

В. Н. Брицун

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ N-АРИЛ-3-ОКСОБУТАНТИОАМИДОВ
С 5-АМИНО-3-R-4-R¹-ПИРАЗОЛАМИ

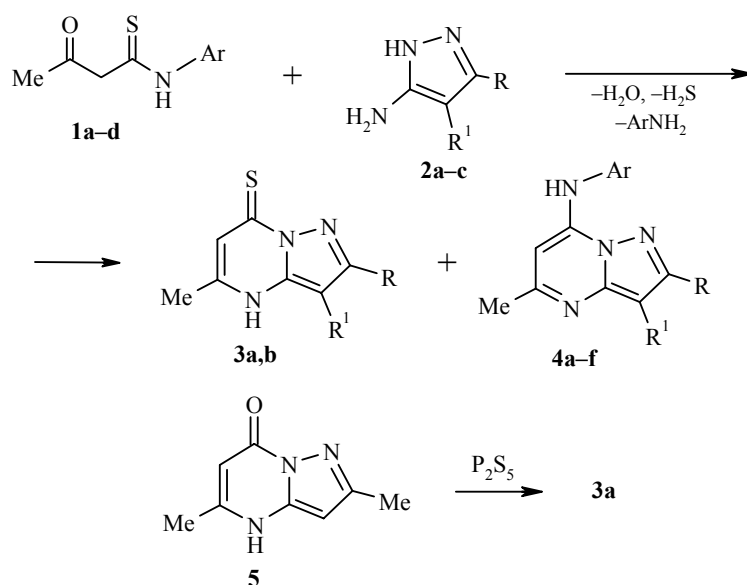
Продуктами циклоконденсации N-арил-3-оксобутантиоамидов с 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолами являются производные 4-(ариламино)-2-метил-7-R-8-R¹-пиразоло[1,5-*a*]пиримидина и пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тиона, соотношение которых зависит от нуклеофильности исходных 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолов и присутствия протонодонорного растворителя.

Ключевые слова: 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолы, N-арил-3-оксобутантиоамиды, 4-(ариламино)-2-метил-7-R-8-R¹-пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, 2,7-диметил-1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тион, 2-метил-1,4-дигидропиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тион, 2-метил-4-(фениламино)пиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин, гетероциклизация, [3+3]-циклоконденсация.

Недавно нами было показано, что N-арил-3-оксобутантиоамиды взаимодействуют с такими 2-аминоазами (азинами), как 3-амино-5-R-1,2,4-триазолы [1], 2-амино-5-R-пиридины [2], 2-амино-4-R-5-R¹-тиазолы [3] и 5-аминотетразол [4] по схеме [3+3]-циклоконденсации с образованием двух групп соединений – производных пиримидин-4-тиона и 4-(арил-амино)пиримидина, соотношение которых зависит от основности гетероциклического 1,3-динуклеофила и кислотности растворителя [1–4].

Целью данной работы является продолжение исследований [1–4] и изучение региоселективности циклизации N-арил-3-оксобутантиоамидов **1a–d** с такими 1,3-динуклеофилами, как 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолы – 5-амино-3-метилпиразол (**2a**), 5-амино-4-цианпиразол (**2b**) и 3-амино-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (**2c**) – в протонодонорном растворителе и без него. Такой подход обоснован необходимостью дополнения и обобщения результатов предыдущих работ [1–4], в особенности – выяснения влияния нуклеофильности 2-аминоаза и кислотности растворителя на региоселективность процесса.

Так как [3+3]-циклоконденсация может осуществляться по трем реакционным центрам N-арил-3-оксобутантиоамидов **1a–d** и по двум – 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолов **2a–c**, то продуктами реакции могут быть четыре группы соединений – 2(4)-метил-7-R-8-R¹-1,4(1,2)-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(2)-тионы и 4(2)-ариламино-2(4)-метил-7-R-8-R¹-пиразоло[1,5-*a*]пиримидины.



