

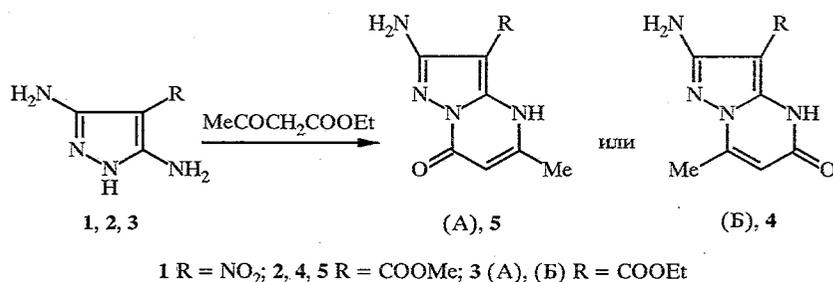
В. А. Макаров, Н. П. Соловьева, В. В. Чернышев^а,
Э. Соннефелд^б, В. Г. Граник

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ
3,5-ДИАМИНО-4-МЕТОКСИКАРБОНИЛПИРАЗОЛА
С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ — СИНТЕЗ
ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА

Методом РСА показано, что конденсация 3,5-диамино-4-метоксикарбонилпиразола с ацетоуксусным эфиром протекает с образованием производных 7-оксо- (а не 5-оксо-, как предполагалось ранее) пиразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Ключевые слова: метоксикарбонилпиразол, ацетоуксусный эфир, пиразолопиримидин, рентгеноструктурный анализ.

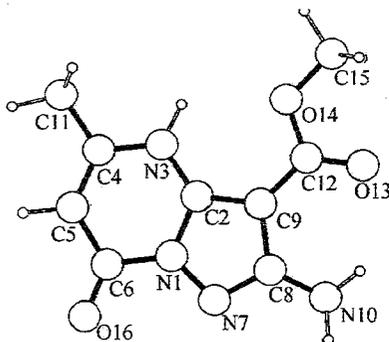
Реакции 3,5-диамино-4-нитропиразола (1) с β -дикарбонильными соединениями были исследованы ранее [1—3]. Предметом настоящей работы явилось изучение взаимодействия 3,5-диамино-4-метоксикарбонилпиразола (2) [4] с ацетоуксусным эфиром. Сведения [5] о том, что соответствующее 4-этоксикарбонильное производное 3 реагирует с ацетоуксусным эфиром с образованием не 7-оксопиразолопиримидина (А), а соответствующего 5-оксопроизводного (Б), противоречат результатам, полученным нами на основе нитропиразола 1, и, соответственно, схемам, предложенным для такого рода циклизаций [1].



Вследствие этого мы решили убедиться в достоверности литературных данных и рассмотреть вопрос о том, действительно ли замена нитрозаместителя в положении 4 пиразольного цикла на карбалкокси группу может изменить направление процессов конденсации и циклизации. На первом этапе работы была изучена реакция 3,5-диамино-4-метоксикарбонилпиразола (2) с ацетоуксусным эфиром в метаноле в присутствии метилата натрия. В этом случае процесс протекает практически однозначно и с выходом 90% удается выделить вещество, структура которого могла бы соответствовать строению 5- (4) или 7-оксопроизводного (5). При этом, как указывалось [5], следовало предпочесть структуру соединения 4. Для однозначного выбора между структурами 4 и 5 был проведен эксперимент по изотопному замещению (замена NH на ND) в спектрах ЯМР ¹³C.

