

УДК 547.859+547.776

## КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 4.\* СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 6-ТРИФТОРОМЕТИЛ- 1Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4(5Н)-ОНІВ

А.В.Больбут, О.К.Корольов, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,  
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

*Ключові слова:* амідн 5-амінопіразол-4-карбонових кислот; метилтрифтороацетат;  
піразоло[3,4-d]піримідини

**Конденсацією амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з метилтрифтороацетатом синтезовані 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-они, перетворені у відповідні 4-алкокси(хлоро-, аміно-, гідразино) похідні і 5-трифторометил-7Н-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідини.**

**CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 4. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 6-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4(5H)-ONES**

**A.V.Bol'but, O.K.Korolyov, M.V.Vovk**

**6-Trifluoromethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones prepared by the condensation of 5-aminopyrazol-4-carboxylic acids amides with methyltrifluoroacetate have been converted into the corresponding 4-alkoxy(chloro, amino, hydrazino) derivatives and 5-trifluoromethyl-7H-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-c]pyrimidines.**

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 4. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-ТРИФТОР-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-4(5Н)-ОНОВ**

**А.В.Больбут, О.К.Корольов, М.В.Вовк**

**Конденсацией амидов 5-амінопіразол-4-карбонових кислот с метилтрифтороацетатом синтезированы 6-трифторметил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-они, которые превращены в соответствующие 4-алкокси (хлор, аміно, гідразино)производные и 5-трифторметил-7Н-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідини.**

У ряду 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідинів знайдені речовини з вираженою бактерицидною [2], фунгіцидною [3] та гербіцидною [4] дією. Разом з тим, фактором, який в значній мірі стримує пошук та поглиблене дослідження серед них об'єктів з названими та іншими типами біоактивності, є відсутність загальних препаративно зручних методів їх синтезу та подальшої функціоналізації. Описані в літературі способи отримання окремих їх представників, які базуються на конденсаціях нітрилів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з трифторооцтовим ангідридом [4, 5], 2-трифторометил-4-ціано-6-меркаптометилпіримідину з гідразингідратом [6] та 5-амінопіразолів з N-метоксикарбонілтрифтороацетимідоїлхлоридом [7], мають ряд недоліків, серед яких підвищені температурні режими та невисокі виходи.

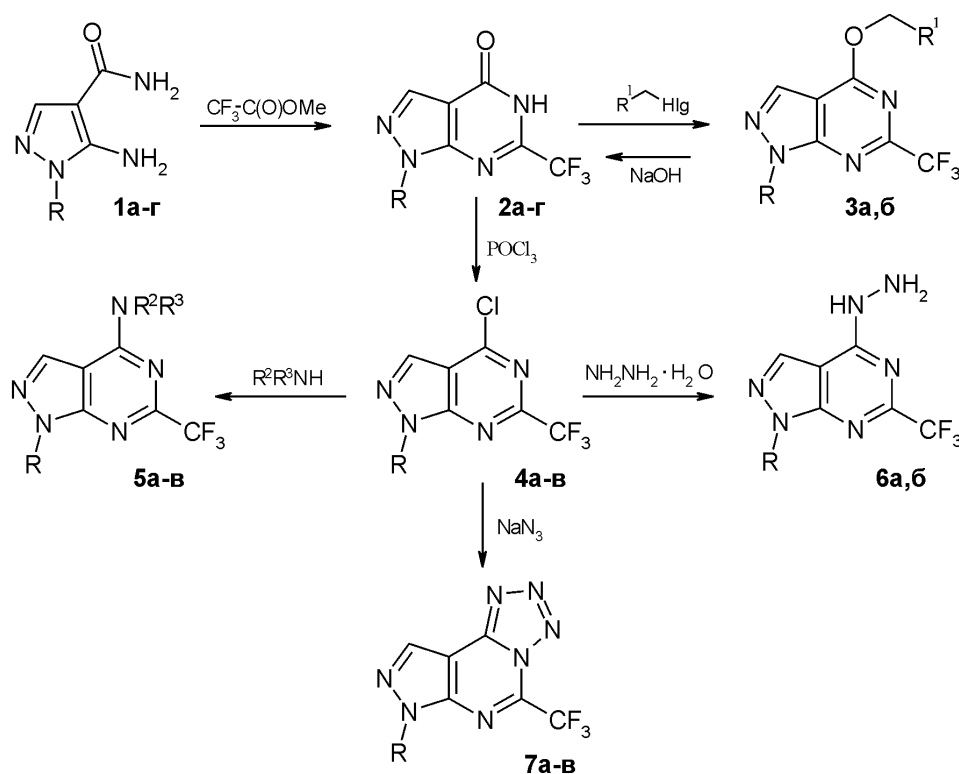
З метою вирішення проблеми препаративної доступності 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-онів, які, в свою чергу, є ключовими сполуками для модифікації положення 4 різ-

