

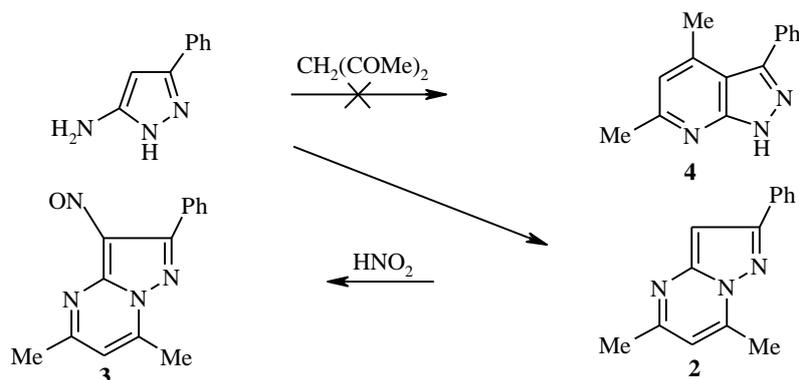
Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, В. И. Сорокин

ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ НА ОСНОВЕ  
5-АМИНОПИРАЗОЛОВ, НЕ ЗАМЕЩЕННЫХ В ПОЛОЖЕНИИ 1

При конденсации ряда 5-аминопиразолов, не замещенных в положении 1, с различными симметричными β-дикетонами получен ряд пиразоло-[1,5-а]пиримидинов, представляющих интерес в качестве физиологически активных соединений. Гексафторацетилацетон реагирует по другому направлению, образуя пиразоло[4,5-*b*]пиридин.

**Ключевые слова:** аминопиразолы, β-дикетоны, пиразолопиримидины.

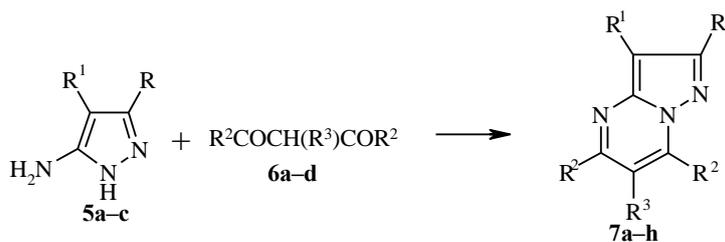
Ранее [1] было обнаружено, что 3-фенил-5-аминопиразол **1** при нагревании до 140 °С с ацетилацетоном образует 2-фенил-5,7-диметилпиразоло-[1,5-*a*]пиримидин (**2**). К сожалению, в работе не были приведены выход и другие характеристики, кроме анализов на С, Н, N.



Доказательством того, что конденсация шла по положению 1 (а не 4) ядра пиразола являлось легкое нитрозирование соединения **2** с образованием нитрозопроизводного **3**. В случае образования структуры **4** реакция нитрозирования была бы мало вероятна.

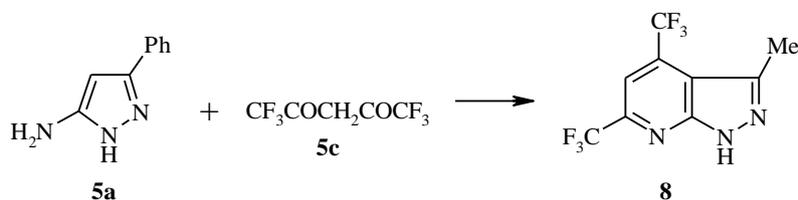
Мы решили расширить рамки этой конденсации, используя ряд других 5-аминопиразолов и симметричные β-дикетоны (несимметричные, естественно, давали бы смесь изомеров).

Следует отметить, что конденсация с ацетилацетоном **6a**, метилацетилацетоном **6b** и гексафторацетилацетоном **6c** протекает экзотермично (при смешивании компонентов наблюдается заметное разогревание), но для высокого выхода требуется нагревание в течение 2 ч при температуре в бане до 140 °С. С дибензоилметаном реакция идет значительно медленнее и температуру бани необходимо поддерживать на уровне 160–170 °С.



**5a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = Et, **a, b** R<sup>1</sup> = H, **c** R<sup>1</sup> = Me; **6 a, b** R<sup>2</sup> = Me, **c** R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>, **d** R<sup>2</sup> = Ph, **a, c, d** R<sup>3</sup> = H, **b** R<sup>3</sup> = Me; **7 a, b, d** R = Me, **c, e** R = Et, **f-h** R = Ph, **a, b, d, f-h** R<sup>1</sup> = H, **c, e, R**<sup>1</sup> = Me, **a, c-g** R<sup>2</sup> = Me, **b, h** R<sup>2</sup> = Ph, **a-c, f, h** R<sup>3</sup> = H, **d, e, g** R<sup>3</sup> = Me