1a, 4a,b,f Ar = Ph; **1b, 4c** Ar = 4-MeOC₆H₄; **1c, 4d** Ar = 3-CF₃C₆H₄; **1d, 4e** Ar = 4-O₂NC₆H₄;
2a–4a R = Me, R¹ = H; **2b, 4b–e** R = H, R¹ = CN; **2c, 3b, 4f** R + R¹ = N=CH–CH=CH

Было установлено, что в результате протекания реакции образуются две группы соединений – производные пиридинтиона **3a,b** и 4-(арил-амино)пирозоло[1,5-*a*]пиридина **4a–f**. Строение дигидропирозоло[1,5-*a*]пиридинтионов **3a,b** подтверждено тионированием 2,7-диметил-1,4-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиридин-4-она **5** (структура которого доказана с помощью РСА [5]) в 2,7-диметил-1,4-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиридин-4-тион (**3a**). Так как 5-амино-3-*R*-4-*R*¹-пиразолы изоэлектронны 3-амино-5-*R*-1,2,4-триазолам и характеризуются примерно такой же основностью (для R = R¹ = H рKa, соответственно, 4.11 и 4.17 [6]), то на основании РСА продуктов взаимодействия последних с *N*-арил-3-оксобутантиоамидами [1] можно полагать, что соединения **4a–f** являются 4-ариламино-2-метил-7-*R*-8-*R*¹-пирозоло[1,5-*a*]пиридинами (табл. 1–3).

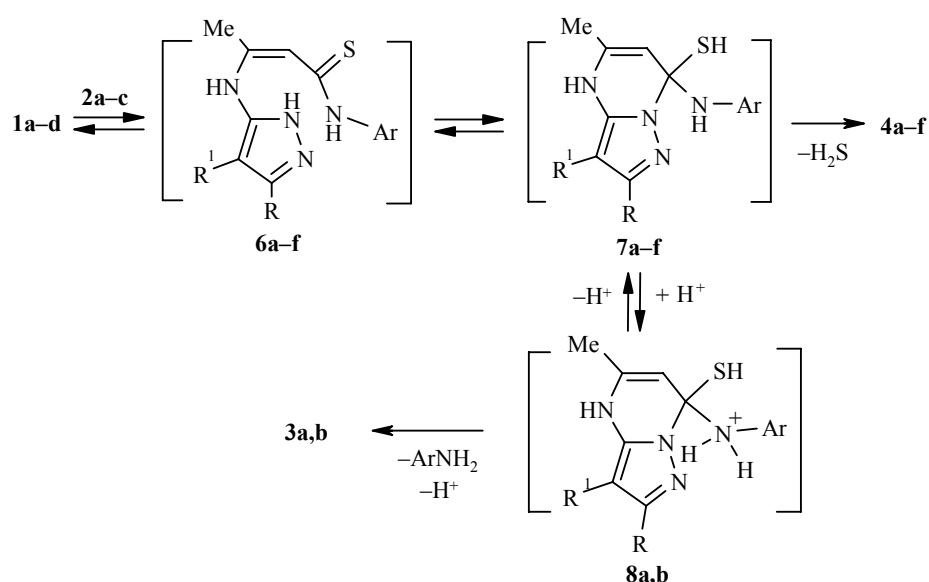
Характеристическими сигналами продуктов **3a,b** и **4a–f** в спектрах ЯМР ¹H являются синглеты 2-CH₃, Н-3 и групп NH (соответственно 2.30–2.46, 6.56–7.29, 13.06–13.10 и 2.40–2.57, 6.16–6.86, 10.16–10.84 м. д.).

Из табл. 2 следует, что выход и соотношение соединений **3a,b** и **4a–f** зависят как от наличия протонирующего растворителя, так и от нуклеофильности 5-амино-3-*R*-4-*R*¹-пиразолов **2a–c**. Аминопиразолы **2a–c** в порядке увеличения нуклеофильности их экзо- и эндоциклических амино-групп располагаются следующим образом: **2a** > **2c** > **2b**.

