

В. А. Макаров, О. Б. Рябова, Л. М. Алексеева,  
В. В. Чернышев<sup>а</sup>, В. Г. Граник

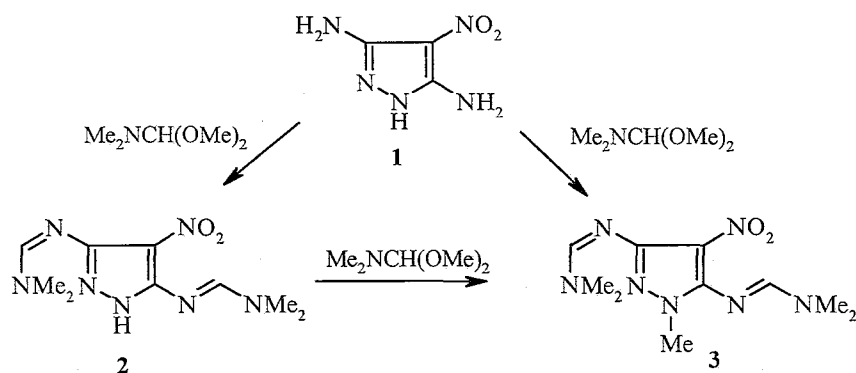
### ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ 3,5-ДИАМИДИНО-4- НИТРОПИРАЗОЛА С АМИНАМИ

Взаимодействие 3,5-ди(N,N-диметиламинометил)амино-1-метил-4-нитропиразола с аминами протекает региоселективно с образованием 3-амино-5-(N,N-диметиламинометил)амино-1-метил-4-нитропиразола. Амины при этом превращаются в N,N-диметилформамидиновые производные. Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и РСА.

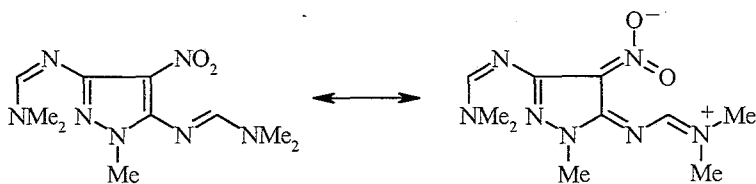
**Ключевые слова:** ацеталь ДМФА, 4-нитропиразол, формамидин, РСА.

На основе одного из наиболее доступных push-pull енаминов – α-нитро-β-амино-β-диметиламиноакрилонитрила – осуществлен синтез 3,5-диамино-4-нитропиразола (**1**) и изучены некоторые химические и физико-химические свойства этого соединения [1–5], в частности исследованы его реакции с β-дикарбонильными соединениями с выходом к пиразоло[1,5-а]-пиримидинам [5], а также конденсация с диэтилацеталем ДМФА с образованием бисамидина 3,5-бис(диметиламинометил)амино-4-нитро-1-этилпиразола [3]. Исследованию взаимодействия бисамидинов этого типа с аминопроизводными и посвящена настоящая работа.

Взаимодействие пиразола **1** с диметилацеталем ДМФА протекает в два этапа: сначала образуется бисамидин **2**, который при дальнейшем нагревании с ацеталем трансформируется в N-метилпроизводное **3**. Алкилирование амидацетальными различными "кислых" соединений (кислотность пиразола **1** рK<sub>a</sub> 8.48 [3], что выше кислотности фенола) хорошо известно. Тот же 3,5-бис(диметиламинометил)амино-1-метил-4-нитропиразол (**3**) получен в одну стадию с высоким выходом при кипячении диаминонитропиразола **1** непосредственно с избытком ацетала ДМФА.