номанітними нуклеофільними угрупованнями, нами запропоновано підхід, в основі якого лежить конденсація амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот 1а-г з метилтрифтороацетатом (порівн. [8]).

Знайдено, що амідн 1а-г реагують з метилтрифтороацетатом при нагріванні в ізопропанолі в присутності ізопропілату натрію з утворенням з високими виходами 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)онів 2а-г. Структура останніх підтверджується наявністю у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синглетів протонів С<sup>3</sup>-Н піразольного кільця при 8,22-8,47 м.д., уширених синглетів NH протонів піримідинового циклу в діапазоні 13,1-13,5 м.д. У спектрах ЯМР <sup>19</sup>F сигнали групи CF<sub>3</sub> спостерігаються в області -70-71 м.д. ІЧ-спектри синтезованих сполук характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп С=О (1700-1710 см<sup>-1</sup>) та NH (3140-3200 см<sup>-1</sup>).

Подібно до неконденсованих аналогів [9] сполуки 2 селективно алкілюються хлороацетонітрином та бензилбромідом по атому кисню з утворен-

\* Повідомлення 3 див. [1].



**1,2** R = Me (**a**), PhCH<sub>2</sub> (**б**), Ph (**в**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**); **3**, R = Ph, R<sup>1</sup> = CN (**a**), R<sup>1</sup> = Ph (**б**); **4** R = PhCH<sub>2</sub> (**a**), Ph (**б**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**); **5** R = PhCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = HOOCCH<sub>2</sub> (**a**); R = Ph, R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**б**); R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = HOOCCH(CH<sub>3</sub>) (**в**); **6** R = PhCH<sub>2</sub> (**a**), Ph (**б**); **7** PhCH<sub>2</sub> (**a**), Ph (**б**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**).

Схема

ням сполук 3a,б. Доказом такого перебігу реакції є відсутність в ІЧ-спектрах смуги поглинання групи C=O при 1700-1710 см<sup>-1</sup>, а також їх схильність під дією розчину лугу відносно легко гідролізуватись до вихідних піразолопіримідинів 2 [10, 11].

Сполуки 2в-г при нагріванні в POCl<sub>3</sub> впродовж 6 год з високими виходами перетворюються на 4-хлоропіразолопіримідини 4a-в. Останні є важливими синтез-блоками для здійснення спрямованої модифікації піримідинового циклу залишками амінів, амінокислот та гідразину, в результаті чого отримані відповідні похідні 5a-в та 6a,б. Відносно легко при кімнатній температурі перебігає і реакція заміщення атома хлору на азидогрупу, яка приводить до утворення трициклічної конденсованої системи піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідинів 7a-в. Будова останніх, окрім спектрів ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F, підтверджена ІЧ-спектрами, в яких відсутні смуги поглинання азидогрупи в області 2130 см<sup>-1</sup> (схема).

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>19</sup>F отримані на приладі Varian-Gemini в

розчинах ДМСО-d<sub>6</sub> (робоча частота і внутрішній стандарт відповідно 300 МГц, TMS; 188 МГц, CFC<sub>3</sub>).

