



На правах рукописи

Чувашлев Алексей Сергеевич

**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ
5-АЛКИЛ-3-АМИНО-4-АРИЛПИРАЗОЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

- 2 ДЕК 2010

Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель:

доктор химических наук
Крыльский Дмитрий Вильямович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Егорова Алевтина Юрьевна

кандидат химических наук
Ткач Иосиф Исаакович

Ведущая организация:

Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 10 декабря 2010 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.212.038.19 в Воронежском государственном университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская пл. 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета.

Автореферат разослан "9" ноября 2010 года.

Учёный секретарь диссертационного совета



Крысин М.Ю.

Актуальность темы. К важнейшим задачам синтетической органической химии относятся: разработка эффективных, экономичных и безопасных методов синтеза новых соединений, исследование особенностей строения, реакционной способности и возможных сфер практического применения новых веществ. Наибольшее внимание исследователей традиционно привлекает химия гетероциклов, что объясняется чрезвычайным разнообразием строения, свойств, широчайшим спектром применения веществ гетероциклической природы. Одними из наиболее теоретически важных и практически интересных являются азолы, в частности – аминоазолы, предоставляющие широкие возможности для построения линейно связанных и конденсированных гетероциклов, многие из которых уже нашли практическое применение.

Несмотря на большое количество работ, посвященных различным сторонам химии аминоазолов, многие вопросы остаются открытыми. Наличие различных по своей природе нуклеофильных реакционных центров открывает широкие возможности как для двух-, так и для многокомпонентных реакций гетероциклизации, и в то же время порождает проблемы регио- и хемоселективности. В частности, для аминопиразолов необходимы всесторонние исследования закономерностей бинарной и трехкомпонентной конденсаций с различными электрофильными реагентами, механизмов и региоселективности превращений, направления циклизации (3)5-аминопиразолов и дальнейшей модификации полученных соединений.

Работа выполнена при поддержке проектов: Минобрнауки РФ АВИЦП «Развитие научного потенциала высшей школы на 2009-2010 гг.» (№ проекта 211/4453) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2010-2012 гг.» (госконтракт № 14.740.11.0368).

Цель настоящего исследования заключалась в разработке методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов.

Научная новизна.

- Установлено, что взаимодействие аминопиразолов с диметиламиностиленовыми производными алкил-, арил-, гетарилкетонов, циклопентанонов протекает региоспецифично, в то время как использование производных этил-4-оксопентаноата и циклогексанола приводит к образованию смеси изомерных продуктов с различным соотношением.

- На основе данных РСА доказана региоспецифичность процесса аминометилирования 6-ацетил-2,7-диметил-4-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина с образованием диметиламино-винилпиразоло[1,5-*a*]пириминилэтанона.

- Установлено, что гидразинолиз аминометиленового производного 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина приводит к образованию линейно связанного пиразолопиримидинилпиразола.

- Впервые получены новые конденсированные гетероциклические системы:

- пиразолопиримидотриазепина - гетероциклизацией 7-иминопиразолопиримидо-6-карбогидразида триэтоксиметаном, диметилацеталем диметилформамида (ДМА ДМФА), этилксалатом;
- пентааза-дициклопента[*a,f*]нафталина - гетероциклизацией пиразолопиримидинилпиразола с использованием ДМА ДМФА;

- гексааза-индено[5,4-а]флуорена - взаимодействием 7-амино-6-бензимидазолпиразолопиримидина с трифосгеном или ДМА ДМФА.
- 3-аминодипиразоло[1,5-а;4',3'-е]пиримидина - гидразинолизом 7-аминопиразолопиримидо-6-карбонитрила;
- гексааза-циклопента[а]флуорен-9-она – циклизацией дипиразоло[1,5-а;4',3'-е]пиримидин-3-иламина этилацетоацетатом;
- гексааза-бензо[а]циклопента-[i]флуорена – реакцией дипиразоло[1,5-а;4',3'-е]пиримидин-3-иламина с диметиламиновинилциклогексанолом.

Практическая значимость работы. Разработаны общие препаративные методы циклизации замещенных аминопиразолов с образованием перспективных к дальнейшей функционализации гетероциклических соединений. Разработан ряд методов функционализации пиразолопиримидинов с целью построения новых гетероциклических систем.

Положения, выносимые на защиту:

- методы синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем с участием 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов на основе реакций двух- и трёхкомпонентной конденсации;
- региохимические особенности процессов взаимодействия аминопиразолов с диметиламинометиленовыми производными алифатических и циклических метиленактивных соединений;
- способы функционализации замещённых пиразолопиримидинов посредством введения в состав молекулы гидразидного, диметиламинометиленового, амидинового фрагментов.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на XVIII Российской молодежной научной конференции, (Екатеринбург, 2008); IV Всероссийской конференции (Воронеж, 2008); XI международной научно-технической конференции (Волгоград 2008); Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи (Белгород 2009); Международной конференции (Кисловодск 2009); IV Всероссийской с международным участием научно-методической конференции (Воронеж 2010); Всероссийской молодежной конференции (Санкт-Петербург 2010); XX Российской молодежной научной конференции (Екатеринбург 2010); International Symposium on "Advanced science in organic chemistry" (Miskhor, Crimea 2010).

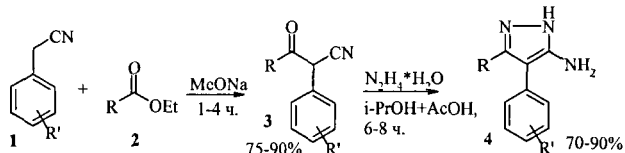
Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ: 6 статей, из них 3 в изданиях, включенных в список ВАК, 11 тезисов докладов конференций различных уровней.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 14⁴ страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 245 наименований, содержит 2² таблиц и 4 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Получение 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов

Исходные аминопиразолы получались ацилированием соответствующих бензилцианидов эфирами кислот с последующей циклизацией гидратом гидразина.



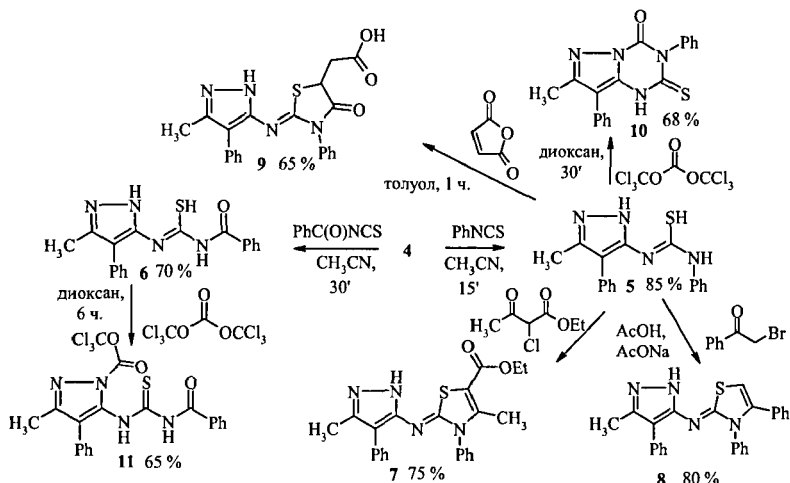
R = H, CH₃, C₂H₅, CH₃OCH₂; R' = H, o-MeO, m-MeO, m-Cl, p-Cl, p-Br, p-F.

2. Получение и гетероциклизация продуктов взаимодействия 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов с моноэлектрофильными реагентами

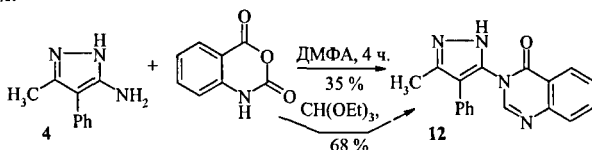
В молекуле аминопиразола 4 содержатся два нуклеофильных центра, различающихся своей реакционной способностью. Найдено, что при взаимодействии с моноэлектрофильными реагентами образуются производные по экзациклической аминогруппе, обладающей большей нуклеофильностью.

Так, 5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-иламин 4 легко вступает во взаимодействие с фенил- и бензоилэтиотиацианатами с образованием N-пиразолил-N'-фенил- (5) и N-пиразолил-N'-бензоилтиомочевин (6). Для тиомочевин известны реакции гетероциклизации с биелектрофильными реагентами с образованием тиазольного цикла. Однако, полученные в настоящей работе 1-(5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-ил)-3-фенил-тиомочевина (5) и 1-бензоил-3-(5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-ил)-тиомочевина (6) ранее в подобные реакции не вводились. Нами установлено, что тиомочевина (5) реагирует с фенацилбромидом, 2-хлорацетоуксусным эфиром, малеиновым ангидридом с образованием этилового эфира 4-метил-2-[5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-илимино]-3-фенил-2,3-дигидро-тиазол-5-карбоновой кислоты (7), [3,4-дифенил-3Н-тиазолилиден]-(5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-ил)-амин (8), {2-[5-метил-4-фенил-2Н-пиразол-3-илимино]-4-оксо-3-фенил-тиазолидин-5-ил}-уксусной кислоты (9), соответственно. В то же время, N-пиразолил-N'-бензоилтиомочевина (6) не вступает в указанные реакции гетероциклизации. Различие в реакционной способности соединений 5 и 6 объясняется пониженной нуклеофильностью атома азота, несущего бензоильную группу, в последнем случае.

Взаимодействие тиомочевин 5 и 6 с трифосгеном протекает с участием эндоциклического атома азота пиразольного цикла и в случае N-пиразолил-N'-фенил-тиомочевины (5) позволяет замкнуть триазиновый цикл с образованием 7-метил-3,8-дифенил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она 10. В случае N-пиразолил-N'-бензоилтиомочевины (6) из реакционной среды был выделен только трихлорметилловый эфир 5-(3-бензоил-тиоуреидо)-3-метил-4-фенил-пиразол-1-карбоновой кислоты (11).



Взаимодействие 5-метил-3-амино-4-фенилпиразола **4** с изатовым ангидридом в среде ДМФА приводит к образованию 3-(3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-4(3*H*)-хиназолинона (**12**). Реакция является трехкомпонентной и предположительно протекает через стадии ацилирования аминопиразола изатовым ангидридом с последующей гетероциклизацией с участием молекулы растворителя.



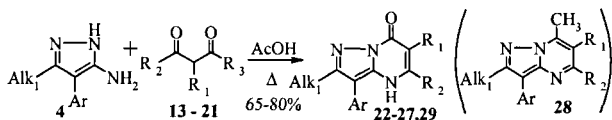
Для подтверждения данного предположения был осуществлён встречный синтез пиразолохиназолина **12** с использованием триэтилортоформата в качестве растворителя. Найдено, что в этом случае реакция протекает с большим выходом.

3. Реакции двухкомпонентной гетероциклизации 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов

В настоящей работе подробно исследовано взаимодействие аминопиразолов с β-кетозфирами различной природы. Найдено, что реакция протекает региоселективно, включая стадию конденсации экзоциклической аминогруппы аминопиразола с карбонильным фрагментом кетозфира с последующим ацилированием эндоциклического азота сложноэфирной группой последнего. Исходя из 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов **4** и эфиров **13** - **19** синтезированы пиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны **22** - **27**.

Установлено, что оптимальными условиями проведения гетероциклизации являются нагревание смеси пиразола **4** с 10% избытком кетозфира в ледяной уксусной кислоте. Продолжительность реакции зависит от природы

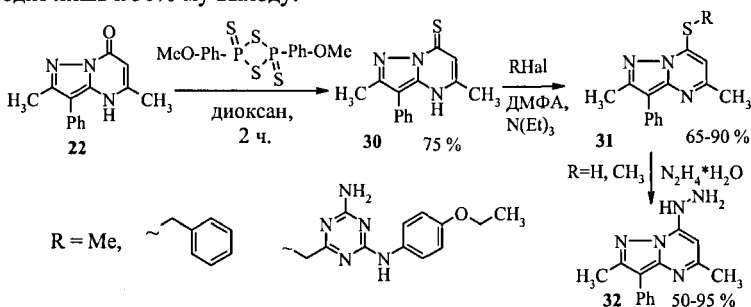
дикарбонильного соединения и составляет от 30 мин (кетозфиры **14**, **15**) до 5-6 часов (кетозфиры **18**, **19**).



Alk₁ = H, Me; Ar = Ph, 3-MeOC₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,4-диMeOC₆H₄; R₁ = Cl, Me, n-Pr, 4-Cl-C₆H₄-CH₂, (CH₂)₂CO₂Et, N₂(Ph, 2-NO₂-N₆H₄, 2-Me-3-MeO-C₆H₃)Ar; R₂ = CH₃, Ar-S-, Het-S-; R₃ = CH₃, OEt.

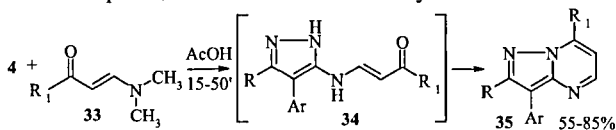
Реакция пентан-2,3,4-трион-3-арилгидразонов **20** и этил-3-оксо-2-(арилгидразон)бутаноатов **21** с аминопиразолом **4** протекает с образованием интенсивно окрашенных соединений: арил-(2,5,7-триметил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-диазенов **28** и 2,5-диметил-3-фенил-6-арилазо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **29**, соответственно.

Полученные пиразоло[1,5-а]пиримидиноны **22-27** могут служить в качестве исходных соединений для синтеза новых замещенных пиразолопиримидинов. Найдено, что при обработке пиразолопиримидинона **22** реактивом Лавессона образуется соответствующий тиоаналог **30**. С учётом возможности его существования в тиольной форме были проведены реакции с рядом алкилирующих агентов: иодистым метилом, бензилхлоридом, 2-амино-4-этоксифениламино-6-хлорметил-1,3,5-триазином. Нагревание эквимольной смеси реагентов в ДМФА в присутствии триэтиламина приводит к получению не описанных ранее продуктов алкилирования **31**. Пиразолопиримидинтион **30**, а также его метильное производное, обрабатывали гидратом гидразина. В обоих случаях был получен (2,5-диметил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-гидразин (**32**), однако в случае S-метильного производного выход составил 95%, в то время как взаимодействие с незамещённым по атому серы соединением **30** приводит лишь к 50%-му выходу.



Другим способом аннелирования пиримидинового цикла к пиразольному фрагменту служит использование енаминонов, получаемых обработкой метиленактивных карбонильных соединений диметилацеталем ДМФА. В настоящей работе исследованы енаминоны как линейного, так и циклического строения. Енаминоны линейного строения реагируют с аминопиразолами региоселективно, с образованием соответствующих пиразолопиримидинов **35**. Реакция включает стадию отщепления диметиламинового фрагмента в результате

атаки экзоциклической аминогруппой аминопиразола, после чего следует замыкание пиримидинового цикла. Оптимальными условиями проведения реакции является нагревание в среде уксусной кислоты, причём в большинстве случаев продолжительность реакции составляла 10-15 минут.



R = H, CH₃, CH₃OCH₂; Ar = Ph, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄;

R₁ = Ph; 4-MeC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; (4-Ph)C₆H₄; PhCH=CH; 4-MeOC₆H₄CH=CH;

PhCH=CH-CH=CH; 4-Py; (CH₃)₂CHCH₂CH₂; 2-Me-6-(4-NO₂C₆H₄)pyridin-3-yl;

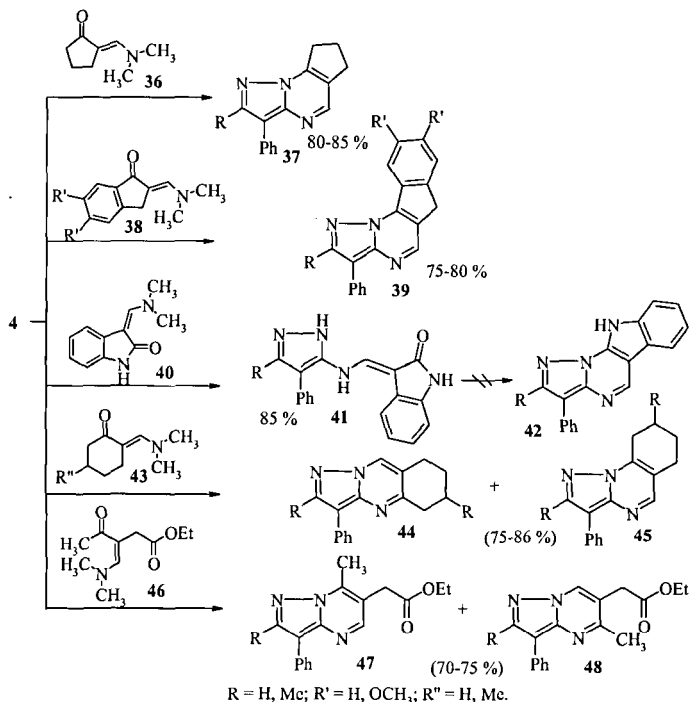
3-Me-2H-pyran-3,4(3H)-dion-3-yl; 5-(4-EtOC₆H₄)-2,5-dihydro-1,2,4-thiadiazole-3-yl.

Енамины - производные циклических кетонов взаимодействуют с аминопиразолами с образованием конденсированных полиядерных систем. Так, взаимодействие аминопиразола **4** с диметиламинометилена-циклопентанонам, -индан-1-оном, а также -диметоксиндан-1-оном проходит региоселективно и приводит к образованию соединений **37**, **39**.

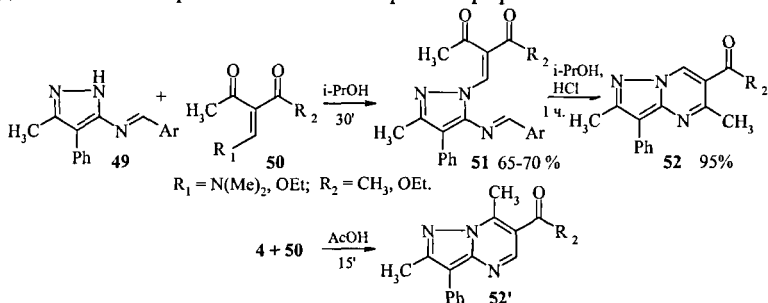
Взаимодействие аминопиразола **4** с диметиламинометиленовым производным оксиндола **40**, содержащим в своём составе малоактивную амидную карбонильную группу, приводит к образованию линейного продукта **41**. Попытки гетероциклизации данного соединения путём сплавления, кипячения в бифениловом эфире и полифосфорной кислоте не привели к образованию структуры **42**.

В случае использования диметиламинометиленовых производных циклогексана **43** наблюдается образование изомерных продуктов. Установлено, что в случае 2-[(диметиламино)метилена]циклогексан-1-она (R'' = H) соотношение региоизомеров составляет 1:1. Об этом свидетельствует соотношение интенсивностей сигналов пиримидиновых протонов при δ 8.35 м.д. для структуры **45** и при 8.77 м.д. для структуры **44**. В случае 2-диметиламинометилена-3-метилциклогексан-1-она (R'' = CH₃) соотношение количеств региоизомеров составляет 1:3. Наконец, в случае использования диметиламинометиленового производного этил-4-оксопентаноата **46** взаимодействие с 5-амино-3-метил-4-фенилпиразолом **4** также приводит к образованию смеси изомерных продуктов в соотношении 1:6.

Для подтверждения предполагаемой реакционной схемы взаимодействия аминопиразолов с диметиламинометиленовыми производными метиленактивных соединений, согласно которой на первой стадии происходит отщепление диметиламина в результате атаки экзоциклической аминогруппы, последняя была защищена с помощью ароматического альдегида с получением азометинового фрагмента (основание Шиффа **49**). Введение пиразолов с защищенной аминогруппой в реакцию с диметиламино-, а также этоксиметиленовыми производными дикарбонильных соединений **50** приводит на первой стадии к продукту замещения с участием эндоциклического атома азота **51**.



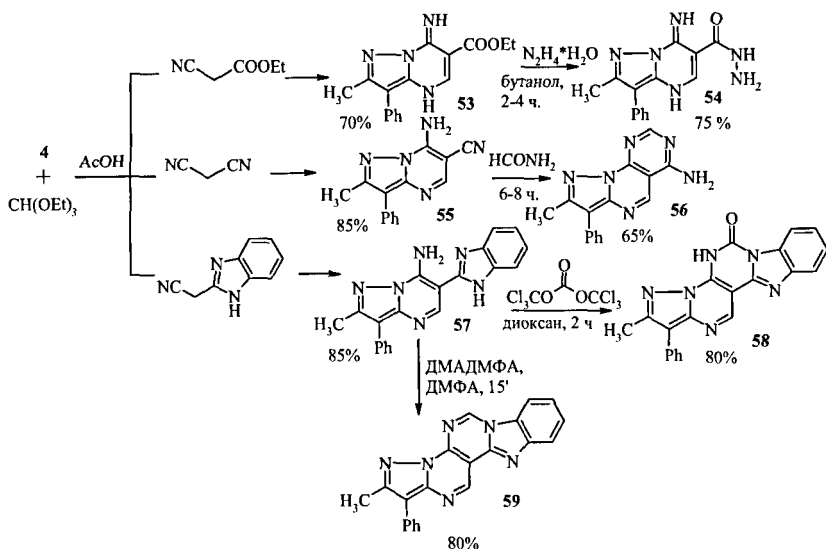
Обработка полученного соединения соляной кислотой в изопропиловом спирте приводит к отщеплению защитной группы с последующей циклизацией. Пиразолопириимидины **52** имеют спектральные отличия от продуктов реакции аминопиразолов с незащищенной аминогруппой **52'**. Так, для 1-(2,5-диметил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пириимидин-6-ил)-этанона (**52**, R₂=Me) сигнал протона в положении С-7 пириимидинового цикла наблюдается в области δ 9.1-9.2 м.д. Для изомерного 1-(2,7-диметил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пириимидин-6-ил)-этанона (**52'**, R₂=Me) сигнал протона в положении С-5 наблюдается в области 8.5-8.6 м.д. Соединения **52** и **52'** различаются также хроматографически.



4. Реакции трёхкомпонентной гетероциклизации 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов

Трёхкомпонентная гетероциклизация 5-алкил-3-амино-4-арилпиразолов **4**, как способ построения пиразолосодержащих гетероциклических систем, исследована на примере триэтилортоформиата и метиленактивных нитрилов. В качестве последних использовались этиловый эфир цианоуксусной кислоты, малондинитрил, бензимидазолилацетонитрил. Найдено, что при кипячении в ортоформате уже в течение 15-30 мин образуются кристаллические продукты: этиловый эфир 7-амино-2-метил-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты **53**, 7-амино-2-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил **55**, 6-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламин **57**.

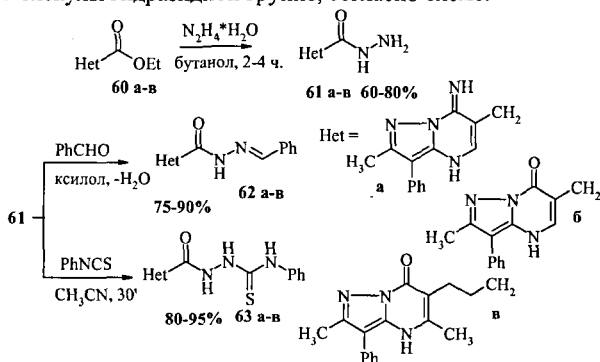
Полученные соединения могут быть использованы в качестве субстратов для построения новых гетероциклических систем. Так, взаимодействие пиразолопиримидинкарбоксилата **53** с гидразингидратом приводит к образованию гидразида **54**. Действие формамида на соединение **55** приводит к формированию дополнительного пиримидинового цикла с образованием 2-метил-3-фенил-1,4,7,9,9b-пентааза-циклопента[а]нафталин-6-иламина **56**. Обработка продукта **57** трифосгеном и ДМА ДМФА приводит к образованию представителей новых гетероциклических систем: 4,5-дигидро-3,3a,4,5a,10,12-гексааза-индено[5,4-а]флуорена - 2-метил-1-фенил-4Н-3,3a,4,5a,10,12-гексааза-индено[5,4-а]флуорен-5-она **58** и 3,3a,4,5a,10,12-гексааза-индено[5,4-а]флуорена - 2-метил-1-фенил-3,3a,4,5a,10,12-гексааза-индено[5,4-а]флуорена **59**, соответственно.



5. Функционализация пиразолопиримидинов

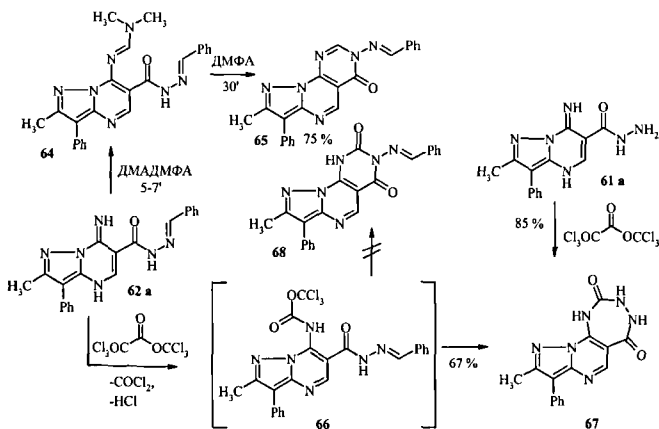
С целью построения новых пиразололсодержащих гетероциклических систем, представляющих потенциальный интерес в качестве биологически активных соединений, были разработаны методы функционализации полученных ранее пиразолопиримидинов.

Функционализация карбэтоксипиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **60а-в**, полученных из 5-метил-3-амино-4-фенилпиразола **4**, осуществлялась по введённой в структуру молекулы гидразидной группе, согласно схеме.



Полученные гидразиды вводились в реакции с различными моно- и биелектрофилами. Взаимодействие гидразидов **61а-в** с бензальдегидом в условиях азеотропной отгонки воды приводит к образованию оснований Шиффа **62а-в**. В результате реакции соединений **60а-в** с фенилизотиацианатом получены замещённые тиомочевины **63а-в**, перспективные для последующей гетероциклизации.

В случае соединения **62а**, содержащем в своей структуре экзоциклическую иминогруппу, с целью замыкания нового гетероцикла были проведены реакции с ДМА ДМФА, трифосгеном. Реакция с ДМА ДМФА проходит через стадию образования промежуточного соединения **64**, которое без выделения при дальнейшем нагревании циклизуется с образованием 2-метил-3-фенил-7-[[1-фенил-метилен]-амино]-7Н-1,4,7,9,9б-пентааза-циклопента[а]нафталин-6-она **65**. Взаимодействие соединения **62а** с трифосгеном не приводит к образованию шестичленного цикла структуры **68**. Установлено, что в процессе реакции происходит разложение основания Шиффа с последующим образованием 2-метил-3-фенил-7,8-дигидро-10Н-1,4,7,8,10,10б-гексааза-циклопента[е]инден-6,9-диона **67**. По всей видимости, разрушение основания Шиффа происходит под действием хлороводорода, выделяющегося в процессе реакции. В результате открывается для атаки гидразидная группа, по которой и проходит последующая циклизация. Для подтверждения предполагаемого направления процесса был осуществлён встречный синтез соединения **67** из карбогидразида **61а** и трифосгена, в результате которого получено соединение, хроматографически и спектрально идентичное продукту **67**. Полученный пиразолопиримидотриазепиндион является представителем новой гетероциклической системы - 7,8,9,10-тетрагидро-6Н-1,4,7,8,10,10б-гексааза-циклопента[е]индена.

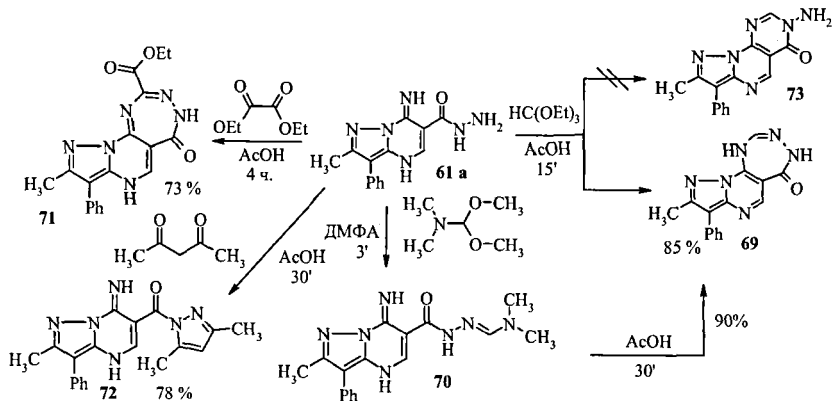


Изучены реакции 7-имино-2-метил-3-фенил-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбогидрида с одно- (триэтилортоформиат, ДМА ДМФА), двух- (этилоксалат) и трёхуглеродными (ацетилацетон, этилмалонат) циклизующими агентами.

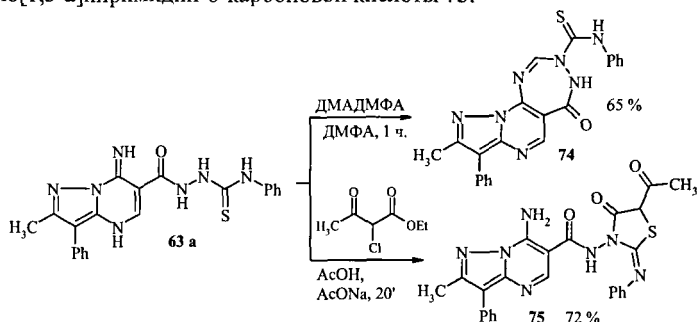
Взаимодействие 7-имино-2-метил-3-фенил-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбогидрида с триэтилортоформиатом приводит к образованию 2-метил-3-фенил-7,10-дигидро-1,4,7,8,10,10b-гексааза-циклопента[е]инден-6-она 69. В пользу указанной структуры свидетельствуют данные ЯМР ^1H спектроскопии: отсутствует синглет двух протонов экзоциклической аминогруппы, в то время как наблюдаются два уширенных синглета для двух NH-групп при 8.35 и 9.1 м.д. Двумерные корреляционные спектры NOESY и HMBC соединения 69 подтверждают образование пиразолопиримидотриазепиноновой системы, существующей преимущественно в указанной таутомерной форме. Дополнительным подтверждением отсутствия в полученном соединении экзоциклической аминогруппы является тот факт, что взаимодействие с бензальдегидом не привело к образованию основания Шиффа. Также не увенчались успехом реакции взаимодействия соединения 69 с изоцианатами и изотиоцианатами.

Осуществлён встречный синтез соединения 69 по следующей схеме: исходный карбогидрид 61a обрабатывался эквимольным количеством ДМА ДМФА с образованием промежуточного продукта 70. Кипячение в уксусной кислоте приводит к продукту 69.

Взаимодействие 7-имино-2-метил-3-фенил-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбогидрида 61a с диэтилоксалатом приводит, как и в случае с ортоэфиром, к образованию триазепинонового цикла этилового эфира 2-метил-6-оксо-3-фенил-6,7-дигидро-4Н-1,4,7,8,10,10b-гексааза-циклопента[е]инден-9-карбоновой кислоты 71. Взаимодействие карбогидрида 61a с ацетилацетоном приводит к образованию линейно связанного диметилпиразольного цикла структуры 72.



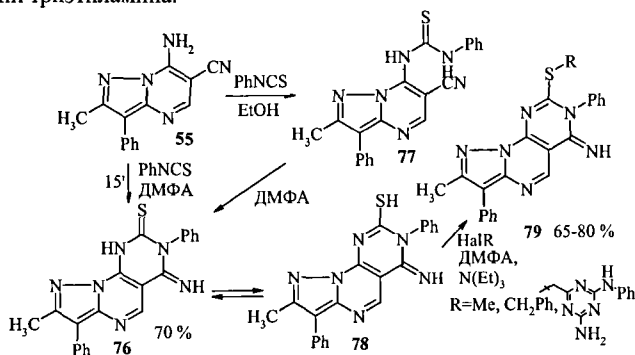
Полученные взаимодействием гидразидов **61a-в** с фенилизотиоцианатом тиомочевины **63a-в** являются полифункциональными соединениями, потенциально способными к гетероциклизации. Исследованы реакции соединения **63a** с ДМА ДМФА, 2-хлорацетоуксусным эфиром. В первом случае получен еще один представитель новой гетероциклической системы - фениламид 2-метил-6-оксо-3-фенил-6,7-дигидро-1,4,7,8,10,10b-гексааза-циклогепта[е]инден-8-тиокарбонной кислоты **74**. Взаимодействие мочевины **63a** с 2-хлорацетоуксусным эфиром приводит к образованию линейно связанного тиазольного цикла [5-ацетил-4-оксо-2-фенилимино-тиазолидин-3-ил]-амида 7-амино-2-метил-3-фенилпирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонной кислоты **75**.



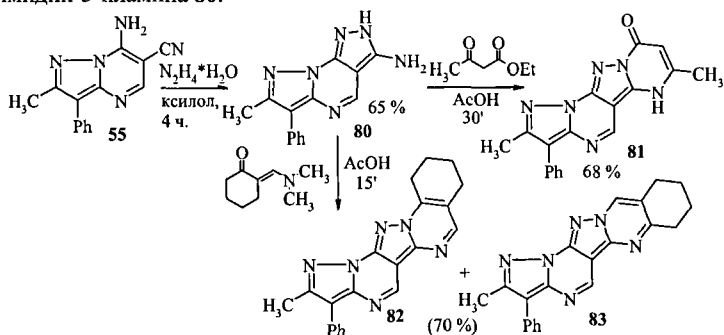
Изучено взаимодействие полученного трехкомпонентной конденсацией 7-амино-2-метил-3-фенилпирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила **55** с фенилизотиоцианатом. Проведение реакции в среде ДМФА позволило сразу получить циклический продукт - 6-имино-2-метил-3,7-дифенил-6,9-дигидро-7Н-1,4,7,9,9b-пентааза-циклогепта[а]нафталин-8-тион **76** с выходом около 70%, в то время как проведение реакции в этиловом спирте приводит к образованию линейного соединения **77**, циклизация которого в среде ДМФА также приводит к образованию структуры **76**.

Возможность существования соединения **76** в тиольной форме подтверждена алкилированием различными агентами, такими как иодистый

метил, бензилхлорид, 2-амино-4-этоксифениламино-6-хлорметил-1,3,5-триазин. Во всех случаях реакция образования не описанных ранее продуктов **79** проходила гладко при нагревании смеси исходных веществ в диметилформамиде до 50°C в присутствии триэтиламина.



Обработка 7-амино-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила **55** избытком гидразингидрата позволила замкнуть дополнительный пиразольный цикл с образованием 7-метил-6-фенил-2Н-дипиразоло[1,5-а;4',3'-e]пиримидин-3-иламина **80**.



Дипиразолопиримидин-3-иламин (**80**), подобно исходным аминопиразолам (**4**), является бинуклеофильным реагентом, и может быть введен в уже изученные реакции гетероциклизации. Это открывает возможности получения целого ряда новых конденсированных гетероциклических систем, представляющих потенциальный интерес в качестве биологически активных соединений. Так, продукт **80** взаимодействует с ацетоуксусным эфиром с образованием новой гетероциклической системы 2,7-диметил-3-фенил-6Н-1,4,6,9а,10,10б-гексаазациклопента[а]флуорен-9-она (**81**). Взаимодействие соединения **80** с диметиламинотиленовым производным циклогексанона в уксусной кислоте приводит к образованию новой гетероциклической системы 2-метил-3-фенил-8,9,10,11-тетрагидро-1,4,6,11б,12,12б-гексаазо-бензо[а]циклопента-[i]флуорена **82**. Как и в случае взаимодействия с аминопиразолом **4**, наблюдается образование

изомерного продукта **83**, о чём свидетельствует расщепление сигналов пиримидиновых протонов. Соотношение количеств региоизомеров составляет 4:1.

Ещё одним из объектов, способных к функционализации, являются 1-(2,7-диметил-3-арил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-этаноны **84**, содержащие в боковой цепи метильные и ацетильные группы. Осуществление их взаимодействия с ДМА ДМФА приводит к образованию реакционноспособных енаминов, однако в силу реакционной эквивалентности метильного и ацетильного заместителей остаётся открытым вопрос региоселективности обсуждаемого процесса.

Как следует из данных рентгеноструктурного анализа продукта взаимодействия пиразолопиримидина **84** с ДМА ДМФА (рис.1), реакция протекает по метильной группе в 7-м положении пиримидинового цикла с образованием 1-[7-(2-диметиламино-винил)-2-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]-этанона **85**. Это согласуется с результатами квантово-химических расчётов, выполненными для данного процесса.

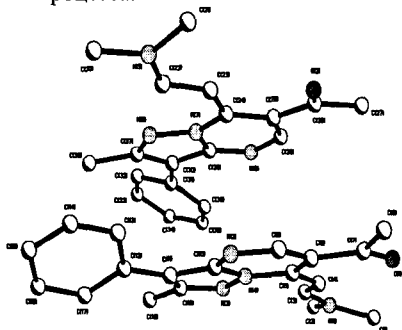
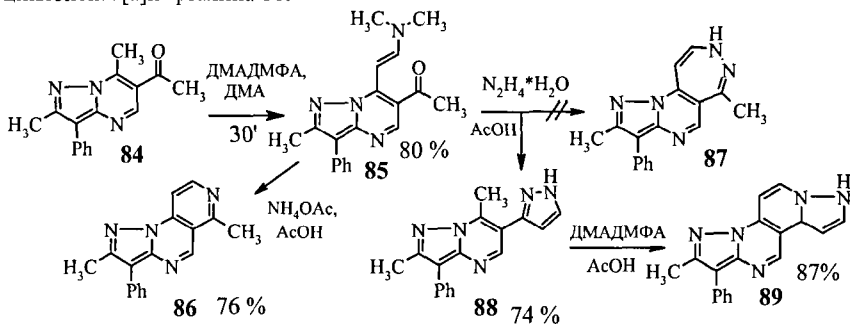


Рис. 1. Данные РСА для соединения **85**

Взаимодействие соединения **85** с ацетатом аммония в уксусной кислоте, как и ожидалось, приводит к образованию 2,6-диметил-3-фенил-1,4,7,9b-тетрааза-циклопента[а]нафталина **86**.



Обработка диметиламинвинил-пиразолопиримидина **85** гидразингидратом не приводит к образованию семичленного цикла соединения **87**, а завершается формированием линейно связанного пиразольного цикла 2,7-диметил-3-фенил-6-

(1H-пиразол-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидина **88**, предположительно по ANRORC-механизму, что подтверждается данными РСА.

Соединение **88**, содержащее в своём составе активированный метильный заместитель в 7-м положении, обрабатывали ДМА ДМФА. Результатом данного взаимодействия является образование новой гетероциклической системы – 7-метил-6-фенил-1,3а-дигидро-1,5,8,8а,10а-пентааза-дициклопента[а,ф]нафталина **89**.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы направленного синтеза новых линейно связанных азаполигетероциклических систем на основе 5-алкил-4-арил-3-аминопиразолов: этилового эфира 4-метил-2-[5-метил-4-фенил-2H-пиразол-3-илимино]-3-фенил-2,3-дигидро-тиазол-5-карбоновой кислоты, [3,4-дифенил-3H-тиазолиден]-(5-метил-4-фенил-2H-пиразол-3-ил)-амина, {2-[5-метил-4-фенил-2H-пиразол-3-илимино]-4-оксо-3-фенил-тиазолидин-5-ил}-уксусной кислоты, 7-метил-3,8-дифенил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она, 3-(3-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-ил)-4(3H)-хиназолинона.

2. Показано, что взаимодействие аминокпиразолов с диметиламинотиленовыми и этоксиметиленовыми производными ацетилацетона и ацетоуксусного эфира приводит к образованию 6,7-замещённых пиразолопиримидинов, а не изомерных им 5,6-замещённых продуктов.

3. Доказана региоспецифичность процесса аминотетилирования 6-ацетил-7-метилпиразолопиримидина, предложен ANRORC-механизм процесса гидразиолиза 1-{7-[2-(диметиламино)винил]-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}этанола.

