

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ
1-ФЕНИЛ-1H-ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИН-4-АМИНОВ

Е. А. Кошелева, Х. С. Шихалиев, Л. Ф. Пономарева

Воронежский Государственный Университет

Поступила в редакцию 08.04.16 г.

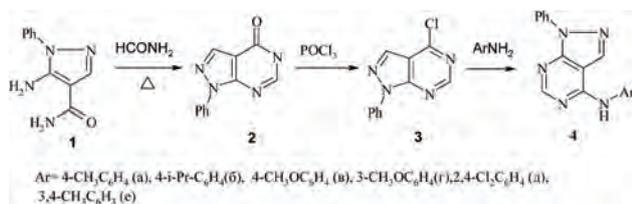
Аннотация. Разработан метод получения N-замещенных 1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-аминов 4, основанный на взаимодействии N'-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилформамида 5 с замещенными анилинами.

Ключевые слова: N,N-диметилформамидин, замещенные анилины, пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амины.

Abstract. The method of synthesis of N-substituted 1-phenyl-1-H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-amines 4 is developed as a result of reaction of N'-(4-cyano-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimethylformamide 5 with substituted anilines.

Keywords: N,N-dimethyl-formamidine, substituted anilines, pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-amines.

В литературе описано взаимодействие N-(2-циано-4-нитрофенил)N,N-диметилимидоформамида с замещенными анилинами, которое приводит к образованию 4-анилино-6-нитрохиназолинов [1]. N-замещенные 1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амины 4 могут быть получены в результате последовательных превращений из 5-амино-1-фенил-пиразоло-4-карбоксамиды 1. При нагревании амида 1 с формамидином образуется 1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он 2, на который далее действует оксихлорид фосфора. Полученный в результате 4-хлор-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин 3 в реакции с замещенными анилинами далее образует пиразолопиримидины 4 [2,3].



© Кошелева Е. А., Шихалиев Х. С., Пономарева Л. Ф., 2016

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляется методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254254, проявитель - пары йода. В качестве элюентов использовались индивидуальные растворители или их смеси в различных соотношениях: хлороформ, изопропиловый спирт, хлороформ - этилацетат (5:1). Спектры ЯМР –H1 сняты на приборе Bruker AM-300, внутренний стандарт - тетраметилсилан, растворитель - диметилсульфоксид. Масс-спектры записаны на приборе Agilent Technologies LCMS6230B (ХИ 200 эВ).

Исходный N'-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-N,N-диметил-формамидин 5 получали по описанному ранее методу [4].

Взаимодействие N'-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилформамида с замещенными анилинами (общая методика). Смесь 2 ммоль N'-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-N,N-диметил-формамида и 2 ммоль замещенного анилина растворяют в уксусной кислоте и нагревают в микроволновой печи (микроволно-

вой реактор Milestone MicroSYNTH Mod. АСТ36-Rev-01-03/06) в течение 10-15 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Полученные пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амины **4** представляют собой белые порошкообразные вещества. Физико-химические константы полученных веществ представлены в таблице 1, данные ЯМР-¹H – спектрального анализа – в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе разработан более удобный метод получения *N*-замещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-аминов **4**, основанный на взаимодействии *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина **5** [4] с замещенными ани-

линами. Данный способ включает меньше синтетических стадий, и реакция протекает с большими выходами, по сравнению с вышеизложенным многостадийным синтезом. Взаимодействие происходит при микроволновом иницировании реакции в среде уксусной кислоты. Предполагаемый каскадный маршрут реакции включает пять стадий. При атаке анилином диметиламиногруппы образуется интермедиат **6**, который за счет внутримолекулярной нуклеофильной атаки ариламиногруппы по нитрильной группе циклизуется до 1-фенил-3-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-иминов **7**. Далее происходит амидиновая перегруппировка или перегруппировка Димрота. Она представляет собой перегруппировку арила между эндо- и экзоциклическими атомами азота через интермедиаты **8** и **9** с образованием пира-

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений 4а-е

Соединение	Брутто-формула	Данные элементного анализа, % найд./выч.			M _r , найд./выч.	T _{пл} , °C	Выход, %
		C	N	H			
4а	C ₁₈ H ₁₅ N ₅	71.74/71.86	5.02/5.15	23.24/23.16	301/301	233-235	71
4б	C ₂₀ H ₁₉ N ₅	72.93/72.87	5.81/5.95	21.26/21.39	329/329	194-196	72
4в	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O	68.13/68.23	4.76/4.84	22.07/22.19	317/317	218-220	82
4г	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O	68.13/68.27	4.76/4.84	22.07/22.35	317/317	202-205	83
4д	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₅	57.32/57.45	3.11/3.36	19.66/19.84	356/356	249-251	78
4е	C ₁₉ H ₁₇ N ₅	72.36/72.78	5.43/5.57	22.21/22.39	315/315	215-218	79