**1-R-6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-они 2a-г.** До розчину ізопропілату натрію, отриманого при розчиненні 9,2 г (0,4 Моль) натрію в 400 мл абсолютного ізопропанолу, послідовно додавали 51,2 г (0,4 Моль) метилтрифтороацетату і 0,2 Моль аміду 5-амінопіразол-4-карбонової кислоти 1a-г. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 12 год, а потім кип'ятили протягом 8 год. Відфільтровували нерозчинні домішки, фільтрат нейтралізували концентрованою соляною кислотою до pH=3. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з водного етанолу.

**1-R-6-трифторометил-4-алкокси-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-4(5H)-они 3a,б.** До розчину 1,4 г (0,005 Моль) сполуки 2в в 3 мл ДМФА додавали 0,005 Моль відповідного алкілюючого агента, 1,0 г (0,0075 Моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і перемішували при 90°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 10 мл води, утворений осад відфільтровували і кристалізували з водного етанолу.

**Гідроліз сполук 3a,б.** Суміш 0,001 Моль сполуки 3a,б та 0,2 г (0,005 Моль) NaOH кип'ятили в

Таблиця 1

## Характеристики сполук 2-7

| Сполука | Брутто-формула   | Знайдено, % |       | Вирахувано, % |       | Т пл., °С | Вихід, % |
|---------|--|-------------|-------|---------------|-------|-----------|----------|
|         |  | F           | N     | F             | N     |           |          |
| 2a      | C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O                  | 26,39       | 25,91 | 26,13         | 25,68 | 226-228   | 78       |
| 2б      | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O                 | 19,32       | 18,94 | 19,37         | 19,04 | 183-184   | 90       |
| 2в      | C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O                 | 20,14       | 19,80 | 20,34         | 19,99 | 276-277   | 95       |
| 2г      | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O               | 18,17       | 18,07 | 18,11         | 17,81 | 253-254   | 93       |
| 3a      | C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O                 | 17,97       | 21,75 | 17,85         | 21,94 | 162-163   | 76       |
| 3б      | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O                | 15,56       | 15,30 | 15,39         | 15,13 | 87-89     | 71       |
| 4a      | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub>                 | 18,17       | 18,07 | 18,23         | 17,92 | 45-46     | 89       |
| 4б      | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub>                 | 19,26       | 19,06 | 19,08         | 18,76 | 121-122   | 92       |
| 4в      | C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>   | 17,25       | 16,61 | 17,11         | 16,82 | 109-110   | 87       |
| 5a      | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 16,09       | 19,80 | 16,22         | 19,94 | 118-119   | 85       |
| 5б      | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub>                  | 16,30       | 19,94 | 16,41         | 20,16 | 137-138   | 93       |
| 5в      | C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 14,92       | 18,25 | 14,78         | 18,16 | 110-111   | 84       |
| 6a      | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub>                  | 18,24       | 27,21 | 18,49         | 27,26 | 177-178   | 77       |
| 6б      | C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub>                   | 19,30       | 28,38 | 19,37         | 28,56 | 223-224   | 80       |
| 7a      | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub>                   | 18,05       | 30,92 | 17,85         | 30,71 | 110-111   | 96       |
| 7б      | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub>                   | 18,57       | 32,38 | 18,67         | 32,12 | 132-133   | 98       |
| 7в      | C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>7</sub>                 | 16,94       | 29,01 | 16,78         | 28,87 | 115-116   | 98       |