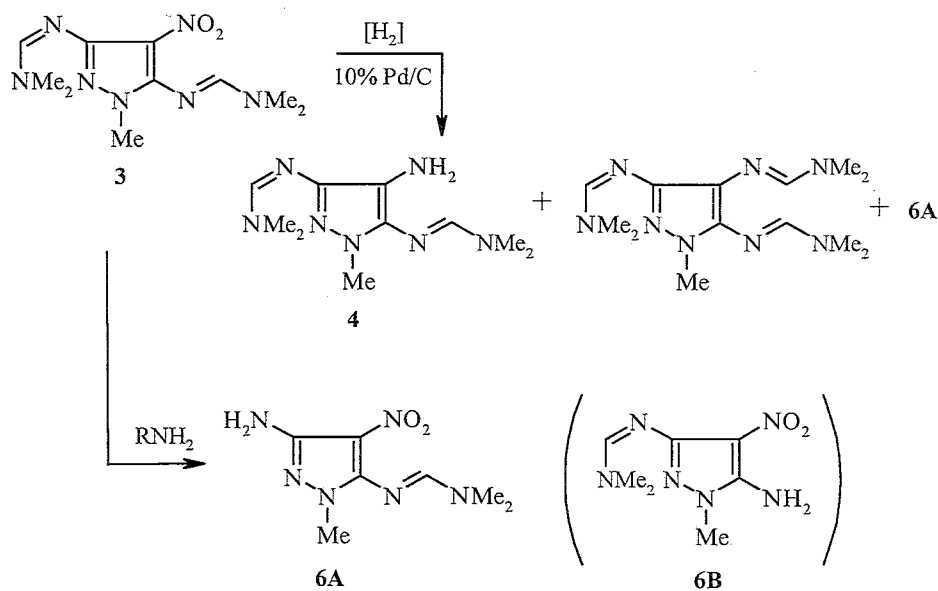


Представлялось интересным изучить возможность восстановления нитрогруппы в полученных диамидах, что могло обеспечить подход к не известным до настоящего времени 3,4,5-триаминопиразолам, которые могут быть интересными синтонами для дальнейшего гетероциклического синтеза. Однако при попытке каталитического восстановления пиразола **3** была получена сложная смесь, содержащая (судя по масс-спектрам высокого разрешения после разделения смеси методом ВЭЖХ) в качестве основных продуктов 16% целевого 4-амино-3,5-диамида (**4**), 14% 3,4,5-триаминопиразола (**5**) и 28% 5-амидино-3-амино-4-нитропиразола (**6**) (масс-спектры: **4** –  $m/z$  237.17010,  $C_{10}H_{19}N_7$ ; **5** –  $m/z$  292.21380,  $C_{13}H_{24}N_8$ ; **6** –  $m/z$  212.20899,  $C_7H_{12}N_6O_2$ ). Если структуры для **4** и **5** не вызывают сомнений, то для амидина **6** возможны два варианта – амидиновый фрагмент находится в положении 5 (**6A**) или 3 (**6B**). С целью выделения индивидуального **6A** или **6B**, а также для изучения нетривиального и неочевидного процесса получения трисамидина **5** мы исследовали взаимодействие нитробисамидина **3** с различными аминами (*n*-анизидин, бензиламин и аммиак,  $pK_a$ , соответственно, 5.29, 9.37 и 9.25). *n*-Анизидин на 4 порядка менее основен, чем остальные, а наличие объемного заместителя у бензиламина (по сравнению с аммиаком) может создавать стерические препятствия в процессе нуклеофильной атаки. Нагревание пиразола **3** с каждым из исследуемых аминов привело к удалению одной из амидиновых группировок с образованием **6A** или **6B**. При этом скорости реакций различались весьма значительно: для полного протекания процесса (ТСХ) для аммиака потребовалось 3 ч кипячения в метаноле, для бензиламина – 24 ч, а для наименее основного *n*-анизидина – 72 ч. Для реакций с *n*-анизидином и бензиламином наряду с пиразольным моноамидином (**6A** или **6B**) удалось в виде гидрохлоридов выделить *N*-диметиламиноэтилен-*n*-анизидин (**7**), *N,N'*-бис-*n*-метоксифенилформамидин (**8**) и *N,N'*-бисбензилформамидин (**9**). Структуру исходного бисамидина можно представить следующим образом:

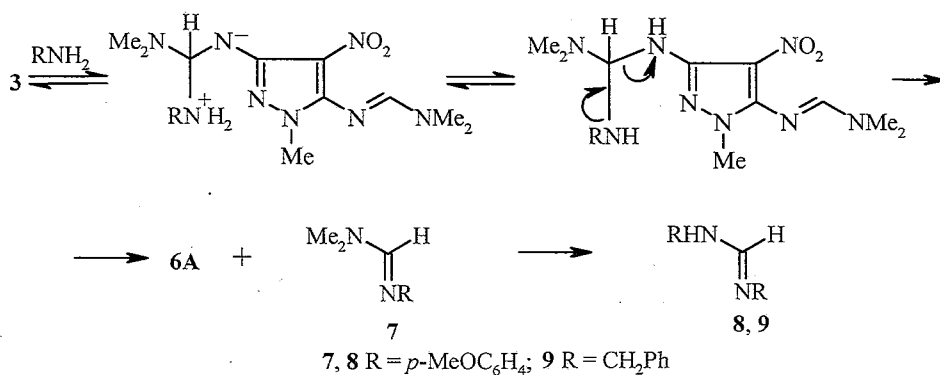


Исходя из этого, казалось бы, взаимодействие с аминами должно в первую очередь осуществляться по амидиновому *мезо*-атому углерода группировки в положении 5. Понятно, что такое рассмотрение является в значительной мере формальным, учитывая ароматическую природу пиразольного цикла. Однако очевидно, что нет никаких преимуществ во влиянии электроноакцепторной нитрогруппы на тот или иной рядом находящийся амидиновый фрагмент. В то же время несомненно, что процесс "дезамидинирования" (т. е. трансформации амидиновой в аминогруппу) протекает региоселективно. Данные спектров ЯМР  $^{13}C$ , снятых в режимах без подавления КССВ с протонами и селективного резонанса,

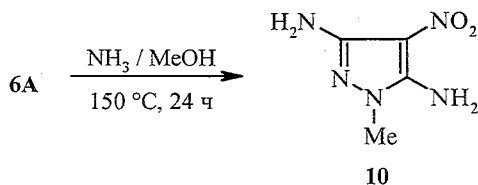
подтверждают структуру **6A**; спектр содержит следующие сигналы:  $C_{(4)}$  (110 м. д.,  $^3J_{C_4, NH_2} = 3.8$  Гц), дублет кватетов  $C_{(5)}$  (147.4 м. д.,  $^3J_{C_5, H_5a} = 6.9$ ,  $^3J_{C_5, 1-CH_3} = 2.3$  Гц), синглет  $C_{(3)}$  (150.3 м. д.) и дублет, каждый компонент которого имеет вид мультиплета за счет ССВ с протонами  $N(CH_3)_2$ ,  $C_{(5a)}$  (159.1 м. д.,  $^1J_{C_{5a}, 5a-H} = 182$  Гц). При подавлении взаимодействия с протонами групп  $1-CH_3$  и  $NH_2$  и винильного протона в спектрах наблюдаются следующие изменения: сигнал атома  $C_{(5)}$  превращается в дублет ( $^3J_{C_5, 5a-H} = 6.9$  Гц), триплет атома  $C_{(4)}$  – в синглет, сигналы  $C_{(5a)}$  и  $C_{(5)}$  – в синглет и кватет ( $^3J_{C_5, 1-CH_3} = 2.3$  Гц). Отметим, что для структуры **6B** следовало бы ожидать наличие в спектре дублетного сигнала атома  $C_{(3)}$  (за счет взаимодействия с  $3a-H$ ), а также другую мультиплетность (вероятно, кватет) сигнала  $C_{(5)}$  и как результат этого иной характер изменений в спектре при селективном декаплировании (подавление взаимодействия с протонами  $1-CH_3$  и винильным протоном). Таким образом, полученные спектральные данные однозначно свидетельствуют о том, что в результате восстановления нитрогруппы в соединении **3** образуется амидин **6A**, который также является единственным продуктом реакций **3** с различными аминами (если не считать амидинов типа **7–9**, образующихся параллельно за счет процесса отщепления амидинового фрагмента).



