

В. А. Макаров, Н. П. Соловьева, О. Б. Рябова,
В. Г. Граник

ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕЗА ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ
РЕАКЦИЕЙ 3,5-ДИАМИНО-4-НИТРОПИРАЗОЛА
С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ
В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВНЫХ АГЕНТОВ

В реакции 3,5-диамино-4-нитропиразола с ацетоуксусным эфиром образуются два основных соединения — 2-амино-3-нитро-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7 и 3-амино-4-нитро-5-(β -гидроксикротолил)аминопиразол. Последний в растворах при нагревании трансформируется в бициклический дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин.

Ключевые слова: нитропиразол, ацетоуксусный эфир, пиразолопиримидин, дикетен.

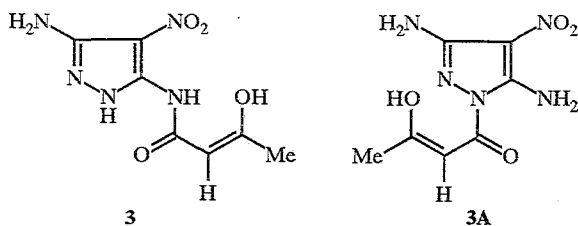
В условиях кислого катализа 3,5-диамино-4-нитропиразол (1) гладко реагирует с ацетоуксусным эфиром с образованием 2-амино-3-нитро-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина-7 (2) [1]. Настоящая работа посвящена изучению этой реакции в присутствии щелочных агентов, так как, по нашим данным [2], для исходного соединения 1 pK_a 8,48 и в этих условиях оно выступает в значительной степени в виде аниона, что могло изменить направление и ход реакции конденсации. В качестве исходных агентов использовали триэтиламин в этаноле, метилат натрия — MeOH (в соотношениях пиразол 1—MeONa 1 : 1, 1 : 3 и 1 : 5), поташ в ДМФА и гидрид натрия в ДМФА. Кроме того, реакцию проводили при нагревании без катализаторов и растворителя. Исследование полученных реакционных смесей проводили с помощью спектроскопии ЯМР. Установлено, что во всех случаях после проведения процесса смесь содержит два основных компонента в разных соотношениях (о других минорных продуктах реакции см. ниже). Одним из продуктов реакции является бициклическое соединение 2, идентичное по спектральным данным и другим физико-химическим свойствам (после выделения) веществу, полученному при использовании кислого катализа [1, 2]. Как правило, именно это соединение преобладает в реакционной смеси (исключение составляет процесс, при котором был использован метилат натрия в метаноле). Соотношение бициклического соединения 2 и второго основного компонента 3, определенное по данным спектров ЯМР 1H , в зависимости от условий проведения реакции представлено в таблице.

При нагревании раствора анализируемой смеси (2 + 3) при 60—80 °С или хранении при 20 °С в течение длительного времени (7 дн и более), судя по спектрам ЯМР 1H , наблюдается заметное уменьшение содержания компонента 3 с одновременным и соответственным увеличением количества бициклического вещества 2, т. е. имеет место процесс трансформации соединения 3 в бицикл 2. При хранении раствора более одного месяца при 20 °С в растворе остается только пиразоло[1,5-*a*]пиримидин 2. Этот процесс существенно ускоряется при нагревании исследуемой смеси. Так, при попытке кристаллизации из ДМФА (160 °С) был выделен исключительно пиразолопиримидин 2; аналогичная картина наблюдалась при сушке исследуемой смеси при 105 °С в течение 6 ч. Соединение 3 не удалось выделить в виде индивидуального соединения, поэтому его строение анализировали в смеси с пиразолопиримидином 2 с помощью данных

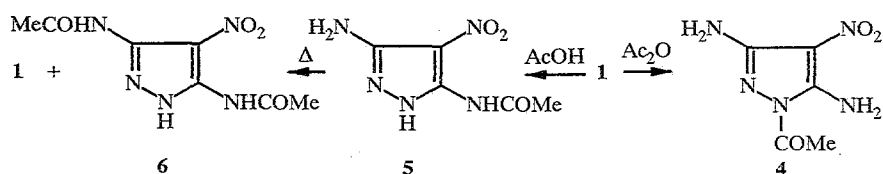
Условия проведения реакций и соотношение продуктов реакции 2/3,
по данным спектров ЯМР ^1H

Растворитель	Катализатор	T реакции, °C	Время реакции, ч	Соотношение продуктов реакции 2/3	Условия съемки спектров (T раств./ T съемки, °C)
MeOH	HCl	56	3	1,00/0	[1]
EtOH	1 моль Et ₃ N	76	3	0,60/0,40	70/70
MeOH	1 моль MeONa	56	3	0,45/0,55	60/60
MeOH	3 моль MeONa	20	3	0,40/0,60	20/20
MeOH	5 моль MeONa	56	3	0,33/0,67	60/20
DMFA	1,5 моль K ₂ CO ₃	100	4	0,80/0,20	60/20
DMFA	1,5 моль NaNH	100	4	0,60/0,40	60/20
AУЭ		20	24	0,56/0,44	60/20
AУЭ		156	1	0,66/0,34	60/20