Таблиця 2

## Спектральні характеристики сполук 2-7

| Сполука | Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.   | Спектр ЯМР <sup>19</sup> F, δ, м.д. |
|---------|--|-------------------------------------|
| 2a      | 4,00 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 8,05 с (1H, C <sub>3</sub> H), 13,19 уш. с (1H, NH)   | -68,8, с                            |
| 2б      | 5,54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,20-7,38 м (5H, H <sub>аром</sub> ), 8,22 с (1H, C <sub>3</sub> H), 13,31 с (1H, NH)   | -68,8 с                             |
| 2в*     | 7,42 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,5 Гц), 7,57 т (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,0 Гц), 8,03 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 7,2 Гц), 8,39 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -70,1 с                             |
| 2г*     | 7,49 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,8 Гц), 7,63 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 8,3 Гц), 7,49 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 8,1 Гц), 8,14 с (1H, H <sub>аром</sub> ), 8,47 с (1H, C <sub>3</sub> H)  | -69,0 с                             |
| 3a      | 5,62 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,48 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,7 Гц), 7,65 т (2H, H <sub>аром</sub> , J 7,7 Гц), 8,10 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,1 Гц), 8,81 с (1H, C <sub>3</sub> H)  | -68,9 с                             |
| 3б      | 5,72 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,35-7,45 м (4H, H <sub>аром</sub> ), 7,52-7,63 м (4H, H <sub>аром</sub> ), 8,10 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,2 Гц), 8,71 с (1H, C <sub>3</sub> H)  | -68,9 с                             |
| 4a**    | 5,71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,30-7,44 м (5H, H <sub>аром</sub> ), 8,27 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -70,7 с                             |
| 4б**    | 7,43 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,9 Гц), 7,58 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,1 Гц), 8,21 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,3 Гц), 8,45 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -70,5 с                             |
| 4в**    | 7,40 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,8 Гц), 7,52 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 8,1 Гц), 8,21-8,29 м (2H, H <sub>аром</sub> ), 8,46 с (1H, C <sub>3</sub> H)  | -70,6 с                             |
| 5a      | 4,26 д (2H, CH <sub>2</sub> , J 5,4 Гц), 5,58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,13-7,45 м (5H, H <sub>аром</sub> ), 8,36 с (1H, C <sub>3</sub> H), 9,31 т (1H, NH, J-5 Гц)   | -69,3 с                             |
| 5б      | 1,75 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ), 4,00 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 7,36 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,3 Гц), 7,54 т (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,0 Гц), 8,12 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 8,2 Гц), 8,59 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -69,6 с                             |
| 5в      | 1,55 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 7,5 Гц), 4,74 м (1H, CH), 7,46 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 8,4 Гц), 7,63 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 8,1 Гц), 8,14 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 9,3 Гц), 8,25 с (1H, H <sub>аром</sub> ), 8,69 с (1H, C <sub>3</sub> H), 9,46 д (1H, NH, J 6,9 Гц) | -69,6 с                             |
| 6a      | 4,85 уш.с (0,35 H, NH <sub>2</sub> ) + 5,08 с (1,65 H, NH <sub>2</sub> ), 5,55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,15-7,42 м (5H, H <sub>аром</sub> ), 8,21 с (0,2H, C <sub>3</sub> H), + 8,46 с (0,8 H, C <sub>3</sub> H), 9,89 уш.с (1H, NH)   | -69,1 с                             |
| 6б      | 4,89 уш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,30 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,2 Гц), 7,50 т (2H, H <sub>аром</sub> , J 7,8 Гц), 8,16-8,28 м (2H, H <sub>аром</sub> ), 8,36 с + 8,64 с (1H, C <sub>3</sub> H), 9,80 с + 10,16 уш.с (1H, NH)   | -70,3 с                             |
| 7a      | 5,71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,23-7,40 м (5H, H <sub>аром</sub> ), 8,51 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -68,7 с                             |
| 7б      | 7,47 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,4 Гц), 7,65 т (2H, H <sub>аром</sub> , J 7,7 Гц), 8,09 д (2H, H <sub>аром</sub> , J 7,9 Гц), 8,72 с (1H, C <sub>3</sub> H)   | -68,8 с                             |
| 7в      | 7,52 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,2 Гц), 7,66 т (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,8 Гц), 8,11 д (1H, H <sub>аром</sub> , J 7,2 Гц), 8,19 с (1H, H <sub>аром</sub> ), 8,73 с (1H, C <sub>3</sub> H)  | -69,0 с                             |

\* NH протон в обміні; \*\* Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та ЯМР <sup>19</sup>F реєструвалися в розчині CDCl<sub>3</sub>.