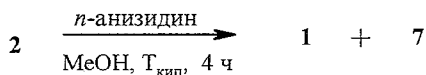
Взаимодействие бисамидина **3** с аминами может быть описано следующей схемой, объясняющей зависимость скорости реакции от основности аминов и ее чувствительность к объему заместителя при аминогруппе:



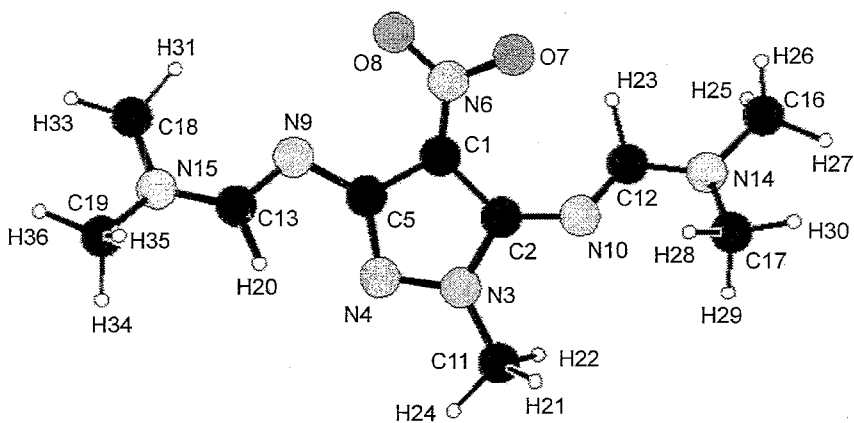
Мы предположили, что региоселективность процесса взаимодействия пиразола **3** с аминами, т. е. избирательная атака амина только по амидиновой группировке в положении 3, обусловлена стерическими причинами. Наличие рядом находящихся метильной и диметилформамидиновой групп в положениях 1 и 5 приводит к выводу последней из плоскости пиразольного цикла, ослаблению электроноакцепторного эффекта на нее как нитрогруппы, так и пиразольного кольца и соответственно снижению частичного положительного заряда у мезоатома углерода и, следовательно, скорости нуклеофильной атаки. Этот эффект столь значителен, что реакция амидина **6A** с *n*-анизидином и бензиламином не имеет места даже в весьма жестких условиях (бомба, метанол, 150 °С, 30 ч), и только проведение аналогичной реакции в тех же условиях с аммиаком (для молекулы которого характерны малый объем и высокая основность) приводит к 3,5-диамино-1-метил-4-нитропиразолу (**10**).



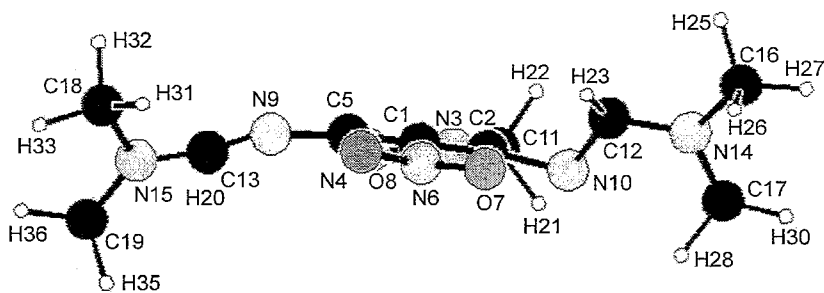
Доводом в пользу предположения о важности пространственного эффекта, связанного с перекрытием 5-амидиновой и 1-метильной группы в соединении **3**, является тот факт, что *N*-незамещенный диамидин **2** гладко и достаточно легко реагирует с *n*-анизидином с образованием исходного диаминопиразола **1** и амидина **7**.



Указанное предположение полностью подтверждается данными РСА (рисунок). Действительно, как видно на рисунках, амидиновая группировка, лежащая между нитро- и метильной группой, выведена из плоскости молекулы и, таким образом, нуклеофильная атака аминами существенно затруднена. Длины связей и валентные углы приведены в табл. 1, 2.