При проведении реакции без протонирующего растворителя взаимодействие исходных **1a–d** с аминопиразолами **2a–c** осуществляется избирательно во всех случаях (опыты 1–6), а его продуктами являются 4-арил-амино-2-метил-7-*R*-8-*R*¹-пирозоло[1,5-*a*]пиридины **4a–e** и 2-метил-4-(фениламино)пиридо[2',3':3,4]пирозоло[1,5-*a*]пиридин (**4f**).

Величина нуклеофильности экзо- и эндоциклических аминогрупп аминопиразолов **2a–c** влияет на региоселективность протекания циклоконденсации в уксусной кислоте. В случае 5-амино-4-цианопиразола (**2b**), который является самым слабым основанием, региоселективность процесса одинакова как в присутствии протондонорного растворителя, так и без него (опыты 2–5). Этот факт свидетельствует о том, что исходный аминопиразол **2b** и интермедиаты реакции не протонируются уксусной кислотой. В случае же более основных аминопиразолов **2a,c** региоселективность процесса в AcOH меняется по сравнению с избирательностью реакции, осуществляющейся без AcOH: дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тион **3a** является единственным продуктом конденсации исходных реагентов **1a** и **2a**, а 2-метил-1,4-дигидропиридо2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тион (**3b**) – доминирующим продуктом взаимодействия исходных **1a** и **2c**.

Есть основания полагать [7, 8], что тиоамиды **1a–d**, реагируя с аминопиразолами **2a–c**, вначале образуют енаминотиоамиды **6a–f**, которые обратимо превращаются в тетраэдрические интермедиаты **7a–f** [9]:



6a,b,f, 7a,b,f, 8a,b Ar = Ph; **6c, 7c** Ar = 4-MeOC₆H₄; **6d, 7d** Ar = 3-CF₃C₆H₄;
6e, 7e Ar = 4-O₂NC₆H₄; **6a–8a** R = Me; **6b–e, 7b–e** R = H; **6a–8a** R¹ = H;
6b–e, 7b–e R¹ = CN; **6f, 7f, 8b** R + R¹ = N=CH–CH=CH

Так как разрыв связи C–S осуществляется легче, чем связи C–N (энергии образования, соответственно, 272 и 285 кДж/моль) [10], то при нагревании в интермедиате **7a–f** происходит элиминирование сероводорода и образование 4-ариламинопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4a–f**. В случае же протекания реакции в AcOH возможно протонирование **7a,f** по

экзоциклическому N-атому и отщепление ариламина от промежуточного

продукта **8a,b**, вследствие чего получают 1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидинтионы **3a,b**.

Следует отметить, что 2-*R*-1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-тионы (*R* = H, Ph), синтезированные из соответствующих 2-*R*-4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и тиомочевины, проявили высокую активность против *Schistosoma mansoni*, тогда как подобные им по строению 2-*R*-1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-оны антигельминтного действия не показали [11].

Неселективное протекание циклоконденсации тиамида **1a** с аминопиразолом **2c** в кислой среде, вероятно, объясняется тем, что одновременно реализуются два пути реакции, из которых один (превращение **7f** через **8b** в **3b**) является доминирующим.