К анализируемому раствору исследуемого соединения добавляли 2 капли смеси D₂O + H₂O (дист.), после чего образец тщательным образом перемешивали и исследовали его спектр ЯМР ¹³C. Действительно, для атома углерода C(3) (157,1 м. д.) имеет место изотопный сдвиг на 0,04 м. д. в сильное поле за счет замены протонов в группе NH₂ на D. В то же время,

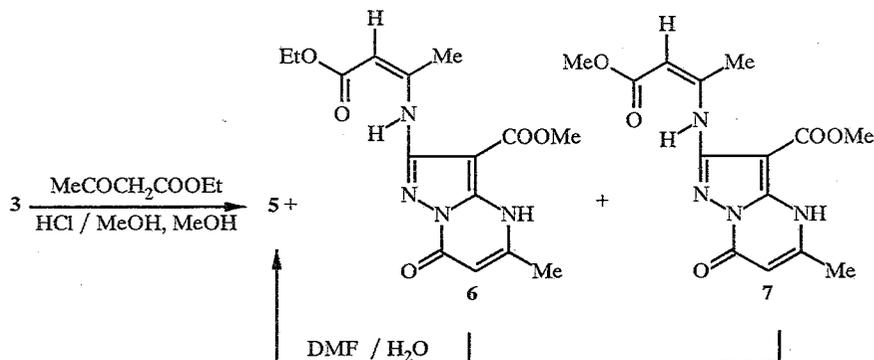
аналогичный сдвиг на других атомах углерода в исследуемом образце не был зафиксирован, что, очевидно, связано с заметной подвижностью протона NH пиримидинового цикла и нечувствительностью вследствие этого соседних атомов углерода к замене протона на дейтерий. Никакой другой информации из спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , позволяющей отнести структуру исследуемого соединения к одному из двух вариантов, получить не удалось. Поэтому для получения точных сведений в настоящей работе использован рентгеноструктурный анализ (рисунок).



Нумерация атомов и структура соединения 5

Результаты рентгеноструктурного анализа свидетельствуют, что, как и в случае нитропроизводного [1], реакция протекает в направлении образования 7-оксобицикла 5, а анализ реакционных смесей методом спектроскопии ЯМР ^1H показывает, что никаких соединений, связанных с направлением процесса трансформации 1 в 4, в этих условиях не образуется.

Для выяснения зависимости направления протекающих процессов от условий реакции изучено взаимодействие соединения 3 с ацетоуксусным эфиром в присутствии кислоты и при нагревании без катализатора (последние условия полностью соответствовали изученным в работе [5]).



В ходе реакции пиразола с ацетоуксусным эфиром в метаноле в присутствии соляной кислоты была получена смесь, все компоненты которой идентифицированы методом спектроскопии ЯМР ^1H . Одним из продуктов этой смеси является соединение 5. Два других соединения — пиразолиленамины 6 и 7 (в соотношении 5 — (6 + 7) 1 : 4) характеризуются следующими сигналами спектров ЯМР ^1H (DMCO-D_6): 1,22 (3H, т, OCH_2CH_3 , 6); 2,31 (6H, с, CH_3 , 6 + 7); 2,46 и 2,48 (два по 3H, с, $^4J = 0,8$ Гц, $\alpha\text{-CH}_3$, 6 + 7); 3,63 и 3,88 (два по 3H, с, COOCH_3 , 6 + 7); 3,88 (3H, с, COOCH_3 , 7); 4,12 (2H, к, OCH_2CH_3 , 6); 4,87 и 4,89 (два по 1H, с, $^4J = 0,8$ Гц, $\beta\text{-H}$, 6 + 7); 5,80 (2H, с,

Длины связей (Å) в структуре соединения 5

Связь	<i>d</i>	Связь	<i>d</i>
N(1)—C(2)	1,421(3)	C(6)—O(16)	1,250(0)
N(1)—C(6)	1,452(7)	N(7)—C(8)	1,318(7)
N(1)—N(7)	1,366(4)	C(8)—C(9)	1,506(3)
C(2)—N(3)	1,393(4)	C(8)—N(10)	1,334(1)
C(2)—C(9)	1,383(3)	C(9)—C(12)	1,411(3)
N(3)—C(4)	1,383(7)	C(12)—O(13)	1,247(2)
C(4)—C(5)	1,392(9)	C(12)—O(14)	1,371(8)
C(4)—C(11)	1,492(8)	O(14)—C(15)	1,438(6)
C(5)—C(6)	1,430(2)		

=CH, 6 + 7); 11,37 и 11,38 (два по 1H, с, NH, 6 + 7); 11,40 м. д. (2H, уш. с, NH, 6 + 7). В качестве минорных компонентов в смеси присутствуют ацетоуксусный эфир и метиловый эфир ацетоуксусной кислоты. При нагревании до 100 °С, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, происходит увеличение содержания бицикла 5 за счет гидролиза енаминовых фрагментов в соединениях 6 и 7 вплоть до полного превращения в соединение 5.

