

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ. 2. СТРОЕНИЕ ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРАЗОЛ-3(5)-ДИАЗОНИЕВОЙ СОЛИ С БЕНЗОИЛАЦЕТОНОМ¹

В. В. Диденко, И. В. Леденёва, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 02.03.2010 г.

Аннотация. Взаимодействием пиразол-3(5)-дiazониевой соли с бензоилацетоном в условиях реакции азосочетания получен новый 3-бензоил-4-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин. Изучена региоселективность реакции гетероциклизации интермедиата с помощью последующей химической модификации продукта. Осуществлен оригинальный синтез новой гетероциклической системы — пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазина.

Ключевые слова: пиразол-3(5)-дiazониевые соли, бензоилацетон, гидразоны, пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазины, азосочетание, гетероциклизация, аминометилирование, региоселективность.

Abstract. Novel 3-benzoyl-4-methylpyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazine was obtained by interaction pyrazole-3(5)-diazonium salt with benzoylacetone under conditions of azo coupling reaction. Regioselectivity of heterocyclization reaction of intermediate was studied by the following chemical modification of the product. Original synthesis of pyrazolo[5,1-с]pyrido[4,3-е][1,2,4]triazine as a novel heterocyclic system was performed.

Keywords: pyrazole-3(5)-diazonium salts, benzoylacetone, hydrazones, pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazines, *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal, pyrazolo[5,1-с]pyrido[4,3-е][1,2,4]triazines, azo coupling, heterocyclization, aminomethylation, regioselectivity.

Пиразол-3(5)-дiazониевые соли широко известны как перспективные строительные блоки в гетероциклическом синтезе [2—4]. С одной стороны, это обусловлено тем, что они проявляют все присущие ароматическим diaзониевым солям свойства, включая реакции дediaзотирования и азосочетания. С другой стороны, наличие эндоциклического атома азота позволяет успешно проводить гетероциклизации, результатом которых являются пиразолоаннелированные азолы и азины. Среди последних особое место занимают пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины. Как структурные аналоги природных пуриновых оснований, они проявляют широкий спектр биологической активности и представляют большой интерес в области медицинской и фармацевтической химии [5—8].

Классическим методом получения производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина является азосочетание пиразолдiazониевых солей с соеди-

нениями, содержащими активную СН-группу (1,3-дикетоны, 3-кетозэфиры, метиленактивные нитрилы), с последующей циклизацией образующихся гидразонов [8—10]. Несмотря на то, что эти реакции подробно описаны в литературе, ряд вопросов остается нерешенным. Так, авторы работы [11] осуществили реакцию пиразолдiazониевой соли с фторсодержащими несимметричными бензоилкетонами и на основании неоднозначных соображений присвоили полученным пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазином строение 4-изомера.

Однако исследователи указали, что в процессе реакции наблюдалось образование минорного продукта, предположительно 3-изомера, который выделен и идентифицирован не был. Это побудило нас провести взаимодействие соли 4-фенилпиразол-5-дiazония с бензоилацетоном, выяснить селективность этой реакции, а также изучить строение и свойства полученных продуктов.

Азосочетание соли **I** с бензоилацетоном **II** проводилось согласно методике, описанной в вышеприведенном источнике (схема 1). На первой стадии был выделен с высоким выходом интермедиат

¹ Сообщение 1 см. [1].

© Диденко В. В., Леденёва И. В., Шестаков А. С., Шихалиев Х. С., 2010

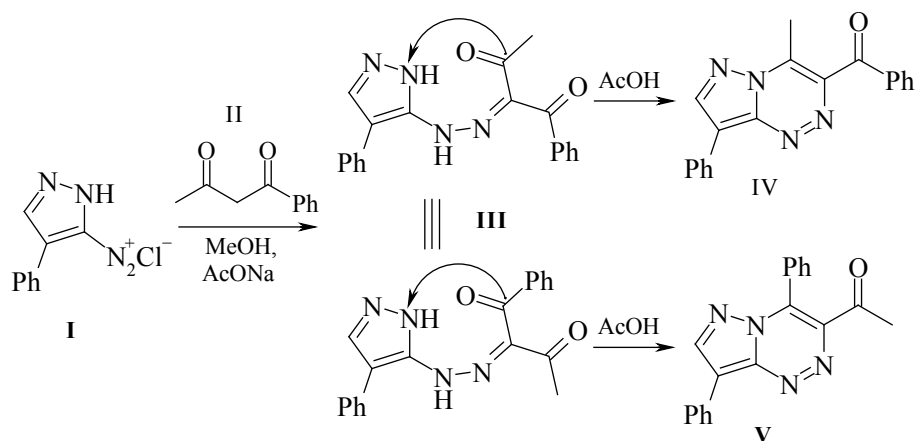


Схема 1

III — пиразол-5-илгидразоны 1-фенилбутан-1,2,3-триона — неустойчивое яркоокрашенное соединение [12]. Его спектроскопическая идентификация оказалась невозможной ввиду спонтанной циклизации, частично протекающей уже при 30—40 °С, а также при осушке и перекристаллизации (данные ТСХ).