Таким образом, продуктами реакции *N*-арил-3-оксобутантиоамидов **1a-d** с 5-амино-3-*R*-4-*R*¹-пиразолами **2a-c** без протонодонорного растворителя являются только 4-ариламино-2-метил-7-*R*-8-*R*¹-пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **4a-f**, тогда как при проведении циклоконденсации **1a** с пиразолами **2a,c** в AcOH образуются предпочтительно 1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-4-тионы **3a,b**.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*
		C	H	N	
3a	C ₈ H ₉ N ₃ S	<u>53.47</u>	<u>5.29</u>	<u>23.31</u>	304–306
		53.61	5.06	23.44	
3b	C ₁₀ H ₈ N ₄ S	<u>55.79</u>	<u>3.55</u>	<u>26.07</u>	341–345
		55.54	3.73	25.91	
4a	C ₁₄ H ₁₄ N ₄	<u>70.42</u>	<u>6.06</u>	<u>23.72</u>	145–147
		70.57	5.92	23.51	
4b	C ₁₄ H ₁₁ N ₅	<u>67.39</u>	<u>4.38</u>	<u>27.93</u>	180–182
		67.46	4.45	28.09	
4c	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O	<u>64.42</u>	<u>4.76</u>	<u>24.82</u>	161–163
		64.51	4.69	25.07	
4d	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₅	<u>56.86</u>	<u>2.89</u>	<u>21.90</u>	157–159
		56.79	3.18	22.07	
4e	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>56.96</u>	<u>3.27</u>	<u>28.81</u>	315–317
		57.14	3.43	28.56	
4f	C ₁₆ H ₁₃ N ₅	<u>69.53</u>	<u>4.55</u>	<u>25.30</u>	207–210
		69.80	4.76	25.44	

* Соединения **3a,b**, **4e** перекристаллизованы из ДМСО, **4a,c,d** – из этанола, **4b,f** – из нитрометана.

**Выходы продуктов реакции N-арил-3-оксобутантиоамидов 1a–d
с 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолами 2a–с**

№ опыта	Исходные реагенты	Продукты реакции	Выход соединений 4a–f (3a,b), %	
			AcOH	Без растворителя
1	1a, 2a	4a (3a)	0 (66)	62
2	1a, 2b	4b	61	59
3	1b, 2b	4c	49	47
4	1c, 2b	4d	54	58
5	1d, 2b	4e	55	51
6	1a, 2c	4f (3b)	13 (47)	63

Спектры ЯМР ¹H соединений 3a,b и 4a–f

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
3a	2.30 (3H, с, 7-CH ₃); 2.35 (3H, с, 2-CH ₃); 6.11 (1H, с, H-8); 6.56 (1H, с, H-3); 13.06 (1H, уш. с, H-1)
3b	2.46 (3H, с, 2-CH ₃); 7.29 (2H, м, H-3,9); 8.78 (1H, д, J = 5.4, H-10); 8.88 (1H, д, J = 8.1, H-8); 13.10 (1H, уш. с, H-1)
4a	2.33 (3H, с, 7-CH ₃); 2.44 (3H, с, 2-CH ₃); 6.12 (1H, с, H-8); 6.14 (1H, с, H-3); 7.24 (1H, м, C ₆ H ₅); 7.43 (4H, м, C ₆ H ₅); 9.64 (1H, с, NH)
4b	2.43 (3H, с, 2-CH ₃); 6.37 (1H, с, H-3); 7.31 (1H, м, C ₆ H ₅); 7.46 (4H, м, C ₆ H ₅); 8.64 (1H, с, H-7), 10.35 (1H, с, NH)
4c	2.40 (3H, с, 2-CH ₃); 3.80 (3H, с, CH ₃ O); 6.16 (1H, с, H-3); 7.03 (1H, д, J = 9.0, 4-C ₆ H ₄); 7.32 (1H, д, J = 9.0, 4-C ₆ H ₄); 8.62 (1H, с, H-7), 10.16 (1H, с, NH)
4d	2.46 (3H, с, 2-CH ₃); 6.49 (1H, с, H-3); 7.62 (1H, м, 3-CF ₃ C ₆ H ₄); 7.71 (1H, м, 3-CF ₃ C ₆ H ₄); 7.79 (2H, м, 3-CF ₃ C ₆ H ₄); 8.67 (1H, с, H-7), 10.54 (1H, с, NH)
4e	2.50 (3H, с, 2-CH ₃); 6.86 (1H, с, H-3); 7.75 (1H, д, J = 8.9, 4-C ₆ H ₄); 8.31 (1H, д, J = 8.9, 4-C ₆ H ₄); 8.76 (1H, с, H-7), 10.84 (1H, с, NH)
4f	2.57 (3H, с, 2-CH ₃); 6.77 (1H, с, H-3); 7.22 (1H, м, H-9); 7.32 (1H, м, C ₆ H ₅); 7.53 (4H, м, C ₆ H ₅); 8.64 (1H, д, J = 8.1, H-10); 8.82 (1H, д, J = 4.9, H-8), 10.41 (1H, с, NH)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. 2,7-Диметил-1,4-дигидропиразоло[1,5-a]-пиримидин-4-он **5** синтезирован по методике [5].