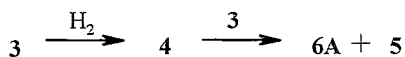
a



b

Строение соединения **3** по данным РСА. Вид сверху (a) и сбоку (b)

Проведенные и рассмотренные выше исследования дают возможность объяснить и неожиданное образование трисамидина **5** в реакции восстановления соединения **3**. Этот процесс протекает, по-видимому, следующим образом:



Другими словами, восстановленное соединение **4** играет роль амина, который атакует *мезо*-атом углерода амидиновой группировки в положении **3** молекулы исходного нитропиразолдиамида **3**, трансформируясь в трисамидин **5**, в то время как из **3** образуется моноамидин **6A**.

Реакция между диаминонитропиразолом **3** и аминами, вероятно, интересна сама по себе как в практическом, так и теоретическом отношении, однако для авторов очевидно, что для полноты данного исследования необходимо изучить подобные реакции для соединений, содержащих другие электрооакцепторные группы в положении 4 пиразола, чему будет посвящено отдельное сообщение.

Таблица 1

## Длины связей в структуре соединения 3

Связь	$l, \text{Å}$	Связь	$l, \text{Å}$
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.4471	N <sub>(6)</sub> -O <sub>(8)</sub>	1.2255
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.4581	N <sub>(9)</sub> -C <sub>(13)</sub>	1.3162
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(6)</sub>	1.4237	N <sub>(10)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.3337
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(3)</sub>	1.3980	C <sub>(12)</sub> -N <sub>(14)</sub>	1.3585
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(10)</sub>	1.3724	C <sub>(13)</sub> -N <sub>(15)</sub>	1.3804
N <sub>(3)</sub> -N <sub>(4)</sub>	1.3535	N <sub>(14)</sub> -C <sub>(16)</sub>	1.4434
N <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1.4461	N <sub>(14)</sub> -C <sub>(17)</sub>	1.4245
N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.3626	N <sub>(15)</sub> -C <sub>(18)</sub>	1.4356
C <sub>(5)</sub> -N <sub>(9)</sub>	1.3804	N <sub>(15)</sub> -C <sub>(19)</sub>	1.4292
N <sub>(6)</sub> -O <sub>(7)</sub>	1.2141		

Таблица 2

## Валентные углы в структуре соединения 3

Угол	$\omega, \text{град.}$	Угол	$\omega, \text{град.}$
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(1)</sub> -N <sub>(6)</sub>	129.58	C <sub>(1)</sub> -N <sub>(6)</sub> -O <sub>(8)</sub>	118.22
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -N <sub>(6)</sub>	125.27	C <sub>(1)</sub> -N <sub>(6)</sub> -O <sub>(7)</sub>	127.81
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(5)</sub>	105.15	O <sub>(7)</sub> -N <sub>(6)</sub> -O <sub>(8)</sub>	113.84
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(10)</sub>	131.87	C <sub>(5)</sub> -N <sub>(9)</sub> -C <sub>(13)</sub>	99.15
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(3)</sub>	104.48	C <sub>(2)</sub> -N <sub>(10)</sub> -C <sub>(12)</sub>	122.86
N <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(10)</sub>	123.64	N <sub>(10)</sub> -C <sub>(12)</sub> -N <sub>(14)</sub>	122.24
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	120.04	N <sub>(9)</sub> -C <sub>(13)</sub> -N <sub>(15)</sub>	115.85
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(3)</sub> -N <sub>(4)</sub>	113.74	C <sub>(12)</sub> -N <sub>(14)</sub> -C <sub>(17)</sub>	123.16
N <sub>(4)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	126.22	C <sub>(12)</sub> -N <sub>(14)</sub> -C <sub>(16)</sub>	122.42
N <sub>(3)</sub> -N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	106.66	C <sub>(16)</sub> -N <sub>(14)</sub> -C <sub>(17)</sub>	114.38
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(5)</sub> -N <sub>(4)</sub>	109.96	C <sub>(13)</sub> -N <sub>(15)</sub> -C <sub>(19)</sub>	120.94
N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -N <sub>(9)</sub>	126.59	C <sub>(13)</sub> -N <sub>(15)</sub> -C <sub>(18)</sub>	119.10
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(5)</sub> -N <sub>(9)</sub>	123.40	C <sub>(13)</sub> -N <sub>(15)</sub> -C <sub>(19)</sub>	119.82

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Oxford UNITY plus 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. 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 Silica gel 60778.

