

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.

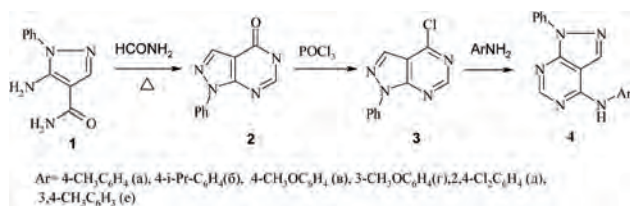
**Аннотация.** Разработан метод получения N-замещенных 1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-аминов 4, основанный на взаимодействии N'-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилформамида 5 с замещенными анилинами.

**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-<sup>1</sup>H – 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 <sub>r</sub> , найд./выч. | T <sub>пл</sub> , °C | Выход, % |
|------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|-------------|-----------------------------|----------------------|----------|
|            |                                                                | C                                        | N         | H           |                             |                      |          |
| 4а         | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>                 | 71.74/71.86                              | 5.02/5.15 | 23.24/23.16 | 301/301                     | 233-235              | 71       |
| 4б         | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>                 | 72.93/72.87                              | 5.81/5.95 | 21.26/21.39 | 329/329                     | 194-196              | 72       |
| 4в         | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O               | 68.13/68.23                              | 4.76/4.84 | 22.07/22.19 | 317/317                     | 218-220              | 82       |
| 4г         | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O               | 68.13/68.27                              | 4.76/4.84 | 22.07/22.35 | 317/317                     | 202-205              | 83       |
| 4д         | C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> | 57.32/57.45                              | 3.11/3.36 | 19.66/19.84 | 356/356                     | 249-251              | 78       |
| 4е         | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>                 | 72.36/72.78                              | 5.43/5.57 | 22.21/22.39 | 315/315                     | 215-218              | 79       |

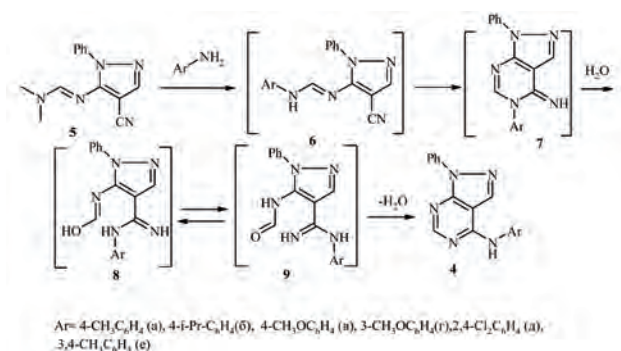
Таблица 2

Спектры ЯМР-<sup>1</sup>H 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 <b>4а</b>    | 2,32 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ); 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 <b>4б</b> | 1,21 (с, 6H, 2 Ar-CH <sub>3</sub> ); 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 <b>4в</b>   | 3,78 (с, 3H, Ar-OCH <sub>3</sub> ); 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 <b>4г</b>   | 3,80 (с, 3H, Ar-OCH <sub>3</sub> ); 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 <b>4д</b>  | 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 <b>4е</b> | 2,21;2,25 (2с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ); 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 ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H 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