

УДК 547.859.1+547.772.1

АЛКІЛУВАННЯ ПІРАЗОЛО[3,4-*D*]ПІРИМІДИН-4,6-ДИОНІВ

Головко Н.І., Немеш Н.В., Свалявин О.В., Балог І.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. О.Фединця 53/1

В останній час конденсовані системи на основі піразоло[3,4-*d*]піримідину привертають увагу дослідників через їх високо селективну дію як антагоністів hA_3 та A_{2a} аденозин рецепторів [1-4]. Раніше [5-9] на кафедрі органічної хімії було розроблено препаративні методи одержання похідних 4-іміно(оксо)піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-тіонів взаємодією амінопіразолів з ізотіоціанатами і наступною лужною циклізацією тіосечовин. Однак одержанню 4,6-диоксопіразоло[3,4-*d*]піримідинів приділено дуже мало уваги.

Авторами [10] проведено взаємодію 1-заміщеного піразолу з метилізоціанатом, де було показано, що відбувається приєднання двох молекул ізоціанату (схема 1). У той же

час при взаємодії 1,3-дизаміщених піразолів авторами [11] було відмічено приєднання лише одного еквіваленту ізоціанату (схема 2).

Для з'ясування шляху проходження конденсації нами було проведено взаємодію фенілізоціанату з амінопіразолом **1** (схема 3). У результаті одержано продукт приєднання у співвідношенні 2:1, що було доведено елементним аналізом. Наявність двох фенільних фрагментів впливає також і з спектру ПМР. Тому, враховуючи більшу електронну густину на атомі нітрогену, що зв'язаний безпосередньо із піразольним фрагментом, нами, було запропоновано для продукту приєднання **2** структуру етил 5-[біс(фенілкарбамоїл)аміно]-1,3-диметил-1*H*-піразол-4-карбоксилату.

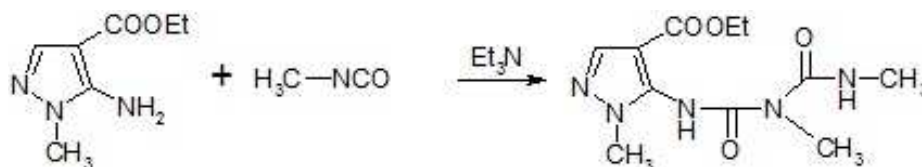


Схема 1

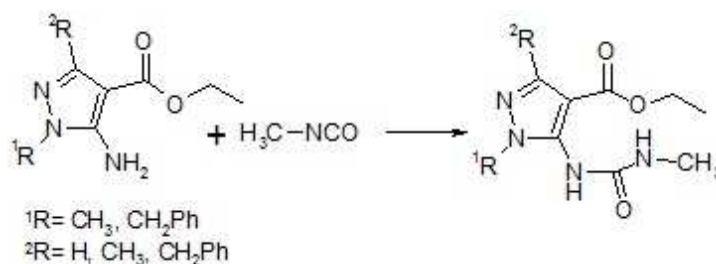


Схема 2

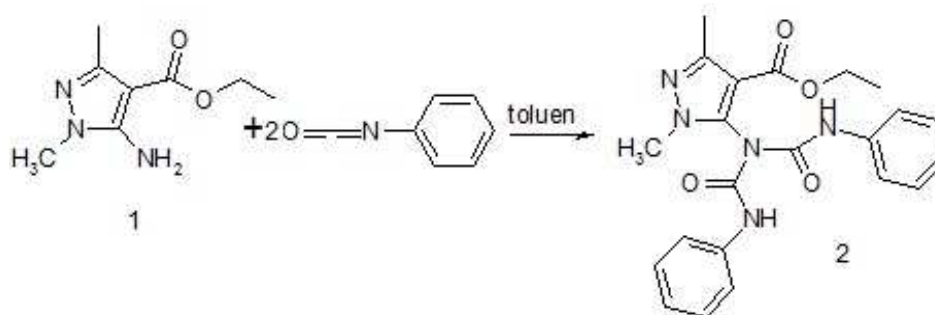


Схема 3

Для одержання конденсованої системи піразоло[3,4-*d*]піримідину було проведено взаємодію сечовини **2** з метилатом натрію в метанолі. Слід зазначити, що використання етилового спирту призводить до сильного зменшення виходу. Про утворення продукту **3** свідчить наявність додаткових сигналів у області поглинання ароматичних протонів у спектрі ПМР. Обробка водним розчином лугу з наступною нейтралізацією до рН 5 розведеною оцтовою кислотою приводить до одержання цільового піразолопіримідин-4,6-диону **4**. Процес можна спростити не