На второй стадии гидразон был подвергнут дальнейшей циклизации в ледяной уксусной кислоте. В результате внутримолекулярной дегидратации был получен индивидуальный продукт по данным ТСХ, ЯМР ¹H-спектроскопии и элементного анализа, строение которого может быть выражено одной из предполагаемых формул — **IV** или **V**. На основании имеющихся данных не представляется возможным выяснить, какой из возможных региоизомеров был синтезирован.

В этой связи мы осуществили аминотетилирование продукта с помощью высокоэффективного реагента — диметилацеталя *N,N*-диметилформаида

(DMF DMA), который широко применяется в органическом синтезе [13]. Благодаря тому, что протоны CH₃-группы в соседнем положении к мостиковому атому азота пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов обладают повышенной подвижностью [14], при конденсации DMF DMA с пиразолотриазинном **IV** или **V** был получен енамин с *E*-конфигурацией двойной связи (схема 2). Минорных продуктов в реакционной смеси найдено не было. В этом случае спектральные характеристики также не дают однозначного ответа на вопрос, какое из двух изомерных диметиламиновинильных производных — **VI** или **VII** — было получено.

Окончательно установить строение полученных веществ удалось путем гетероциклизации енамина с ацетатом аммония при кипячении в уксусной кислоте. С хорошими выходами были выделены продукты **VIII** строение которого однозначно подтвердилось данными элементного анализа, ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии. Соедине-

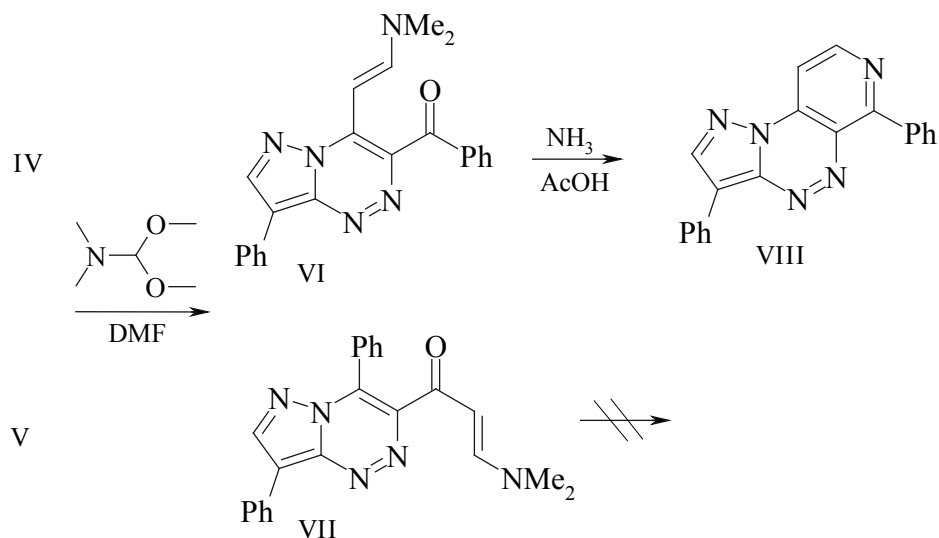


Схема 2

ние VIII является новым представителем гетероциклической системы пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазина, которая была нами впервые получена другими методами и охарактеризована [14, 15].

Таким образом, нами было выяснено, что продуктом внутримолекулярной циклоконденсации гидразона III является пиразолотриазин IV, но не его 3-изомер V. Объяснить подобный факт можно тем, что в интермедиате возникают стерические затруднения, когда бензоильная группа оказывается по соседству с эндоциклическим атомом азота. Поэтому молекула гидразона III принимает ту конфигурацию, при которой ацетильный фрагмент, как менее объемный, располагается рядом с NH-группой пиразола, что приводит к дегидратации. В соответствии с этим, строение енамина, образующегося при конденсации исходного пиразолотриазина с DMF DMA, бесспорно отображается формулой VI, т.к. региоизомер VII не способен вступать в реакцию с аммиаком с последующим аннелированием в пиридиновое кольцо.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль чистоты реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей в процессе реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Merck), элюенты — индивидуальные растворители и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм — в парах йода и УФ-свете. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ с внутренним стандартом Me₄Si. Масс-спектр записан на аппарате LKB-9000 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500.