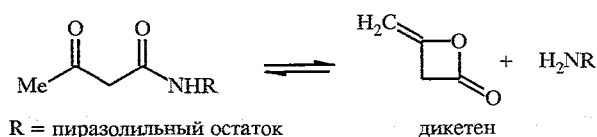
спектроскопии ЯМР (см. экспериментальную часть). Некоторый разброс значений в спектрах этого соединения связан с различным составом исследуемых реакционных смесей 2 и 3. В спектре ЯМР ^{13}C смеси (33% соединения 2 и 67% соединения 3) наряду с сигналами пиразоло[1,5-*a*]пиримидина 2 наблюдаются сигналы, относящиеся к соединению 3 (спектр снят в режиме с полным подавлением протонов): 16,8 (уз. с), 103,7 (сильно уш. с), 108,4 (малоинтенс. с), 141,2 (уш. с), 149,2 (уз. с), 153,1 (с) и 161,9 м. д. (сильно уш. с). В спектре, снятом в режиме без подавления протонов, мультиплетность проявляется только для сигналов при 16,8 (к, CH₃) и 149,2 м. д. (м) — сигнал атома углерода, связанного с группой CH₃. Мультиплетность остальных сигналов ^{13}C определить не удается из-за сильного их уширения. При съемке спектра ЯМР ^{13}C при 60—70 °C происходит заметное сужение ранее уширенных сигналов. Приведенные данные, в частности отсутствие сигналов Et- и C=O кетонной группы, ограничивают обсуждение возможных структур следующими двумя вариантами:



Казалось бы, обсуждавшееся выше превращение соединения 3 в 2 говорит в пользу строения исследуемого соединения 3A, однако спектральные данные не согласуются с этой структурой. Во-первых, в спектре ЯМР ^1H этого соединения не наблюдается сигнал второй группы NH₂ (индивидуально либо в виде общего сигнала интенсивностью 4H). Во-вторых, для структуры 3A трудно объяснить наблюдаемое в спектре ЯМР ^{13}C заметное уширение сигналов некоторых атомов углерода. В то же время для структуры 3 уширение некоторых сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C может быть связано с амидной изомерией фрагмента при экзоциклическом атоме азота 5-NH. Для прояснения ситуации требовалось изучить спектры модельных соединений, близких по структуре соединениям 3 и 3A, т. е. соединений, имеющих ацильные группировки при эндо- и экзоциклических атомах азота. С этой целью было изучено ацилирование 3,5-диамино-4-нитропиразола 1, в результате реакции которого с уксусным ангидридом с высоким выходом выделено 1-ацетилпроизводное 4, а при ацилировании уксусной кислотой получена смесь, состоящая в основном из 3-амино-4-нитро-5-ацетиламинопиразола (5) и исходного соединения 1 (80 : 20).