Реакция соединения 3 с ацетоуксусным эфиром при 160 °С без растворителя приводит к смеси соединений 5 и 6 в соотношении 15 : 85. При перекристаллизации этой смеси из ДМФА, содержащего воду, образуется практически чистый бицикл 5. Этим, по-видимому, обусловлено, что авторы работы не заметили образование енамина 6, поскольку не исследовали состав реакционной смеси, а кристаллизовали ее из ДМФА. При этом, вероятно, происходил гидролиз енамина и было выделено единственное вещество, не содержащее енаминового фрагмента.

Для проверки указанного предположения смесь соединений 5 + 6, выделенную из реакционной массы, кристаллизовали из специально обезвоженного ДМФА, в результате чего было выделено и охарактеризовано чистое соединение 6.

Таким образом, в соответствии с рассмотренным процессом пиримидиновой циклизации на основе взаимодействия 3,5-диамино-4-нитропиразола с ацетоуксусным эфиром [1—3] ее доминирующим направлением является образование 7-оксопиразоло [1,5-*a*]пиримидинов.

Таблица 2

Валентные углы (град.) в структуре соединения 5

Угол	ω	Угол	ω
C(6)—N(1)—N(7)	128,52	N(1)—C(6)—O(16)	117,60
C(2)—N(1)—N(7)	110,73	N(1)—N(7)—C(8)	108,35
C(2)—N(1)—C(6)	120,61	N(7)—C(8)—N(10)	126,71
N(1)—C(2)—C(9)	106,91	N(7)—C(8)—C(9)	109,38
N(1)—C(2)—N(3)	120,95	C(9)—C(8)—N(10)	123,85
N(3)—C(2)—C(9)	132,14	C(2)—C(9)—C(8)	104,55
C(2)—N(3)—C(4)	120,17	C(8)—C(9)—C(12)	124,59
N(3)—C(4)—C(11)	118,38	C(2)—C(9)—C(12)	130,84
N(3)—C(4)—C(5)	119,45	C(9)—C(12)—O(14)	113,65
C(5)—C(4)—C(11)	121,05	C(9)—C(12)—O(13)	127,79
C(4)—C(5)—C(6)	124,22	O(13)—C(12)—O(14)	118,54
N(1)—C(6)—C(5)	114,32	C(12)—O(14)—C(15)	114,87
C(5)—C(6)—O(16)	128,04		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Oxford Unity-400, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan SSQ-700 с вводом вещества непосредственно в ионный источник. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Fluka TLC-Cards Silicagel 60778.

Рентгеноструктурные исследования. Рентгеновские дифракционные измерения проводили в камере Гинье (CuK α 1 излучение, изогнутый Ge монокроматор). Образец готовили по специальной методике для нивелирования текстурных эффектов. Спектр регистрировали на фотопленке, с которой он затем считывался фотоденситометром с шагом 0,01°. Параметры моноклинной элементарной ячейки установлены программой индирования ГТО [8]. Пространственная группа P2 $_1$ /a установлена по правилам погасания. Кристаллическая структура определена методом, предложенным в работе [7], и уточнена методом Ритвельда по программе MR1A [9]. Длины связей и валентные углы приведены в табл. 1 и 2.