**3,5-Бис(диметиламинометиленамино)-4-нитропиразол (2).** Суспензию 3.0 г (20.7 ммоль) 3,5-диамино-4-нитропиразола (1) и 6.0 мл диметилацетата ДМФА в 20 мл этилового спирта выдерживают 3 ч при температуре кипения и сильно охлаждают. Выпавший оранжевый осадок кристаллизуют из изопропилового спирта и получают 2.1 г (40%) крупнокристаллического вещества. Т. пл. 178–180 °С.  $M^+$  253. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.07 (12H, с,  $(N(CH_3)_2)_2$ ), 8.06 (2H, с, два CH) и 10.5 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 42.51; H 6.20; N 38.53.  $C_9H_{15}N_7O_2$ . Вычислено, %: C 42.68; H 5.97; N 38.71.

**3,5-Бис(диметиламинометиленамино)-1-метил-4-нитропиразол (3).** Суспензию 3.0 г (20.7 ммоль) соединения 1 и 6.6 мл диметилацетата ДМФА выдерживают 4 ч при 100 °С. Реакционную массу упаривают в вакууме до маслянистого остатка и обрабатывают кипящим гексаном. Оставшееся густое масло застывает в холодильнике, и после кристаллизации из изопропилового спирта получают 2.2 г (39%) ярко-желтого вещества. Т. пл. 185–186 °С.  $M^+$  267. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.87, 2.91, 2.94 (12H, с,  $(N(CH_3)_2)_2$ ), 3.37 (3H, с, 1- $CH_3$ ) и 7.77, 7.91 (2H, с, два CH). Найдено, %: C 44.73; H 6.28; N 37.03.  $C_{10}H_{17}N_7O_2$ . Вычислено, %: C 44.94; H 6.41; N 36.68.

**Восстановление 3,5-бис(диметиламинометиленамино)-1-метил-4-нитропиразола (3).** К раствору 2.0 г (13.8 ммоль) соединения 3 в 60 мл метанола добавляют 0.19 г 10% палладия на угле и восстанавливают водородом при нормальном давлении. Через 3 ч реакционную массу фильтруют и упаривают в вакууме до образования почти твердого красного остатка, сушат над  $P_2O_5$  и подвергают анализу.

**Реакции 3,5-бис(диметиламинометиленамино)-1-метил-4-нитропиразола 3 с аминами.** Раствор 0.35 г (1.3 ммоль) соединения 3 в 30 мл метанола нагревают с 4.0 ммоль соответствующего амина до исчезновения исходного по данным ТСХ (72 ч для *n*-анизидина, 24 ч для бензиламина и 3 ч для метанольного раствора аммиака). Реакционную массу сильно охлаждают и отделяют выпавший ярко-красный осадок **3-амино-5-(диметиламинометиленамино)-1-метил-4-нитропиразола 6A**, который кристаллизуют из этанола. Т. пл. 191–193 °С.  $M^+$  212. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.99, 3.08 (6H, с,  $(N(CH_3)_2)_2$ ), 3.36 (3H, с, 1- $CH_3$ ), 6.00 (2H, уш. с,  $NH_2$ ), 8.12 (1H, с, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 33.8 ( $N(CH_3)_2$ ), 40.2 ( $CH_{3(1)}$ ), 110.0 ( $C_{(4)}$ ), 147.4 ( $C_{(5)}$ ), 150.3 ( $C_{(3)}$ ), 159.1 ( $C_{(5a)}$ ). Найдено, %: C 40.00; H 5.92; N 39.38.  $C_7H_{12}N_6O_2$ . Вычислено, %: C 39.62; H 5.70; N 39.60.

Фильтрат упаривают досуха и маслянистый остаток обрабатывают 6% метанольным раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Полученные гидрохлориды замещенных формамидинов *n*-анизидина 7, 8 и бензиламина 9 отфильтровывают и кристаллизуют из абсолютного спирта.