виділяючи дион **3**, додаючи до реакційного середовища еквівалентну кількість розчину гідроксиду натрію у воді. Склад та будова останнього були доведені елементним аналізом та спектрально. Так в спектрі ПМР (рис. 1) наявні сигнали двох метильних груп піразольного фрагменту при 2.31 і 3.75 м.ч., мультиплет фенільних протонів в інтервалі 7.24-7.48 м.ч. і синглет оксиамідного протону 12.19 м.ч., що підтверджує запропоновану структуру.

Схема 4

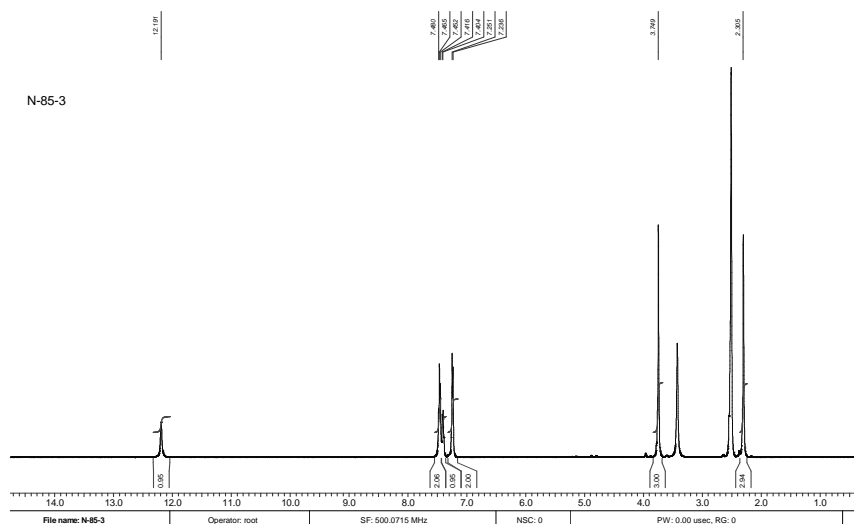
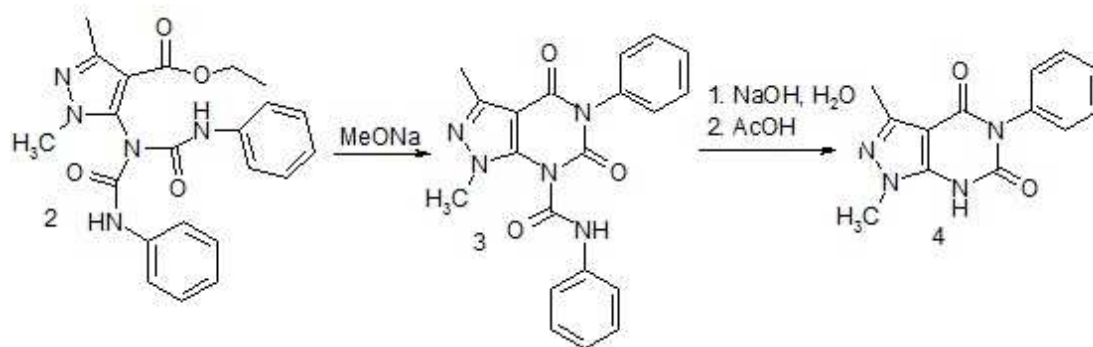


Рис. 1. Спектр ПМР 1,3-диметил-5-феніл-1,7-дигідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону.

На наступному етапі роботи було проведено алкілювання диону **4** алілбромідом (схема 5). Взаємодію проводили в середовищі ацетонітрилу та наявності еквімолярної кількості триетиламіну. У результаті було отримано суміш N- та O-алкілованих

продуктів **5** та **6** у співвідношенні 2:1 (вираховано за спектром ПМР суміші див. рис.2.). Суміш вдалося розділити дробною кристалізацією з етилового спирту.

