.

6. Conformationally restrained, chiral (phenylisopropyl)amino-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and purines with selectivity for adenosine A[1] and A[2] receptors / P. P. Norton [et al.] // J. Med. Chem. — 1992. — Vol.35, №17. — P. 3263-3269.

7. Jarvest R. Synthesis of N-phenylpyrrole and pyrazole amidines and related diamines / R. Jarvest, J. Marshall // J. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol.29, №6. — P. 1401-1403.

8. Метил 3-амино-1H-индол-2-карбоксилаты в синтезе производных 5H-пиримидо[5,4-b]индола / А. С. Шестаков [и др.] // Ж. Оп. Х. — 2009. — Т.45, №5. — С.790-795.

Вознюк Евгения Андреевна – аспирантка кафедры органической химии; Воронежский Государственный Университет;
e-mail: evgenia.voznyuk@yandex.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович – д.х.н., заведующий кафедрой органической химии; Воронежский Государственный Университет;
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Пономарева Людмила Федоровна – к.х.н., ассистент кафедры органической химии; Воронежский Государственный Университет

Презент Михаил Абрамович – старший научный сотрудник; Институт Органической Химии РАН им. Н. Д. Зелинского; e-mail: pre1962@mail.ru.

Voznyuk Eugenia. A. – PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (473) 2208433;
e-mail: evgenia.voznyuk@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. – Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (473) 2208433;
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Ponomareva Ludmila F. – PhD, assistant, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (473) 2208433

Prezent Mikhail A. – researcher, N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Moscow; e-mail: pre1962@mail.ru.