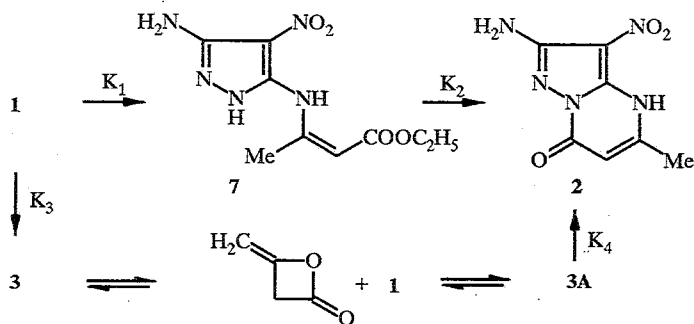


Данные спектроскопии ЯМР (см. экспериментальную часть) свидетельствуют о том, что при 1-ацилировании неподделенная пара электронов эндоциклического атома азота включена в ароматическую систему, практически не сопряжена с группой C=O, а амидная изомерия не реализуется и соответственно не наблюдается уширение сигналов атомов углерода. Отметим (что важно для дальнейших рассуждений), что при нагревании исследуемой смеси соединений 5 и 1 с преобладанием 5 при $\sim 100^\circ\text{C}$ в течение 6 ч наблюдается образование 3,5-диацетиламино-4-нитропиразола (6) (диспропорционирование), установленное с помощью спектроскопии ЯМР ^1H (δ COCH₃ = 2,14 м. д.) и спектров ЯМР ^{13}C : 23,49 (COCH₃); 110 (сильно уш. с, C₍₄₎); 140 м. д. (сильно уш. с, C₍₃₎, C₍₅₎). Как видно из спектральных данных для соединений 4 и 5, именно соединение 5 весьма схоже с пиразолом 3, для которого, как и для соединения 5, характерны наличие амидной изомерии и связанное с эти явлением уширение некоторых сигналов углерода в спектре ЯМР ^{13}C . Отметим также близость сигналов атомов углерода C₍₅₎ для пиразолов 3 и 5: 141,2 и 139,8 м. д. соответственно, в то время как для соединения 4 химический сдвиг атома C₍₅₎ составляет 149 м. д. Отсюда следует однозначное отнесение сигналов атомов углерода в соединении 3 (см. экспериментальную часть) и исключение альтернативной структуры 3А как возможного второго компонента смеси, образующейся при реакции диаминопиразола 1 с ацетоуксусным эфиром. Очевидно, что идентификация второго компонента смеси как 3 создает новую проблему — каким образом это соединение превращается в пиразолопиримидин 2. В какой-то мере ответ на этот вопрос дает описанное выше диспропорционирование соединения 5 в 6. Другими словами, в сходной системе возможно отщепление ацильной группы от экзоциклической группы NH с переносом ее в другое положение. Нам представляется, что вероятная трактовка наблюдаемого явления заключается в наличии равновесия типа



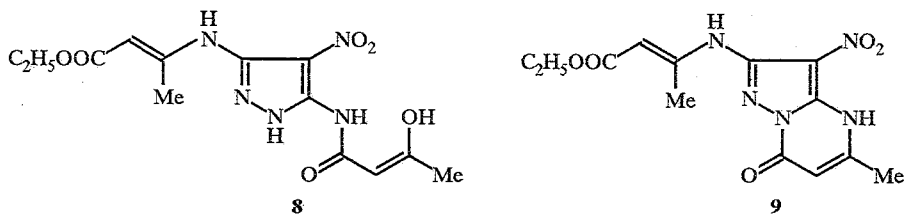
с последующим присоединением дикетена по другому положению фрагмента R и дальнейшей необратимой стадией циклизации, которая смещает равновесие в сторону конечного продукта реакции. В литературе имеются данные о диссоциации ацетоацетамидов на соответствующие амины и кетен (или дикетен) [3], однако такое разложение наблюдалось при 160°C и выше. В нашем случае процесс наблюдался даже при комнатной температуре, чему, возможно, способствовала необычная амидная компонента — диаминонитропиразольный остаток. Как видно из приведенного материала, процесс трансформации соединения 3 в 2 резко ускоряется даже при кратковременном нагревании (например, при попытке перекристаллизации этой смеси из ДМФА). Можно полагать, что такого рода перегруппировка протекает с меньшей скоростью, чем реакция конденсации ацетоуксусного эфира с соединением 1 с последующей циклизацией, как мы обсуждали это для случая кислотного катализа [1].

Предлагаемая наиболее вероятная, с нашей точки зрения, схема исследуемого процесса включает два параллельных направления взаимодействия диаминопиразола 1 с ацетоуксусным эфиром, приводящих в конечном итоге к одному результату — бициклическому пиразолопиримидину 2.



При этом $K_2 \gg K_1$, что является причиной отсутствия интермедиата 7 в реакционной смеси. В то же время K_3 несколько меньше, чем K_1 , и преобладающее направление — образование соединения 2, но $K_3 > K_4$, вследствие чего соединение 3 может быть идентифицировано в смеси.

В заключение вернемся к вопросу о смеси, полученной при взаимодействии соединения 1 с ацетоуксусным эфиром в присутствии гидрида натрия. В этом случае помимо сигналов соединения 2 (50%) и 3 (30%) в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси присутствуют сигналы соединений 8 (9%) и 9 (11%). Судя по спектральным данным, эти соединения образуются при дальнейшей конденсации ацетоуксусного эфира во второй аминогруппе соединений 3 и 2.



В пользу данного предположения свидетельствует, во-первых, тот факт, что подобного типа соединения уже были выделены нами ранее [1] и, во-вторых, данные спектров ЯМР ^1H , в которых наблюдаются сигналы дополнительных групп CH_3 и $=\text{CH}$: 2,47 (3H, уш. с, CH_3); 6,36 (1H, уш. с, $=\text{CH}$) для 8 и 2,39 (3H, д, CH_3); 6,04 м. д. (1H, к, $=\text{CH}$) для 9 и сигналы O-этильных групп: 1,10 (3H, т, CH_3) и 4,10 м. д. (2H, к, CH_2). При стоянии раствора енаминовые фрагменты гидролизуются с образованием соединений 3 и 2 и ацетоуксусного эфира, а в дальнейшем наблюдается соответствие спектров раствора и бицикла 2, т. е. имеет место последовательная трансформация соединения 8 в 3 и затем в 2, а далее 9 — в 2, что вполне соответствует приведенным выше данным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