2-Амино-3-метоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-7 (5). К суспензии 1,0 г (6,4 ммоль) 3,5-диамино-4-метоксикарбонилпиразола (2) в 30 мл метанола добавляют раствор 0,34 г (6,4 ммоль) метилата натрия в 5 мл метанола. К образовавшемуся раствору добавляют 3 мл (23 ммоль) этилового эфира уксусной кислоты. Реакционную массу кипятят 1 ч, охлаждают, нейтрализуют 10% водной соляной кислотой и отфильтровывают 1,3 г (92%) белого хлопьевидного осадка. Т.пл. >270 °С (с разл., из ДМФА). М $^+$ 222. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d $_6$): 2,32 (3H, с, CH $_3$); 3,78 (3H, с, OCH $_3$); 5,70 (1H, с, $^4J=0,8$ Гц, 6-H) и 5,94 м. д. (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d $_6$): 19,2 (CH $_3$); 51,2 (OCH $_3$); 83,8 (C $_{(4)}$); 100,0 (C $_{(6)}$); 143,6 (C $_{(5)}$); 149,8 (C $_{(7)}$); 154,9 (C $_{(9)}$); 157,1 (C $_{(3)}$) и 163,5 м. д. (COOCH $_3$). Найдено, %: C 48,43; H 4,34; N 24,97. C $_9$ H $_{10}$ N $_4$ O $_3$. Вычислено, %: C 48,65; H 4,54; N 25,21.

2-Амино-3-метоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-7 (5). Смесь 1,6 г (10 ммоль) пиразола 2 и 1,3 мл (10 ммоль) этилового эфира уксусной кислоты нагревают 8 ч при 160 °С. Реакционную массу охлаждают, обрабатывают холодным этанолом и полученное твердое белое вещество перекристаллизовывают из сухого ДМФА. Выход 2,4 г (66%). М $^+$ 334. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d $_6$): 1,22 (3H, т, OCH $_2$ CH $_3$); 2,31 (3H, с, CH $_3$); 2,46 (3H, с, $^4J=0,8$ Гц, α -CH $_3$); 3,88 (3H, с, COOCH $_3$); 4,12 (2H, к, OCH $_2$ CH $_3$); 4,87 (1H, с, $^4J=0,8$ Гц, β -H); 5,80 (1H, с, =CH); 11,37 (1H, с, NH) и 11,40 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 54,01; H 5,62; N 16,67. C $_{15}$ H $_{18}$ N $_4$ O $_5$. Вычислено, %: C 53,89; H 5,43; N 16,76.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и технологии Германии (грант «Transform» 01KX9812).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Макаров, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *ХГС*, № 5, 619 (1997).
2. В. А. Макаров, О. С. Анисимова, В. Г. Граник, *ХГС*, № 3, 329 (1997).
3. В. А. Макаров, В. А. Тафеенко, В. Г. Граник, *ХГС*, № 12, 1676 (1998).
4. Y. Kurasawa, H. S. Kim, A. Takada, Y. Okamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 2203 (1990).
5. E. M. Kandeel, V. B. Baghos, I. S. Mohareb, M. H. Elnagdi, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 316, 713 (1983).
6. V. V. Chernyshev, A. V. Yatsenko, V. A. Tafeenko, S. G. Zhukov, L. A. Aslanov, E. J. Sonneveld, H. Schenk, V. A. Makarov, V. G. Granik, V. A. Trounov, A. I. Kurbakov, *Z. Kristallogr.*, 213, 477 (1998).
7. V. V. Chernyshev, H. Schenk, *Z. Kristallogr.*, 213, 1 (1998).
8. J. W. Visser, *J. Appl. Cryst.*, N 2, 89 (1969).
9. V. B. Zlokazov, V. V. Chernyshev, *J. Appl. Cryst.*, 25, 447 (1992).

Государственный научный центр
Российской Федерации «НИОПИК»
(ГНЦ РФ «НИОПИК»), Москва 103787
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 17.11.98

^aМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

^bLaboratorium voor Kristallografie, Universiteit
van Amsterdam, Nieuwe Achtergracht, 166 1018 WV,
Amsterdam, Netherlands