Схема 5

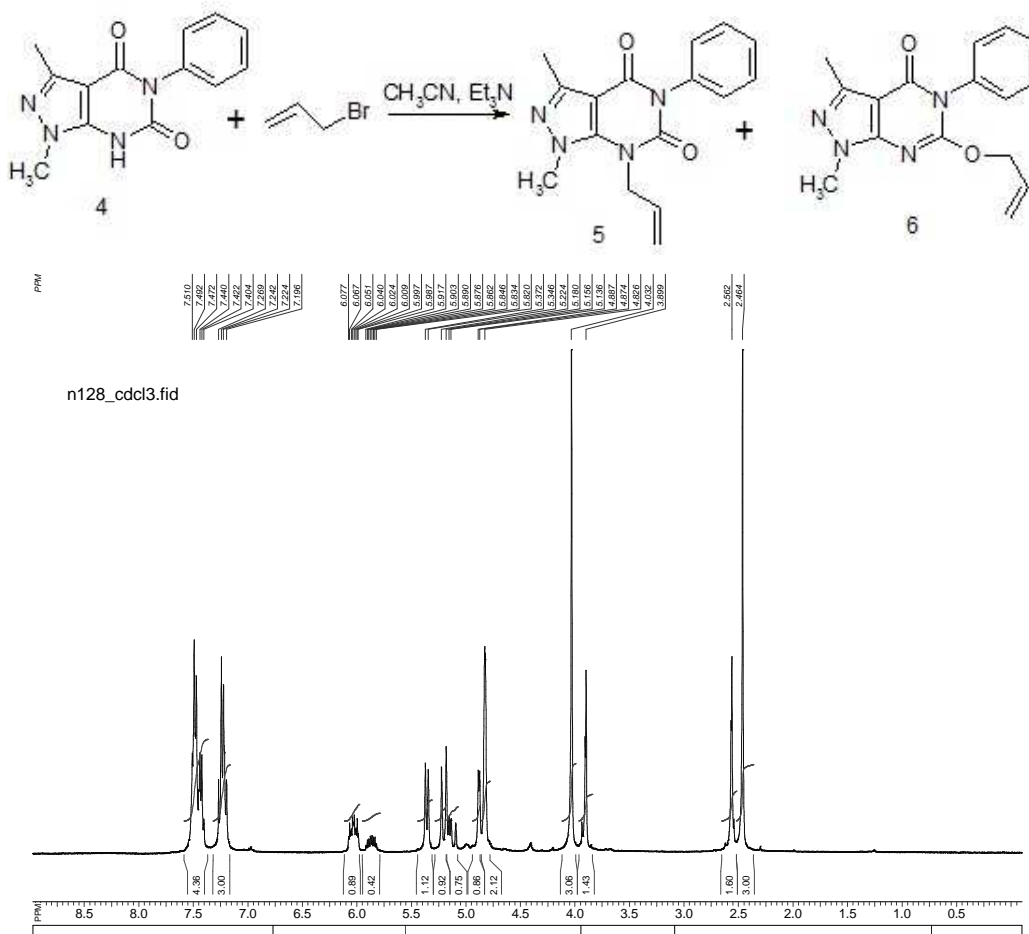


Рис. 2. Спектр ПМР суміші N- та O-алкілованих продуктів 5 та 6.

Про проходження алкілювання свідчать сигнали алільного фрагменту у спектрі ПМР сполуки 5 (рис 3): мультиплет при 6,02 мч.

метинового протону, два дублети метиленових притонів при 5,36 та 5,21 мч., та синглет протонів N-CH₂ групи при 4,83 мч.

