

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,2-ДИАМИНОИМИДАЗОЛА С 7-ДИМЕТИЛАМИНОВИНИЛ-6- КАРБОЭТОКСИПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОМ

Д. Ю. Вандышев, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, В. Н. Вережников

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 17.12.2014 г.

Аннотация. Циклизацией енамина на основе этил-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата с 1,2-диамино-4-фенилимидазолом синтезированы имидазопиридины.

Ключевые слова. 1,2-диамино-4-фенилимидазол, этил-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат, уксусная кислота, диметилформаид, пиримидиновый цикл, енамин.

Abstract. Cyclization of enamine-based etil-7-[(E)-2-(dimethylamino)vinyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylate with 1,2-diamino-4-phenylimidazole synthesizing imidazopyridines.

Keywords. 1,2-diamino-4-phenylimidazole, etil-7-[(E)-2-(dimethylamino)vinyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylate, acetic acid, dimethylformamide, pyrimidine, enamine.

Диаминоимидазолы являются перспективными N,N-бинуклеофильными агентами. Соединения, полученные на его основе, имеют большое практическое значение, являясь важными фармакофорными гетероциклами проявляющими противораковую, противоопухолевую, антибактериальную, противоаллергическую активности. Кроме того, диаминоимидазол входит в структуру ряда природных метаболитов [1].

На сегодняшний момент изучено, достаточно мало реакций на основе 1,2-диамино-4-фенилимидазолов. Это вызвано двумя причинами. Прежде всего, это связано с наличием в нем одновременно четырех неэквивалентных нуклеофильных центров. А во-вторых, с трудностями его получения [2].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРЕМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществляли методом ТСХ на пластине «Silufol UV-254» (Merck); элюенты –

метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях (10:1, 20:1). Проявление хроматограмм – в УФ-свете и парах йода.

Спектр ЯМР¹H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр записан на спектрометре LKB-9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30.

Методика синтеза 7-(2-амино-4-фенил-1H-имидазол-1-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-она 4.

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **1**, 5 ммоль этил-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата **2** в 2 мл ДМФА кипятили в течение 2 дней. По окончании времени к реакционной массе приливали 5-8 мл холодного изопропилового спирта. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА. Полученное соединение представляет собой белое порошкообразное вещество с четкой температурой плавления.

© Вандышев Д. Ю., Потапов А. Ю., Шихалиев Х. С., Вережников В. Н., 2015

Выход 85%, т.пл. 310 °С. Найдено, %: С 62,87; Н 3,80; N 28,52. C₁₈H₁₃N₇O. Вычислен, %: С 62,97; Н 3,82; N 28,56.

Синтез исходных диаминоимидазола **1** и 7-диметиламиновинил-6-карбоэтоксипиразолопиримидина **2** осуществлялся по известным методикам [2, 3].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее, для этил-7-[(Е)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов были изучены региоселективные и региоспецифичные взаимодействия с азотсодержащими нуклеофилами, которые приводили к образованию диазепиновых и пиримидиновых систем [4]. Целью данной работы стало изучение этого взаимодействия для 1,2-диаминоимидазола с использованием двух различных растворителей.

На основании литературных данных было сделано предположение, что при использовании диметилформаида должен образовываться шестичленный цикл, а в уксусной кислоте – девятичленный или восьмичленный, за счет СН-протона имидазольного цикла или аминогруппы во втором положении (схема 1).

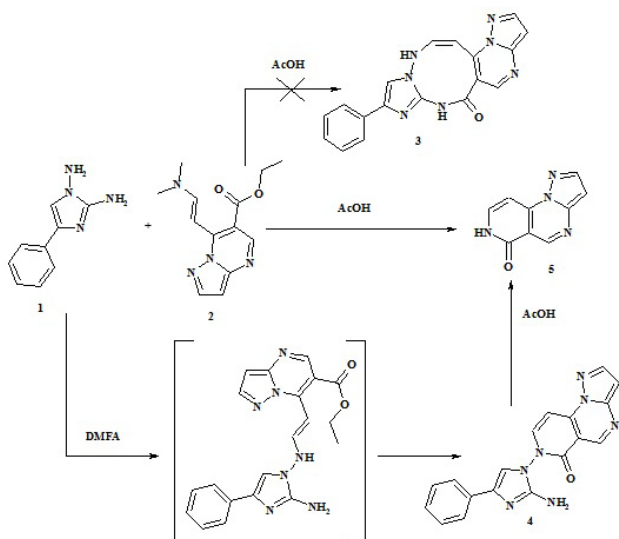


Схема 1. Взаимодействие 1,2-диаминоимидазола с 7-диметиламиновинил-6-карбоэтоксипиразолопиримидином.