10 мл водного етанолу протягом 3 год. Етанол випарювали, додавали 5 мл води та відфільтровували нерозчинні домішки, фільтрат нейтралізували оцтовою кислотою. Утворений осад відфільтровували, сушили. Отримані речовини ідентичні сполукам 2в.

**1-R-6-трифторометил-4-хлоро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)амінокислоти 5а,в.** Суміш 0,02 Моль сполуки 2б-г в 10 мл  $\text{POCl}_3$  кип'ятили протягом 6 год. Надлишок  $\text{POCl}_3$  відганяли, залишок розчиняли в 30 мл хлороформу і виливали в 30 г подрібненого льоду, підлужували 10%  $\text{NaOH}$  до рН 9-10. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після випарювання розчинника отримували аналітично чистий продукт.

**1-R-(6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)амінокислоти 5а,в.** Суміш 0,002 Моль сполуки 4а,в, 0,55 г (0,004 Моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та 0,002 Моль відповідно гліцину або аланіну в 15 мл води при  $100^\circ\text{C}$  перемішували на протязі 4-5 год до повного розчинення, охолоджували, підкислювали мурашиною кислотою до рН=3-4, утворений осад відфільтровували і кристалізували з водного етанолу.

**(1-Феніл-6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин 5б.** Суміш 3,0 г (0,01 Моль) сполуки 4б і 1,7 г (0,02 Моль) піперидину в 10 мл етанолу кип'ятили протягом 2 год. Розчинник випарювали, до залишку додавали 20 мл води, утво-

рений осад відфільтровували і перекристалізували з водного етанолу.

**1-R-(6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)гідрозини 6а,б.** До розчину 3 мл 90% гідрозин-гідрату в 5 мл етанолу додавали при перемішуванні розчин 0,01 Моль сполуки 4б,в в 10 мл етанолу. Осад, який утворився через 1 год перемішування, відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізували з етанолу.

**1-R-5-трифторометил-7H-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідин 7а-в.** До розчину 0,005 Моль сполуки 4в,г в 5 мл  $\text{DMF}$  додавали 0,49 г (0,0075 Моль)  $\text{NaN}_3$  і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в 10 мл води, утворений осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу.

#### Висновки

1. Запропонований простий та синтетично зручний підхід до синтезу заміщених 6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-онів, що базується на взаємодії амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з метилтрифтороацетатом.

2. Здійснена спрямована модифікація синтезованих 6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-онів по 4-положенню різноманітними ациклічними функціональними групами та анелювання тетразолічним циклом.

#### Література

1. Vovk M.V., Lebedev P.S. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 57-60.
2. Пат. 2521046 (Німеччина). // *С.А.* — 1976. — Vol. 84. — 59476 x.
3. Vicentini C.B., Forlani G., Martrini M. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2002. — Vol. 50, №17. — P. 4839-4845.
4. Пат. 3833582 США. // *С.А.* — 1974. — Vol. 81. — 152270 y.
5. Inoue S., Nagano H., Nodiff E.A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1964. — Vol. 7. — P. 816-818.
6. Ram V.J., Haque N., Shoeb A. // *J. Prakt. Chem. /Chem.* — Ztg. — 1992. — Bd. 334, №2. — S. 190-192.
7. Vovk M.V., Bolbut A.V., Boyko V.I. et al. // *Mendeleev Commun.* — 2001. — №5. — P. 198-199.
8. Miyashita A., Iijima C., Higashino T. // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 31. — P. 1309-1314.
9. Jonak J.P., Hopkins G.C., Minnemeyer H.J., Tieckelmann H. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 2512-2516.
10. Wong J.L., Fuchs D.S. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 3786-3791.
11. Katritzky A.R., Waring A.J. // *J. Chem. Soc.* — 1962. — P. 1540-1544.

Надійшла до редакції 25.11.2004 р.