**$N,N'$ -Диметилимино- $N'$ -(4-метоксифенил)формамид (7).** Т. пл. 126–128 °С.  $M^+$  178. Найдено, %: C 55.86; H 6.97; N 13.31.  $C_{10}H_{14}N_2O \cdot HCl$ . Вычислено, %: C 55.94; H 7.04; N 13.05.

**$N,N'$ -Бис(4-метоксифенил)иминоформамид (8).** Т. пл. 134–138 °С.  $M^+$  256. Найдено, %: C 61.55; H 6.01; N 9.39.  $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ . Вычислено, %: C 61.54; H 5.85; N 9.57.

**$N,N'$ -Дибензилиминоформамид (9).** Т. пл. 126–128 °С.  $M^+$  224. Найдено, %: C 66.55; H 6.79; N 9.93.  $C_{15}H_{16}N_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ . Вычислено, %: C 66.78; H 6.72; N 10.38.

**3,5-Диамино-1-метил-4-нитропиразол (10).** Раствор 1.0 г (4.7 ммоль) пиразола 6 в 4 мл 20% метанольного раствора аммиака и 40 мл метанола нагревают в бомбе 24 ч при 140 °С. Реакционную массу упаривают в вакууме и остаток перекристаллизуют из изопропилового спирта с выходом 0.7 г (97%) ярко-красного кристаллического вещества. Т. пл. 181–183 °С.  $M^+$  157. Найдено, %: C 30.42; H 4.54; N 44.38.  $C_4H_7N_5O_2$ . Вычислено, %: C 30.58; H 4.49; N 44.57.

**Реакция 3,5-бис(диметиламинометиленамино)-4-нитропиразола (2) с *n*-анизидином.** Раствор 0.6 г (2.4 ммоль) соединения 2 и 0.6 г (4.9 ммоль) *n*-анизидина в 40 мл метанола выдерживают при температуре кипения 4 ч. Реакционную массу охлаждают и отфильтровывают 0.3 г (90%) соединения 1 (ярко-красный осадок). Фильтрат упаривают досуха и обрабатывают 6% метанольным раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Образовавшийся твердый остаток соединения 7 отделяют и кристаллизуют из абсолютного спирта.

**Рентгеноструктурные исследования.** Для определения кристаллической структуры рассматриваемого соединения синтезирован мелкокристаллический порошок. Порошковый дифракционный спектр измеряли при комнатной температуре в камере Гинье ( $CuK\alpha$ -излучение, спектр считывался с фотопленки фотоденситометром с шагом 0.01°, образец готовился по специальной методике для нивелирования текстурных эффектов).

Параметры триклинной элементарной ячейки определены с помощью программы индицирования ITO [6]. Кристаллическая структура решена методом систематического поиска [7] и уточнена методом Ритвелда по программе MR1A [8] (все детали эксперимента, индицирования, решения и уточнения структуры, а также координаты и тепловые параметры атомов приведены в отдельной публикации [9]).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Макаров, А. Л. Седов, О. С. Анисимова, В. Г. Граник, *ХТС*, 811 (1996).
2. В. А. Макаров, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *ХТС*, 619 (1997).
3. В. А. Макаров, О. С. Анисимова, В. Г. Граник, *ХТС*, 329 (1997).
4. В. А. Макаров, В. А. Тафеенко, В. Г. Граник, *ХТС*, 343 (1997).
5. В. А. Макаров, В. А. Тафеенко, В. Г. Граник, *ХТС*, 1676 (1998).
6. J. W. Visser, *J. Appl. Crystallogr.*, **2**, 89 (1969).
7. V. V. Chernyshev, H. Schenk, *Z. Kristallogr.*, **213**, 1 (1998).
8. V. B. Zlokazov, V. V. Chernyshev, *J. Appl. Crystallogr.*, **25**, 447 (1992).
9. V. V. Chernyshev, V. A. Tofeenko, V. A. Makarov, E. J. Sonneveld, H. Schenk, *Acta Crystallogr.*, **C56**, 1159 (2000).

Государственный научный центр  
Российской Федерации "НИОПИК",  
Москва 103787, Россия  
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 17.11.99

<sup>a</sup>Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия