

УДК 547.859 + 547.772.1

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 8.* ГІДРОЛІТИЧНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ 5-АЛКІЛ-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ЯК ЗРУЧНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ N-АЛКІЛАМІДІВ 5-АМІНО-4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

А.В.Больбут, А.А.Ліщинський, М.В.Вовк

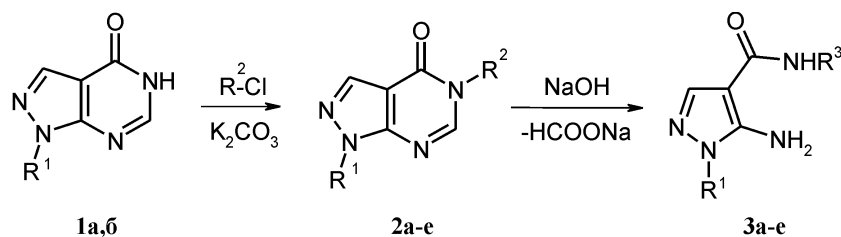
Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail:mvovk@i.com.ua*Ключові слова:* 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідини; амідн 5-аміно-4-піразолкарбонoвнх кислот; розщеплення**Встановлено, що при дії лугу 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онн зазнають розщеплення до N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонoвнх кислот.****CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS.****8. HYDROLYTIC RING CLEAVAGE OF 5-ALKYL-1,5-DIHYDRO-4H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4-ONES AS A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS FOR N-ALKYLAMIDES 5-AMINO-4-PYRAZOLOCARBOXYLIC ACIDS****A.V.Bol'but, A.A.Lishchynsky, M.V.Vovk****It has been found that 5-alkyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones are subjected to hydrolytic cleavage to N-alkylamides 5-amino-4-pyrazolocarboxylic acids under the action of the alkali.****КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ.****8. ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 5-АЛКИЛ-1,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ КАК УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА N-АЛКИЛАМИДОВ 5-АМИНО-4-ПИРАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ****А.В.Больбут, А.А.Лищинский, М.В.Вовк****Установлено, что при действии щелочи 5-алкил-1,5-дигидро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онн подвергаются расщеплению в N-алкіламідн 5-аміно-4-піразолкарбонoвнх кислот.**

Гідролітичне розщеплення 1,3-діазинового циклу в конденсованих піримідинах з утворенням сполук, що містять віцинально розташовані аміно- та карбоомільну групи, раніше було досліджено на прикладах 3-бензилптеридону [2] та 3-заміснених гіпоксантинів [3-8]. В останньому випадку отримані продукти виявились ефективними реагентами в синтезі похідних імідазо[4,5-е] [1,4]діазепіну [3-5]. Хімічна поведінка представників ряду піразоло[3,4-d]піримідину по відношенню до лугів не вивчалась. Саме тому з врахуванням факту, що схильність до лужного розщеплення піримідинового кільця притаманна тільки для N-3-заміснених структур [6], предметом цього повідомлення стало дослідження взаємодії 5-заміснених 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів з гідроксидом натрію. Оскільки в літературі обмежена інформація стосовно вказаних сполук [9], нами розроблено метод їх синтезу, який базується на алкілуванні легкодоступних піразоло [3,4-d]піримідин-4-онів 1а,б.

Знайдено, що взаємодія сполук 1а,б з різноманітними алкілуєчими агентами в киплячому ацетонітрилі в присутності безводного карбонату калію приводить до утворення 5-алкілпіразоло [3,4-d]піримідин-4-онів 2а-е. Останні при нагріванні із спиртовим розчином гідроксиду натрію зазнають розмикання піримідинового кільця, а у випадку сполук 2д,е — також омилення естерних груп N-алкільних замісників. Продуктами цієї реакції є отримані з високими виходами N-заміснені амідн 5-аміно-4-піразолкарбонoвнх кислот 3а-е. Структура як вихідних 2а-е, так і цільових 3а-е сполук однозначно встановлена методами ІЧ- та ЯМР ¹Н спектроскопії (схема).

Зазначимо, що в літературі описано всього декілька представників N-заміснених амідів 5-аміно-4-піразолкарбонoвнх кислот, причому деякі з них згідно з даними авторів [10] видаються перспективними синтез-блоками для подальших гетероциклізацій. Для їх отримання використовується попередній захист аміногрупи [10] або активація

* Повідомлення 7 див. [1]



$R^1 = \text{Ph}$ (**1a**, **2a-г**, **3a-г**), Me (**1б**, **2д,е**, **3д,е**);
 $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**2a**, **3a**), CH_2Ph (**2б**, **3б**), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (**2в**, **3в**),
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**2г**, **3г**);
 $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**2д**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu-}n$ (**2е**);
 $R^3 = \text{CH}_2\text{COOH}$ (**3д**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (**3е**)

Схема

карбоксильної групи [11] 5-амінопіразолкарбонової кислоти з наступною конденсацією з амінами в присутності карбодімідів. Певні труднощі розділення цільових і побічних продуктів знижують ефективність та препаративну цінність такого методу.

У запропонованому нами способі вихідні піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они типу 1 з високими виходами отримують при взаємодії нітрилів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот з мурашиною кислотою [12]. У сукупності з їх подальшим алкілюванням і гідролітичним розщепленням сам підхід є своєрідною модифікацією регіоселективного *N*-алкілювання 4-*N*-незаміщених амідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот за допомогою захисту 5-аміногрупи та одночасного захисту та активації карбамінової групи мурашиною кислотою. Після проведення *N*-алкілювання піримідинового циклу захисна функція мурашиної кислоти знімається дією лугу.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ^1H отримані на приладі Varian-Gemini (300 МГц, ТМС) в розчинах ДМСО- d_6 .

5-Алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они 2а-е. До суміші 20 ммоль піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону 1а,б та 2,76 г (20 ммоль) безводного карбонату калію в 50 мл ацетонітрилу додавали 20 ммоль відповідного алкілгалогеніду і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 7 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 200 мл води, осад, який утворився, відфільтровували, промивали 25 мл води і сушили.

5-Метил-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2а. Вихід — 97%. Т.пл. — 208-210°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1705(C=O). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 3,52 с (3H, CH_3), 7,41 т (1H, $N_{\text{аром.}}$), 7,58 т (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,04 д (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,37 с (1H, $N_{\text{аром.}}$), 8,50 с (1H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 63,45; H — 4,33; N — 24,58. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Вираховано, %: C — 63,71; H — 4,46; N — 24,76.

5-Бензил-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2б. Вихід — 93%. Т.пл. — 171-173°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O). Спектр

ЯМР ^1H , β , м.ч.: 5,25 с (2H, CH_2), 7,26-7,50 м (6H, $N_{\text{аром.}}$), 7,58 т (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,03 д (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,38 с (1H, $N_{\text{аром.}}$), 8,73 с (1H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 71,36; H — 4,73; N — 18,44. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вираховано, %: C — 71,51; H — 4,67; N — 18,53.

5-(2,2-Діетоксіетил)-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2в. Вихід — 87%. Т.пл. — 116-118°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 1,07 т (6H, CH_3), 3,40-3,72 м (4H, CH_2), 4,11 д (2H, CH_2), 4,74 т (1H, CH), 7,43 т (1H, $N_{\text{аром.}}$), 7,59 т (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,03 д (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,40 д (2H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 61,03; H — 6,19; N — 16,12. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вираховано, %: C — 62,18; H — 6,14; N — 15,96.

5-Аліл-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2г. Вихід — 89%. Т.пл. — 102-104°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 4,67 д (2H, CH_2), 5,10-5,26 виродж. кв (2H, CH_2), 5,95-6,17 м (1H, CH), 7,42 т (1H, $N_{\text{аром.}}$), 7,58 т (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,04 д (2H, $N_{\text{аром.}}$), 8,39 с (1H, $N_{\text{аром.}}$), 8,49 с (1H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 66,45; H — 4,82; N — 22,13. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Вираховано, %: C — 66,66; H — 4,79; N — 22,21.