4. Предложены и обоснованы вероятные схемы образования соединений:

- пиразоло[5',1':2,3]пиримидо[4,5-е]-[1,2,4]триазепинона;

- пиразол-3-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидина.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Крыльский Д.В. Потенциальные биологически активные вещества на основе аминокпиразолов / Д.В. Крыльский, А.С. Чуваشلев // Фармация и общественное здоровье: тез. докл. науч.-практ. конф, Екатеринбург 19 февр. 2008 г. - Екатеринбург, 2008. - С. 191-193.

2. Чуваشلев А.С. 3-амино-5-метил-4-фенилпиразолы в синтезе пиразолопиримидинов / А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XVIII Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. В.А. Кузнецова, Екатеринбург, 22-25 апр. 2008 г. - Екатеринбург, 2008. - С. 319.

3. Циклические бета-дикетоны в синтезе аза-гетероциклов / Д.В. Крыльский, В.В. Петров, А.С. Чуваشلев, Х.С. Шихалиев // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений: XI междунар. науч.-техн. конф., Волгоград, 3-6 июня 2008 г. - Волгоград, 2008. - С. 34.

4. Чуваشلев А.С. Взаимодействие 5-амино-3-метил-4-фенилпиразола с изатовым ангидридом / А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев //

Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сб. науч. тр. - Саратов, 2008. - С. 305-306.

5. Чуваشلев А.С. Взаимодействие 5-амино-3-метил-4-фениламинопиразола с изотопным ангидридом / А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев // Физико-химические процессы в конденсированном состоянии и на межфазных границах ФАГРАН-2008 : материалы IV Всерос конф., Воронеж, 6-9 окт. 2008 г. - Воронеж, 2008. - Т. 2. - С. 899-901.

6. 5-Амино-4-фенилпиразол в реакции аннелирования пиридинового цикла / А.Ю.Потапов, А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев // Вестник Воронеж. гос. ун-та. Сер.: Химия. Биология. Фармация. - 2008 - вып. 2 - С. 147-149.

7. Синтез новых пиразоло [1,5-а]пиримидинов / Д.В. Крыльский, А.С. Чуваشلев, А.П. Арзамасцев, А.И. Сливкин // Хим.-фарм. журн. - 2009 - Т. 43, вып. 6 - С. 3-5.

8. Чуваشلев А.С. 5-амино-3-алкил-4-арилпиразолы в синтезе пиразоло[1,5-а]пиримидинов / А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский // Изв. вузов. Химия и химическая технология - 2009 - Т. 52, вып.11 - С. 25-30.

9. Чуваشلев А.С. Синтез новых азокрасителей на основе пиразолопиримидина / А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский // Новые направления в химии гетероциклических соединений: материалы Междунар. конф. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. - Кисловодск, 2009. - С. 477.

10. Чуваشلев А.С. Синтез гетероциклических систем на основе 3-амино-5-метил-4-фенилпиразола / А.С. Чуваشلев // Проведение научных исследований в области индустрии наносистем и материалов : материалы Всерос. конф. с элементами науч. школы для молодежи, Белгород, 16-20 нояб. 2009 г. - Белгород, 2009. - С. 89-90.

11. Synthesis of New Pyrazolo [1,5-a] Pyrimidines / D. V. Kryl'skiy, A. S. Tshuvashlev, A. P. Arzamastcev, A. I. Slivkin // Pharmaceutical Chemistry Journ. - 2009 - vol. 43, № 6 - P. 294-296.

12. Крыльский Д.В. 5-Амино-4-фенилпиразол в реакциях трехкомпонентной конденсации / Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Чуваشلев А.С. // Журн. орган. химии - 2010 - Т. 46, вып. 3 - С. 416-422.

13. Тиомочевины пиразольного ряда: синтез и гетероциклизация / А.С. Чуваشلев, И.Е. Туришев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й всерос. с междунар. участием науч.-метод. конф. "Фармообразование-2010", Воронеж, 20-22 апр. 2010 г. - Воронеж, 2010. - Ч. 2: Научные основы создания новых лекарственных средств. - С. 411.

14. Новый подход к синтезу азагетероциклов с экзоциклическими кратными связями / А.М. Левина, П.С. Романов, А.С. Чуваشلев, А.Б. Перепонова, Х.С. Шихалиев // Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XI века: материалы всерос. молодеж. конф, Санкт-Петербург, 23-26 марта 2010 г. - Санкт-Петербург, 2010. - С. 83.

15. Новые электрохромные соединения на основе 4,4'-бипиридила: синтез и свойства / Е.Л. Нодова, Н.А. Шастова, А.С. Чуваشلев, Д.В. Крыльский //

Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XX Рос. молодеж. науч. Конф, Екатеринбург, 20-24 апр. 2010 г. – Екатеринбург, 2010. - С. 448-469.

16. Новый подход к синтезу инденоаннелированных азаетероциклов / П.С. Романов, А.С. Чувашлев, Фам Тхи Хонг Зуен, А.Б. Перепонова, М.Ю. Крысин // Вестник Воронеж. гос. ун-та. Сер.: Химия. Биология. Фармация. – 2010 - № 1 - С. 29-32.

17. Региоселективное аминотиленирование метилацетилпиразолозинов / В.В. Диденко, И.В. Леденёва, А.С. Чувашлев, О.Е. Сидоренко, И.Е. Турищев // International Symposium on "Advanced science in organic chemistry": Abstracts, Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010. - С. 48.

Работы №№ 7, 8, 12 опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации содержания диссертаций.

Подписано в печать 09.11.10. Формат 60×84 $\frac{1}{16}$. Усл. печ. л. 1.
Тираж 100 экз. Заказ 1385.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательско-полиграфического центра
Воронежского государственного университета.
394000, Воронеж, ул. Пушкинская, 3