2-Амино-3-нитро-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидион-7 (2) и 3-амино-4-нитро-5(β -гидроксикротонил)аминопиразол (3). А (в присутствии основного катализатора). К суспензии 1,0 г (7 ммоль) 3,5-диамино-4-нитропиразола 1 в 30 мл соответствующего растворителя добавляют рассчитанное количество основного агента (см. таблицу) и после растворения 6,2 мл (21 ммоль) ацетоуксусного эфира. Реакционную массу выдерживают при температуре кипения (см. табл.) до исчезновения ярко-красного окрашивания, характерного для 3,5-диамино-4-нитропиразола 1, затем охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют 10% водной соляной кислотой и отфильтровывают ярко-желтый осадок смеси соединений 2 и 3, который промывают водой и эфиром.

Б (без катализатора). Суспензию 1,0 г (7 ммоль) 3,5-диамино-4-нитропиразола 1 в 20 мл ацетоуксусного эфира выдерживают в условиях, сформулированных в таблице. Реакционную массу охлаждают, разбавляют метанолом и отфильтровывают ярко-желтый осадок смеси соединений 2 и 3. Выходы в пересчете на 2-амино-3-нитро-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидион-7 2 90—95%. Маточные растворы в некоторых случаях упаривают и изучают с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . При этом соотношение соединений 2 (физико-химические характеристики и спектральные данные пиразолопиримидина 2 полностью соответствуют описанным [1]) и 3 не отличается от их соотношения в выделенной сухой смеси). M^+ : 209 и 227. Спектр ЯМР ^1H для 3 (ДМСО- D_6): 2,43—2,47 (3H, с, CH_3); 6,22—6,30 (1H, с, $=\text{CH}$); 6,60—6,83 м. д. (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C для 3 (ДМСО- D_6): 16,8 (CH_3); 103,7 (CH); 108,4 ($\text{C}_{(4)}$); 141,2 и 149,2 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$); 153,1 ($\text{C}-\text{OH}$); 161,9 м. д. ($\text{C}=\text{O}$).

1-Ацетамидо-3,5-диамино-4-нитропиразол (4). Суспензию 1,0 г (7 ммоль) пиразола 1 в 10 мл уксусного ангидрида перемешивают при -20°C 20 мин, отфильтровывают 1,0 г (78%) желтого кристаллического вещества. Т.пл. $176-78^\circ\text{C}$ (из смеси ДМФА—вода). M^+ : 185. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 2,41 (3H, с, COCH_3); 8,40 и 8,50 (два равноинтенсивных по 1H, уш. с, $5-\text{NH}_2$); 6,39 м. д. (2H, с, $3-\text{NH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- D_6): 23,55 (CH_3); 108,5 ($\text{C}_{(4)}$); 148,8 и 149,8 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$); 173,5 м. д. ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 32,54; Н 3,78; N 37,54. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 32,43; Н 3,78; N 37,83.

3-Ацетамидо-5-амино-4-нитропиразол (5), 3,5-диацетамидо-4-нитропиразол (6). Суспензию 1,0 г (7 ммоль) пиразола 1 в 20 мл уксусной кислоты кипятят 2 сут; после упаривания реакционной массы получают смесь пиразолов 1, 5 и 6, которую исследуют методами спектроскопии ЯМР. M^+ : 185 и 227. Спектр ЯМР ^1H для 5 (смесь соединений 5 и 1 с преобладанием 5) (ДМСО- D_6): 2,06 (3H, с, COCH_3); 7,05 (2H, с, 3NH_2); 8,06 (1H, уш. с, NHCO) и 11,60 м. д. (1H, сильно уш. с, цикл.-NH). Спектр ЯМР ^{13}C для 5 (ДМСО- D_6): 23,6 (CH_3); 111,2 (сильно уш. малоинтенс. с, $\text{C}_{(4)}$); 139,8 (сильно уш., $\text{C}_{(5)}$); 148,1 ($\text{C}_{(3)}$) и 169,5 м. д. (сильно уш., CON). Для пиразола 6 спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 2,14 м. д. (3H, с, COCH_3) и спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- D_6): 23,49 (с, COCH_3); 110 (сильно уш. с, $\text{C}_{(4)}$); 140 м. д. (сильно уш. с, $\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$).

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. N. F. Aly, A. F. M. Fahmy, H. A. Baddawy, A. N. Alkhateeb, *Ind. J. Chem. B.*, 20, 489 (1981).

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

Поступило в редакцию 17.11.98