Етил 2-(1-метил-4-оксо-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-5-іл)ацетат 2д. Вихід — 95%. Т.пл. — 130-132°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 1,21 т (3H, CH_3), 3,93 с (3H, CH_3), 4,16 кв (2H, CH_2), 4,81 с (2H, CH_2), 8,11 с (1H, $N_{\text{аром.}}$), 8,41 с (1H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 50,76; H — 5,15; N — 23,55. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вираховано, %: C — 50,84; H — 5,12; N — 23,72.

***n*-Бутил 3-(1-метил-4-оксо-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-5-іл)пропаноат 2е.** Вихід — 92%. Т.пл. — 70-72°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 0,87 т (3H, CH_3), 1,27 м (2H, CH_2), 1,52 м (2H, CH_2), 2,76 т (2H, CH_2), 4,00 т (2H, CH_2), 4,18 т (2H, CH_2), 7,97 с (1H, $N_{\text{аром.}}$), 8,33 с (1H, $N_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C — 55,85; H — 6,45; N — 19,97. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вираховано, %: C — 56,10; H — 6,52; N — 20,13.

***N*-(4-Алкіл)-5-аміно-1Н-піразолкарбоксаміди 3а-е.** До суспензії 15 ммоль 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону в 40 мл етанолу додають 0,6 г (15 ммоль) гідроксиду натрію в 10 мл етанолу (у випадку 5-алкоксикарбоніл-алкілзаміщених похідних 1,2 г (30 ммоль) гідрокси-

ду натрію у 20 мл етанолу) і кип'яють протягом 5 год. Розчинник випарюють, залишок промивають водою або кристалізують із суміші ізопропанол-гексан, 1:10.

N-(4-Метил)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3а. Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтровують і сушать. Вихід — 86%. Т.пл. — 171-173°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3335 (NH), 1620 (амід 1, валентні коливання C=O), 1565 (амід 2, деформаційні коливання NH). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 2,73 д (3H, CH₃), 6,33 (2H, NH₂), 7,30-8,05 м (7H, H_{аром.}, NH). Знайдено, %: C — 61,35; H — 5,63; N — 25,75. C₁₁H₁₂N₄O. Вираховано, %: C — 61,10; H — 5,59; N — 25,91.

N-(4-Бензил)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3б. Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтровують і сушать. Вихід — 84%. Т.пл. — 202-204°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (NH), 1625 (амід 1), 1570 (амід 2). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 4,43 д (2H, CH₂), 6,39 с (2H, NH₂), 7,18-7,60 м (10H, H_{аром.}), 7,99 т (1H, H_{аром.}), 8,47 т (1H, NH). Знайдено, %: C — 69,68; H — 5,45; N — 18,94. C₁₇H₁₆N₄O. Вираховано, %: C — 69,85; H — 5,52; N — 19,16.

N-[4-(2,2-Діетоксіетил)]-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3в. Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 50 мл бензолу, фільтрують, фільтрат випарюють, продукт кристалізують із суміші ізопропанол-гексан, 1:10. Вихід — 63%. Т.пл. — 86-87°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3335 (NH), 1620 (амід 1), 1565 (амід 2). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 1,13 т (6H, CH₃), 3,26 т (2H, CH₂), 3,40-3,72 м (4H, CH₂), 4,57 т (1H, CH), 6,37 с (2H, NH₂), 7,32-7,64 м (5H, H_{аром.}), 7,95-8,17 м (2H, H_{аром.}, NH). Знайдено, %: C — 60,15; H — 6,87; N — 17,65. C₁₆H₂₂N₄O₃. Вираховано, %: C — 60,36; H — 6,96; N — 17,60.