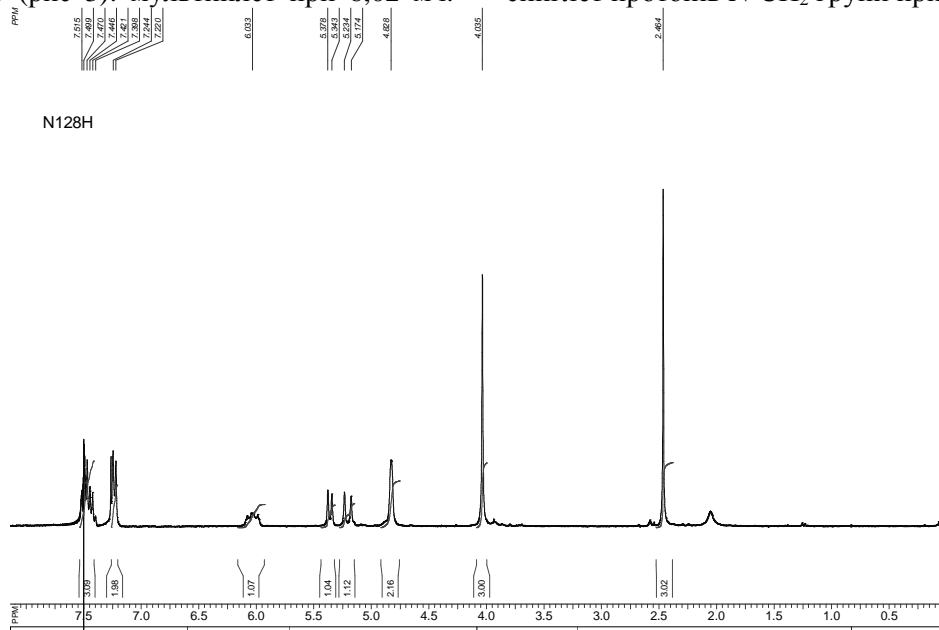


Рис. 3. Спектр ПМР 7-аліл-1,3-диметил-5-феніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6(5H,7H)-диону 5.

Таким чином, вказано, що алкілування піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дионів проходить нестереоселективно з утворенням *N*- та *O*-алкенільних ізомерів.

Експериментальна частина

Етил 5-[біс(фенілкарбамоїл)аміно]-1,3-диметил-1*H*-піразол-4-карбоксилат 2. До 0,01 моль піразолу 1 розчиненого в 10 мл безводного толуену додають 0,02 моль фенілізоціанату. Утворену суміш кип'яють 4 год. Після охолодження осад, що випадає, фільтрують і перекристалізують з етанолу. Вихід 61%. $T_{\text{топл}}$ 168-170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 8,78 (2H, с., $\underline{2\text{NH}}$), 7,75 – 6,93 (10H, м., $\underline{2\text{C}_6\text{H}_5}$), 4,25 (2H, к, $J = 7,1$ OCH_2), 3,74 (3H, с., NCH_3), 2,30 (3H, с., $\underline{\text{CH}_3}$), 1,33 (3H, т $J = 7,1$ CH_2CH_3). Знайдено: % N 16,82. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$. Вирахувано: % N 16,62.

1,3-диметил-4,6-діоксо-*N*,5-дифеніл-1,4,5,6-тетрагідро-7*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-7-карбоксамід 3. До розчину метилату натрію, одержаного розчиненням 0,003 моль металічного Na у 10 мл метанолу, додають 0,003 моль сечовини 2. Утворену суміш кип'яють протягом 2-х год. Після охолодження осад, що випадає, фільтрують. Вихід 60%. $T_{\text{топл}}$ 213-215°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 8,65 (1H, с, $\underline{\text{NH}}$), 7,42 – 6,96 (10H, м., $\underline{2\text{C}_6\text{H}_5}$), 3,72 (3H, с., NCH_3), 2,28 (3H, с., $\underline{\text{CH}_3}$). Знайдено: % N 18,82. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Вирахувано: % N 18,66.

1,3-диметил-5-феніл-1,7-дигідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дион 4. До 0,003 моль піразолопіримідину 3 та 10 мл метанолу додають розчин 0,003 мл NaOH у 2 мл води. Суміш кип'яють 1 год. Охолоджують, виливають у трикратний об'єм води і підкислюють до pH=5. Утворений білий осад фільтрують. Очищують переосадженням. Вихід 69%. $T_{\text{топл}}$ 297-298°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 12,19 (1H, с, $\underline{\text{HN}}$), 7,47 – 7,24 (5H, м, $\underline{\text{C}_6\text{H}_5}$), 3,74 (3H, с, NCH_3), 2,30 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3}$). Знайдено: % N 21,64. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано: % N 21,86.