Дополнительным, хотя и косвенным подтверждением протекания реакции по положению 1 является факт такого же легкого прохождения процесса и для 4-замещенного 5-аминопиразола **5c** с образованием производных **7c** и **7e**. Окончательным подтверждением структуры **7** явился анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Сигнал протона в положении 4 ядра пиразола лежит в области 5.8–7 м. д. и легко отличим. Кроме того, в случае образования структур типа **8** в спектре должен был бы присутствовать сигнал протона NH в области 9.5–14 м. д. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (см. экспериментальную часть) свидетельствуют, что во всех случаях конденсации, кроме использования гексафторацетилацетона, реакция протекает с образованием пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Однако в случае взаимодействия гексафторацетилацетона и 3-метиламинопиразола **5a** образовывался 3-метил-4,6-дитрифторметилпиразоло[4,5-*b*]пиримидин (**8**). Ранее такую конденсацию мы наблюдали для N-замещенных 5-аминопиразолов [2].



Структура соединения **8** подтверждена данными спектра ЯМР <sup>1</sup>H, в котором присутствовал синглет группы Me в области 2.65 м. д., только один синглет в области ароматических протонов 7.75 м. д. (5-H) и уширенный синглет протона NH в области 14.3 м. д. Такое изменение направления циклизации может быть обусловлено большей электроотрицательностью атома углерода группы C=O в **6c**, достаточной для электрофильной атаки в активное положение 4 ядра аминопиразола.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Perkin-Elmer в таблетках KBr, УФ спектры – на спектрометре Specord M-40 в спирте; спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. ТСХ выполнялась на пластинках Silufol.

**3-Метил-5-аминопиразол (5a).** Смесь 24.6 г (0.3 моль) β-аминокротонитрила и 50 мл гидразингидрата, содержащего 0.8 моль гидразина нагревают до кипения с обратным холодильником. Затем из реакционной массы в вакууме отгоняют избыток гидразингидрата, а остаток разгоняют. Получают 22.6 г (77.7%) аминопиразола с т. кип. 152–153 °С (6 мм рт. ст.); закристаллизовывается при стоянии, т. пл. 48–49 °С.  $R_f$  0.52 (метанол–ацетон, 1:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1490, 1580, 3250. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ : 232 нм,  $\lg \epsilon$  3.84. Найдено, %: С 49.2; Н 7.4; N 43.6. С<sub>4</sub>Н<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 49.48; Н 7.72; N 43.30.

**3-Фенил-5-аминопиразол (5b).** Смесь 8.7 г (0.06 моль) бензоилацетонитрила, 15 мл метилцеллозольва, 4 мл 85% гидразингидрата нагревают с обратным холодильником до кипения. Реакционную смесь упаривают на роторном испарителе досуха и остаток перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1:2. Получают 7.4 г (77.6%) аминопиразола с т. пл. 123 °С (т. пл. 123 °С [3]).  $R_f$  0.13 (бензол–ацетон, 2.5:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1500, 1560, 1610, 3240. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , 254 нм,  $\lg \epsilon$  3.84. Найдено, %: С 49.2; Н 5.7; N 26.3. С<sub>9</sub>Н<sub>9</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.92; Н 5.66; N 26.42.

**3-Этил-4-метил-5-аминопиразол (5c)** получают аналогично 3-метил-5-аминопиразолу из 0.1 моль α-метил-β-иминобутиронитрила и 0.4 моль 85% гидразингидрата с выходом 79%, т. кип. 141–143 °С (2 мм рт. ст.) в виде густого желтого масла.  $R_f$  0.50 (метанол–ацетон, 1:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1500, 1590, 3300. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ : 231 нм,  $\lg \epsilon$  (3.77). Найдено, %: С 57.4; Н 8.8; N 32.9. С<sub>6</sub>Н<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.60; Н 8.81; N 33.60.

**Общая методика конденсации.** Смесь 0.05 моль соответствующего аминопиразола и 0.051 моль β-дикарбонильного соединения нагревают в открытой колбе на металлической бане при температуре бани 140–150 °С, позволяя отгоняться отщепляющейся воде (в случае дибензоилметана температура бани 160–170 °С). После этого закристаллизовавшуюся смесь перекристаллизовывают из 80% спирта и при необходимости повторно из смеси бензол–гексан.

**2,5,7-Триметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7a).** Выход 92%, т. пл. 69–70 °С.  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 5:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1450, 1560, 1620. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 234 (4.73); 265 (3.43); 267 (3.48); 282 (3.64); 312 (3.43). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.44 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.66 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.22 (с, 3-H); 6.66 (с, 6-H). Найдено, %: С 66.9; Н 6.9; N 25.8. С<sub>9</sub>Н<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.08; Н 6.83; N 26.09.

**2-Метил-5,7-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7b).** Выход 98%, т. пл. 112–113 °С.  $R_f$  0.31 (бензол), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1495, 1560, 1610. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 236 (4.23); 267 (4.60); 321 (3.83); 367 (3.53). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.47 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 7.50 (с, 6-H); 7.47–8.25 (м, аром. протоны); 6.52 (с, 3-H). Найдено, %: С 79.6; Н 5.2; N 15.1. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 80.00; Н 5.26; N 14.74.

**2-Этил-3,5,7-триметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7c).** Выход 85%, т. пл. 50–51 °С.  $R_f$  0.62 (бензол–ацетон, 5:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1510, 1545, 1590, 1630, 1670 (сл.). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 238 (4.35), 278 (3.27), 289 (3.25). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.28 (3H, т, 2-CH<sub>3</sub>); 2.74 (2H, кв, 2-CH<sub>2</sub>); 2.20 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.46 (5H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.63 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.75 (с, 6-H). Найдено, %: С 70.0; Н 8.2; N 22.4. С<sub>11</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69.84; Н 7.94; N 22.22.

**2,5,6,7-Тетраметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7d).** Выход 86%, т. пл. 126–127 °С.  $R_f$  0.67 (бензол–ацетон, 5:1), проявление иодом. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1450, 1490, 1525, 1620. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 235 (4.50); 269 (3.38); 284 (3.23); 294 (3.23). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.42 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.68 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.28 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.08 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.18 (с, 3-H). Найдено, %: С 68.7; Н 7.7; N 24.2. С<sub>10</sub>Н<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.57; Н 7.43; N 24.00.

**2-Этил-3,5,6,7-тетраметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7e).** Выход 79%, т. пл. 72–73 °С.  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 4:1), проявление иодом с последующим нагреванием. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1450, 1505, 1530, 1580, 1630, 1675 (сл.). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 239 (4.78), 281 (3.33), 291 (3.39), 333 (3.59). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.28 (3H, т, 2-CH<sub>3</sub>); 2.74 (2H, кв, 2-CH<sub>2</sub>); 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.46 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.65 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 70.9; Н 8.2; N 21.0. С<sub>12</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.94; Н 8.37; N 20.69.

**2-Фенил-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (7f).** Выход 97%, т. пл. 155–156 °С.  $R_f$  0.53 (бензол–ацетон, 4:1), проявление иодом с последующим нагреванием. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1440, 1470, 1525, 1560, 1625. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 239 (4.42), 259 (4.77), 283 (4.04), 299 (3.98). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.48 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.76 (с,

3-Н); 7.37 (т, *p*-Н аром.); 7.47 (д. д, *m*-Н аром.); 8.00 (д, *o*-Н аром.). Найдено, %: С 75.2; Н 5.9; N 19.1. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.34; Н 5.83; N 18.83.

**2-Фенил-5,6,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (7g).** Выход 90%, т. пл. 187–188 °С. *R<sub>f</sub>* 0.57 (бензол–ацетон, 4:1), проявление иодом с последующим нагреванием. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1430, 1465, 1520, 1630. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 235 (4.24), 244 (4.37), 254 (4.56), 262 (4.63), 272 (4.54), 299 (3.87), 310 (3.83). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.47 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.77 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.81 (с, 3-Н); 7.37 (т, *p*-Н аром.); 7.48 (д. д, *m*-Н аром.); 7.98 (д, *o*-Н аром.). Найдено, %: С 76.3; Н 6.3; N 18.1. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.95; Н 6.33; N 17.72.

**2,5,7-Трифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (7h).** Выход 94%, т. пл. 153–155 °С. *R<sub>f</sub>* 0.64 (бензол), проявление иодом с последующим нагреванием. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1450, 1470, 1500, 1560, 1580, 1615. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 236 (4.78), 260 (4.96), 342 (4.20). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.07 (с, 3-Н); 7.4–8.3 (м, протоны фенильных ядер и 6-Н). Найдено, %: С 83.1; Н 4.8; N 12.3. C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 82.90; Н 4.90; N 12.10.

**3-Метил-4,6-дифторметилпиразоло[4,5-*b*]пиридин (8).** Выход 66%, т. пл. 125–126 °С. *R<sub>f</sub>* 0.69 (бензол–ацетон, 6:1). Проявление в УФ. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1410, 1450, 1495, 1550, 1590, 1620. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 233 (4.32), 267 (3.40), 278 (3.61), 287 (3.65), 321 (3.49). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.65 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 7.75 (с, 5-Н); 14.3 (с, NH). Найдено, %: С 40.9; Н 1.65; N 15.8. C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 41.5; Н 1.92; N 16.15.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Checchi, M. Pidi, P. Papini, *Gazz. chim. ital.*, **85**, 1558 (1955).
2. С. В. Табак, И. И. Грандберг, А. Н. Кост, *XTC*, 116 (1965).
3. И. И. Грандберг, Дин-Вей-пы, А. Н. Кост, *ЖОХ*, 2311 (1961).

Московская сельскохозяйственная  
академия им. К. А. Тимирязева,  
Москва 127550, Россия  
e-mail: intelbioscan@mtu-net.ru

Поступило в редакцию 02.03.2000