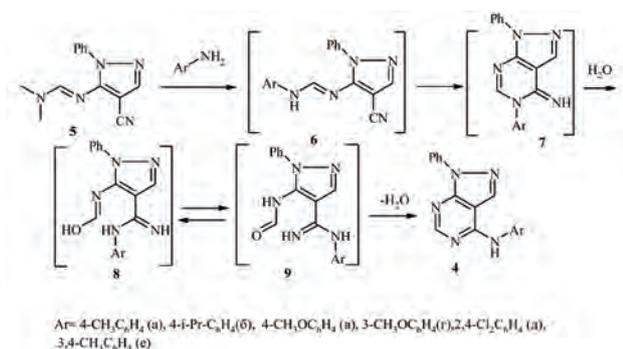
Таблица 2

Спектры ЯМР-¹H соединений 4а-е

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д.
(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)- <i>p</i> -толил-амин 4а	2,32 (с, 3H, Ar-CH ₃); 7,21-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,15 (с, 1H, СН-пиримид.)
(4-изопропил-фенил)-(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-амин 4б	1,21 (с, 6H, 2 Ar-CH ₃); 2,89 (м, 1H, СН-алиф.); 7,23-8,20 (м, 9H, аром.); 8,49 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,12 (с, 1H, СН-пиримид.)
(4-метокси-фенил)-(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-амин 4в	3,78 (с, 3H, Ar-OCH ₃); 7,01-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,45 (с, 1H, СН-пираз.); 10,12 (с, 1H, СН-пиримид.)
(3-метокси-фенил)-(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-амин 4г	3,80 (с, 3H, Ar-OCH ₃); 6,72-8,20 (м, 9H, аром.); 8,55 (уш.с, 1H, NH); 8,55 (с, 1H, СН-пираз.); 10,19 (с, 1H, СН-пиримид.)
(2,4-дихлор-фенил)-(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-амин 4д	7,32-8,18 (м, 8H, аром.); 8,35 (уш.с, 1H, NH); 8,40 (с, 1H, СН-пираз.); 10,20 (с, 1H, СН-пиримид.)
(3,4-диметил-фенил)-(1-фенил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-амин 4е	2,21;2,25 (2с, 3H, Ar-CH ₃); 7,15-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,11 (с, 1H, СН-пиримид.)

золопиримидинов **4**. Такая перегруппировка описана для исходного *N*-(2-циано-4-нитрофенил) *N,N*-диметилимидоформамида, переходящего в 4-анилино-6-нитрохиазолины [1].

Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в диметилформамиде, плохо растворимые в спиртах, хлороформе, ацетоне. Структура полученных соединений подтверждена методом ЯМР¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР¹H соединений **4a-e**, наряду с мультиплетными сигналами ароматических протонов в области 6,7-8,2 м.д., наблюдаются сигналы: NH-протонов ариламиногруппы в виде уширенных синглетов в области 8,35-8,55 м.д.; CH-протонов пиразольного и пиримидинового циклов в виде синглетов в областях 8,40-8,55 м.д. и 10,12-10,20 м.д., соответственно. В масс-спектрах этих соединений во всех случаях наблюдаются пики соответствующих молекулярных ионов.



Воронежский государственный университет
Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий
кафедрой органической химии
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru
Тел.: (4732) 208-433

Кошелева Е. А., аспирантка кафедры органической химии
E-mail: evgenia.voznyuk@yandex.ru
Тел.: (473) 2208433

Пономарева Л. Ф., к.х.н., ассистент кафедры органической химии
Тел.: (473) 2208433.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработан новый более удобный метод получения *N*-замещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-аминов **4**, основанный на взаимодействии *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **5** с замещенными анилинами при микроволновом иницировании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foucourt A. Microwave-accelerated Dimroth rearrangement for the synthesis of 4-anilino-6-nitroquinazolines. Application to an efficient synthesis of a microtubule destabilizing agent / A. Foucourt, C. Dubouilh-Benard, E. Chosson // J. Tetrahedron. — 2010. — Vol. 66, — №25. — P. 4495 – 4502.
2. Davoodnia A. Synthesis of pyrazolo [4,3-*e*] [1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyrimidines / A. Davoodniaa, R. Zhiania, N. Tavakoli-Hoseini // J. Monatsh. Chem. — 2008. — Vol. 139, №11. — P. 1405 – 1407.
3. Devarakonda M. Synthesis of novel 2-alkyl-4-substituted-amino-pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidines as new leads for anti-bacterial and anti-cancer activity / M. Devarakonda // Med. Chem. Res. — 2013. — Vol. 22. — P. 1090-1101.
4. Bulychev Yu. N. Reaction of 4-cyano-5-aminopyrazole and 3, 4-dicyano-5-aminopyrazole with dimethylformamide diethylacetal / Yu. N. Bulychev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1984. — Vol. 20, № 2. — P. 215-221.

Voronezh State University
Shikhaliev Kh. S., PhD (Chemistry), Full
Professor, Head of organic chemistry department
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru
Ph.: (4732) 208-433

Kosheleva E. A., Post-graduate student, dept. of
organic chemistry
E-mail: evgenia.voznyuk@yandex.ru
Ph.: (473) 2208433

Ponomareva L.F., PhD, Assistant Professor, dept.
of organic chemistry
Ph.: (473) 2208433