Синтез пиразолотриазина IV проводился согласно опубликованной методике [11].

3-Бензоил-4-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (IV). Выход 81 %, т. пл. 168—170 °С (AcOH — 2-пропанол), оранжевый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.95 с (3H, CH₃); 7.38—8.30 м (10H, аром.); 9.12 с (1H, пираз. CH). Найдено, %: C 72.41; H 4.60; N 17.93. C₁₉H₁₄N₄O. Вычислено, %: C 72.60; H 4.49; N 17.82.

Енамин VI получали по описанному нами ранее методу [14].

3-Бензоил-4-[(E)-2-(диметиламиновинил)]-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (VI). Выход 93 %, т. пл. 235—237 °С (диметилацетамид), ярко-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 3.06 с (3H, NMe₂); 3.26 с (3H, NMe₂); 6.50 д (1H, ³J = 18.0, =CH), 7.30—8.27 м (10H, аром.), 8.82

с (1H, пираз. CH); 9.64 д (1H, ³J = 18.0, =CH). Найдено, %: C 71.69; H 5.00; N 19.09. C₂₂H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 71.53; H 5.18; N 18.96.

Синтез 3,6-дифенилпиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазина VIII. Енамин VI кипятят в ледяной уксусной кислоте с трехкратным избытком ацетата аммония в течение 7—8 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают горячей водой, холодным 2-пропанолом и сушат. Выход 67 %, т. пл. 149—151 °С, красно-оранжевые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 7.38—7.65 м (6H, аром.); 8.15 д (2H, аром.); 8.29 д (2H, ³J = 6.0, пиридин.); 8.32 с (1H, аром.); 8.35 с (1H, аром.); 9.04 (1H, с, пираз. CH); 9.09 д (1H, ³J = 6.0, пиридин.). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 324 [M + 1]⁺ (28), 323 [M]⁺ (100), 322 [M - 1]⁺ (72), 294 [M - 29]⁺ (21), 265 [M - 58]⁺ (10). Найдено, %: C 72.87; H 4.30; N 17.80. C₂₀H₁₃N₅. Вычислено, %: C 72.60; H 4.49; N 17.82. M 323.35.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шихалиев Х. С., Диденко В. В., Воронкова В. А., Крыльский Д. В. Изв. АН. Сер. хим., 2009, 58, 1008.
2. Elnagdi M. H., Zayed E. M., Abdou S. Heterocycles, 1982, 19, 559.
3. Тишлер М., Становник Б. Химия гетероцикл. соединений, 1980, 16, 579.
4. Elmaati T. M. A., El-Taweel F. M. J. Heterocycl. Chem., 2004, 41, 109.
5. Kirkpatrick W. E., Okabe T., Hillyard I. W., Robins R. K., Dren A. T., Novinson T. J. J. Med. Chem., 1977, 20, 386.
6. Jaiswal N., Jaiswal R., Barthwal J., Kishor K. Ind. J. Chem., 1981, 20B, 252.
7. Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чупахин О. Н., Чарушин В. Н. Изв. АН. Сер. хим., 2008, 57, 967.
8. Partridge M. W., Stevens M. F. G., J. Chem. Soc. (C), 1966, 12, 1127.
9. Elnagdi M. H., Elmoghayar M. R. H., J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, 227.
10. Диденко В. В., Воронкова В. А., Шихалиев Х. С. ЖОрХ, 2009, 45, 223.
11. Joshi K. C., Dubey K. Ind. J. Chem., 1979, 17B, 52.
12. Щегольков Е. В., Бургарт Я. В., Худина О. Г., Салоутин В. И., Чупахин О. Н. Успехи химии, 2010, 79, 33.
13. Граник В. Г. Ацетали амидов и лактамов. М.: Вузовская книга, 2008, 584 с.
14. Диденко В. В., Шихалиев Х. С., Медведева С. М., Леденёва И. В. Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация, 2008, № 2, 26.
15. Диденко В. В., Леденёва И. В., в сб. материалов Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ. Ч. II. Научные основы создания новых лекарственных средств, изд-во ВГУ, 2010, с. 131.

Диденко Виталий Владимирович — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: snowby@yandex.ru

Леденёва Ирина Владимировна — магистрант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Шестаков Александр Станиславович — доцент каф. высокомолекулярных соединений и коллоидов ВГУ; тел.: (4732) 208956; e-mail: schas@online.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — профессор кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433 e-mail: shikh@online.ru

Didenko Vitaly V. — PhD student, organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208433; e-mail: snowby@yandex.ru

Ledenyova Irina V. — student, organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shestakov Alexander S. — associate professor of high-molecular compound and colloidal chemistry department; tel.: (4732) 208956; e-mail: schas@online.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor, organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208433; e-mail: shikh@online.ru