В случае с использованием ДМФА было выделено соединение, в ходе анализа которого ему была присвоена структура **4**. В уксусной кислоте, вместо ожидаемого девятичленного цикла, мы получили, ранее описанный, пиридинопиримидинон **5** [3-5]. На основании этого было сделано предположение,

что связь N-N гидразиновго фрагмента при длительном нагревании в этом растворителе разрывается. Для подтверждения этой гипотезы, проводился встречный синтез: полученное соединение **4** кипятили в уксусной кислоте. Сравнение ЯМР ¹H спектров выделенного вещества и ранее полученной структуры **5**, доказывает выдвинутое предположение.

Строение 7-(2-амино-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6(7Н)-она доказано данными ЯМР¹H и масс спектроскопии. Данные ЯМР спектроскопии приведены в таблице № 1.

Анализ ЯМР¹H спектра продукта показал, что в нем сохраняются сигналы 2-аминогруппы и СН протона имидазольного цикла, а пропадают сигналы протонов 1-аминогруппы. В место них появляются характерные сигналы СН протонов пиразинового, пиридинового и пиримидинового циклов при δ≈7.82; 8.20, δ≈8.45, δ≈6.96; 9.09, соответственно.

Таблица 1.

Спектр ЯМР¹H соединений **4**

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д; J/Гц
4	5.99 (2H, д, J=8.5, NH ₂); 6.96 (H, д, J=4.3, СН-пирим.); 7.22-7.26 (2H, м, аром.); 7.34-7.40 (2H, м, аром.); 7.78-7.80 (H, м, аром.); 7.82 (2H, с, СН-имидаз.+ СН пираз.); 8.20 (H, д, J=7.6, СН-пираз.); 8.45 (H, д, J=2.2, СН-пирид.); 9.09 (H, с, СН-пирим.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что кипячение 1,2-диамино-4-фенилимидазола с этил-7-[(Е)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатом в ДМФА приводит к образованию 7-(2-амино-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6(7Н)-она. Проведение этой же реакции в уксусной кислоте проходит через стадию образования имидазолпиразолопиримидина, а затем, за счет разрыва связи N-N гидразиновго фрагмента, образуется ранее описанный пиразолопиридопиримидинон.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry / Ling Zhang [et al.] // Medicinal Research Reviews. – 2014. – V. 34. – P. 340-437.

2. Синтез производных 1,2-диаминоимдазола реакцией бензальдегидгуанилгидразона с α -галогеналкиларилкетонами / А.В. Иващенко [др.] // Химия гетероциклических соединений. — 1982. — № 2 — С. 236-241.

3. A new entry to pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidine derivatives / F. Bruni [et al.] // Heterocycles. — 1990. — V.31. — P. 1141.

4. Аннелирование пиримидинового цикла к

вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам. / Х.С. Шихалиев [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2009. — № 9. — С. 1934-1937.

5. Масс-спектрометрический анализ 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолинов / Х.С. Шихалиев [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2014. — Т. 14, Вып. 2. — С. 332-337.

Вандышев Дмитрий Юрьевич — аспирант кафедры органической химии, Воронежский Государственный Университет; тел.:(4732) 208433; e-mail: francy_2007@mail.ru

Vandyshv Dmitriy Yu. — PhD student organic chemistry department, Voronezh State University, tel. :(4732) 208433; e-mail: francy_2007@mail.ru

Потапов Андрей Юрьевич — старший научный сотрудник кафедры органической химии, Воронежский Государственный Университет; тел.:(4732) 208433; e-mail: pistones@mail.ru

Potapov Andrey Yu. — senior researcher, organic chemistry department, Voronezh State University, tel. :(4732) 208433; e-mail: pistones@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии; Воронежский Государственный Университет; тел.:(4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev Khidmet S. — Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Вережников Виктор Николаевич — д.х.н., профессор кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидов; Воронежский Государственный Университет; тел.:(4732) 208956; e-mail: shhml158@chem.vsu.ru

Verezhnikov Viktor N. — Dr. Sci., professor, polymers and colloids department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: shhml158@chem.vsu.ru