N-(4-Аліл)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3г. Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтровують і сушать. Вихід — 82%. Т.пл. — 143-145°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3335 (NH), 1625 (амід 1), 1565 (амід 2). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 3,85 т (2H, CH₂),

5,00-5,25 виродж. кв (2H, CH₂), 5,78-5,95 м (1H, CH), 6,37 с (2H, NH₂), 7,32-7,65 м (5H, H_{аром.}), 7,97 т (1H, H_{аром.}), 8,09 т (1H, NH). Знайдено, %: C — 64,70; H — 5,73; N — 23,34. C₁₃H₁₄N₄O. Вираховано, %: C — 64,45; H — 5,82; N — 23,12.

2-(5-Аміно-1-метил-1Н-4-піразолкарбоксамідо)оцтова кислота 3д. Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 20 мл води і нагрівають протягом 15 хв при 70°C. Осад відділяють фільтруванням, фільтрат підкислюють 10%-ним розчином соляної кислоти до нейтрального середовища. Продукт відфільтровують, промивають 5 мл води та сушать. Вихід — 78%. Т.пл. — 230-232°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2380-3500 (NH, CO₂H), 1630 (амід 1), 1575 (амід 2). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 3,51 с (3H, CH₃), 3,80 д (2H, CH₂), 6,15 с (2H, NH₂), 7,65 с (1H, H_{аром.}), 8,01 т (1H, NH), CO₂H-протон знаходиться в обміні з протонами води, що міститься у розчиннику. Знайдено, %: C — 42,26; H — 5,03; N — 28,36. C₇H₁₀N₄O₃. Вираховано, %: C — 42,42; H — 5,09; N — 28,27.

3-(5-Аміно-1-метил-1Н-4-піразолкарбоксамідо)пропанова кислота 3е. Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 20 мл води і нагрівають протягом 15 хв при 70°C. Осад відділяють фільтруванням, фільтрат підкислюють 10%-ним розчином соляної кислоти до нейтрального середовища. Продукт відфільтровують, промивають 5 мл води та сушать. Вихід — 73%. Т.пл. — 182-184°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2400-3500 (NH, CO₂H), 1625 (амід 1), 1570 (амід 2). Спектр ЯМР ^1H , β , м.ч.: 2,45 т (2H, CH₂), 3,40 м (2H, CH₂), 3,50 с (3H, CH₃), 6,12 с (2H, NH₂), 7,60 с (1H, H_{аром.}), 7,75 т (1H, NH), 12,16 ш. с (CO₂H). Знайдено, %: C 45,04; H 5,75; N 26,23. C₈H₁₂N₄O₃. Вираховано, %: C — 45,28; H — 5,70; N — 26,40.

Висновки

Розроблено препаративно зручний метод синтезу N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот, який ґрунтується на гідролітичному розщепленні 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів.

Література

1. Лебедь П.С., Вовк М.В. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вип. 2. — С. 31-34.
2. Taylor E.C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1952. — Vol. 74. — P. 2380-2381.
3. Bridson P.K., Weirich T.P. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1988. — Vol. 28. — P. 1179-1182.
4. Bridson P.K. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 38, №5. — P. 1007-1014.
5. Нилов Д.Б., Кадушкин А.В., Кербникова И.Ф. и др. // *Хим. фарм. журн.* — 1995. — Т. 29, №2. — С. 27-31.
6. Shaw E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 80. — P. 3899-3902.
7. Rangantham D., Faroogui F., Bhattacharyya D. et al. // *Tetrahedron*. — 1986. — Vol. 42, №16. — P. 4481-4492.
8. Aoyagi M., Minakawa N., Matsuda A. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №1. — P. 103-106.
9. Cheng C.C., Robins R.K. // *J. Org. Chem.* — 1956. — Vol. 21. — P. 1240-1256.
10. Mahdi O., Lavergne J.-P., Viallefont P. et al. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1995. — Vol. 132, №7. — P. 675-680.
11. Bartroli J., Turmo E., Alguero M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41, №11. — P. 1855-1868.
12. Peat A.J., Boucheron J.A., Dickerson S.H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №9. — P. 2121- 2126.

Надійшла до редакції 27.02.2007 р.