Суміш 7-аліл-1,3-диметил-5-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону 5 та

1,3-диметил-5-феніл-6-алілокси-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону 6. До 0,0026 моль диону 4 додають 0,0034 моль алілброміду та 10 мл ацетонітрилу. Суміш кип'яють до повного розчинення, після чого додають 0,0026 моль триетиламіну. Утворений осад фільтрують перекристалізують з етанолу. Загальний вихід 68%. $T_{\text{топл}}$ (5)192-193°C, $T_{\text{топл}}$ (6)152-154°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 7,46 – 7,11 (10H, м, $\underline{\text{C}_6\text{H}_5}$ ізомери 5+6), 6,04 (1H, м, $=\underline{\text{CH}}$ ізомер 5), 5,86 (1H, м, $=\underline{\text{CH}}$ ізомер 6), 5,36 (1H, д, $J = 10,4$ цис $=\underline{\text{CH}_2}$ ізомер 5), 5,20 (1H, д., $J = 17,1$ транс $=\underline{\text{CH}_2}$ ізомер 5), 5,17 – 5,05 (2H, м., $=\underline{\text{CH}_2}$ ізомер 6), 4,88 (2H, с., OCH_2 ізомер 6), 4,83 (2H, с., NCH_2 ізомер 6), 4,03 (3H, с., NCH_3 ізомер 5), 3,90 (3H, с., NCH_3 ізомер 6), 2,56 (3H, с., $\underline{\text{CH}_3}$ ізомер 6), 2,46 (3H, с., $\underline{\text{CH}_3}$ ізомер 5). Знайдено: % N 18,75. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано: % N 18,91.

Література

1. Cheong Siew Lee, Dolzhenko Anna, Dolzhenko Anton, Pastorin Giorgia; Kachler Sonja at all // The Significance of 2-Furylyl Ring Substitution with a 2-(para-substituted) Aryl Group in a New Series of Pyrazolo-triazolo-pyrimidines as Potent and Highly Selective hA_3 Adenosine Receptors Antagonists: New Insights into Structure–Affinity Relationship and Receptor–Antagonist Recognition // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53, №8. – P. 3361-3375.
2. Michielan Lisa, Bacilieri Magdalena, Moro Stefano, Bolcato Chiara, Federico Stephanie at all // Combining selectivity and affinity predictions using an integrated Support Vector Machine (SVM) approach: An alternative tool to discriminate between the human adenosine A_{2A} and A_3 receptor pyrazolo-triazolo-pyrimidine antagonists binding sites // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17, № 14. – P. 5259-5274.
3. Shah Unmesh, Boyle Craig D., Chackalamannil Samuel, Neustadt Bernard R., Lindo Neil at all // Biaryl and heteroaryl derivatives of SCH 58261 as potent and selective adenosine A_{2A} receptor antagonists // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 18, № 14. – P. 4199-4203.
4. Neustadt Bernard R., Hao Jinsong, Lindo Neil, Greenlee William J. at all // Potent, selective, and orally active adenosine A_{2A} receptor antagonists: Arylpiperazine derivatives of pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 1376-1380.

5. Onisko M.Yu., Svalyavin O.V. and Lendel V.G. // Synthesis and halogenation of allylthioethers of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 496-498.

6. Onisko M.Yu., Svalyavin O.V., Turov A.V. and Lendel V.G. // Synthesis and halogenation of propargyl pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine thioether // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 872-875.

7. Svalyavin O.V., Onisko M.Yu. and Lendel V.G. // Synthesis of alkyl thioethers of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45, № 7. – P. 827-828.

8. Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Балог І.М., Немеш О.В., Лендел В.Г. Синтез ненасичених тїоетерів піразоло[3,4-*d*]піримїдину // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2007. – Вип. 17. – С.134-136.

9. Свалявин О.В., Головка Н.І., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г. Синтез та алкілювання заміщених піразоло[3,4-*d*]піримїдин-6-тіонів // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія». – 2010. – Вип. 23.- С. 57-60.

10. P. Schmidt, K. Eichenberger and J. Dreuey // Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 25. Mitteilung. Pyrazolo-pyrimidine III Paraxanthin-, Theobromin- und Theophyllin-Analoga der Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Reihe // Helvetica Chimica Acta. – 1959. – Vol. 42. – P. 349-358.

11. Xia Yan, Chackalamannil Samuel, Czarniecki Michael, Tsai Hsingan, Vaccaro Henry et al. // Synthesis and Evaluation of Polycyclic Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as PDE1 and PDE5 cGMP Phosphodiesterase Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – Vol. 40, № 26. – P. 4372-4377.

ALKYLATION OF PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDINE-4,6-DIONES

Golovko N.I., Nemesh N.V., Svaljavyn O.V., Balog I.M., Onisko M.Yu., Lendel V.G.

The specificity of synthesis of 6-hydroxy-1,3-dimethyl-5-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one was studied and alkylation of it with allylbromide was carried out.