Взаимодействие N-арил-3-оксобутантиоамидов 1a–d с 5-амино-3-R-4-R¹-пиразолами 2a–с. А. Раствор 2 ммоль N-арил-3-оксобутантиоамида **1a–d** и 2 ммоль 5-амино-3-R-4-R¹-пиразола **2a–с** в 5 мл AcOH нагревают 6 ч при 100–110 °С, охлаждают и отфильтровывают 2,7-диметил-1,4-дигидропиразоло[1,5-a]-пиримидин-4-тион **3a** (2-метил-1,4-дигидропиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиримидин-4-тион **3b**).

Фильтрат упаривают, затирают с 3 мл диэтилового эфира и отфильтровывают

4-(ариламино)-2-метил-7-R-8-R¹-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **4a–e** (2-метил-4-фенил-аминопиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **4f**).

Б. Смесь мелко растертых 2 ммоль N-арил-3-оксобутантиоамида **1a–d** и 2 ммоль 5-амино-3-R-4-R¹-пиразола **2a–c** нагревают в течение 0.5 ч при 100–110 °С, охлаждают и обрабатывают 3 мл кипящего 2-пропанола. Суспензию охлаждают и отфильтровывают осадок соединения **4a–e** (смесь соединений **3b** и **4f**). Соотношение продуктов **3b** и **4f** измеряют с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Разделение соединений **3b** и **4f** осуществляют обработкой смеси 10% водным раствором КОН, после чего отфильтровывают нерастворившийся пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **4f**, щелочной раствор подкисляют АсОН и отфильтровывают тион **3b**.

Тионирование 2,7-диметил-1,4-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-она (5). Раствор 1.63 г (10 ммоль) пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-она **5** и 2.22 г (10 ммоль) Р₂S₅ в 8 мл пиридина кипятят 10 ч, охлаждают, разбавляют 30 мл воды и экстрагируют хлороформом (2 × 15 мл). Хлороформный раствор сушат MgSO₄, упаривают в вакууме водоструйного насоса, и соединение **3a** перекристаллизовывают из ДМСО. Выход тиона **3a** 0.63 г (35%). Т. пл. и спектры ЯМР ¹H соединений **3a**, полученных реакцией N-фенил-3-оксобутантиоамида **1a** с 5-амино-3-метилпиразолом **2a** и осернением пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-она **5**, идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1529 (2006).
2. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 283 (2007).
3. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 99 (2007).
4. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 1552 (2007).
5. Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, В. И. Сорокин, *ХГС*, 1379 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1210 (2003)].
6. J. Catalan, J. L. Abboud, J. Elguero, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **41**, 248 (1987).
7. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 908 (2007).
8. А. Н. Борисевич, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **3**, 1339 (1967).
9. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1987, т. 2, с. 55.
10. З. Гауптман, Ю. Грефе, Х. Ремане, *Органическая химия*, Химия, Москва, 1979, с. 52.
11. K. Senga, T. Novinson, H. R. Wilson, R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **24**, 610 (1981); *Chem. Abstr.*, **94**, 192258 (1981).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02660
e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило 05.02.2008