

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ 3. АННЕЛИРОВАНИЕ ПИРИДИНОВОГО И ПИРИМИДИНОВОГО ЦИКЛОВ К *AS*-ТРИАЗИНОВОМУ ФРАГМЕНТУ

Н. П. Поданёва, И. В. Леденёва, Х. С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 05.12.2013 г.

Аннотация. Изучены реакции 4-метил- и 4-амино- пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбонитрилов с диметилацеталем диметилформаида. Разработан эффективный способ аннелирования пиридинового и пиримидинового циклов к *as*-триазиновому фрагменту на основе енаминов и формамидинов пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ряда.

Ключевые слова: пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, диметилацеталь *N,N*-диметилформаида, енамины, формаидины, пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазины, пиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазины, аннелирование, гетероциклизация.

Abstract. Reactions of 4-methyl- and 4-amino- pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazin-3-carbonitriles with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal were studied. An effective way of annulation of the pyridine and pyrimidine cycles to *as*-triazine moiety through enamines and formamidines of the pyrazolo[5,1-с][1,2,4] triazine series has been developed.

Keywords: pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazines, *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal, enamine, formamidines, pyrazolo[5,1-с]pyrido[4,3-е][1,2,4]triazines, pyrazolo[5,1-с]pyrimido[4,5-е][1,2,4] triazines, annulations, heterocyclization.

Разработка подходов к созданию биологически активных веществ составляет одну из приоритетных задач химии гетероциклов. Большой интерес в поиске потенциальных лекарственных средств представляют трициклические азолоазины [3-5]. Так, проводимые *in vitro* исследования пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6-онов показали наличие у этого класса соединений противомикробной активности [6, 7]. Структурно схожие с ними пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазины и пиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е]триазины, являются не менее привлекательными субстратами. Например, авторами работ [8-10] было показано, что их производные проявляют противоопухолевую активность в отношении аденокарциномы человека.

Наиболее подходящими субстратами для синтеза такого рода систем являются пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, содержащие реакционноспособ-

ные функциональные группы в положениях 3 и 4 [см. обзоры 11-16].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществляли методом ТСХ на пластинах «Silufol UV-254» (Merck); элюенты – индивидуальные растворители (петролейный эфир, хлороформ, этилацетат, 2-пропанол) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм – в УФ-свете и парах йода. Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе Bruker DRX500 (500.13 MHz) в DMSO-d₆ с внутренним стандартом Me₄Si. Элементный анализ на C, H, N проводили на приборе Carlo Erba NA 1500.

Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30.

Синтезы пиразолотриазинов **I-II а,б** проводились по модифицированным методикам на основе описаний [см., например, 20, 21].

Общая методика синтеза енаминов III а, б и формамидинов IV а, б

Пиразолотриазины I-II а, б (5 ммоль) кипятили с 20%-ным избытком ДМА ДМФА в 10 мл ДМФА в течение 10 мин. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок продукта отфильтровывали и промывали охлажденным 2-пропанолом. Перекристаллизовывали из ДМФА.

4-[(E)-2-(диметиламино)этенил]-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбонитрил (IIIа). Выход 67%, т. пл. 234-236 °С, оранжево-красные кристаллы. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 3.16 (3H, с, Me); 3.32 (3H, с, Me); 5.53 (1H, д, CH, ³J=12.2); 7.34 (1H, т, Ar, ³J=7.2); 7.48-7.51 (2H, м, Ar); 8.22 (2H, д, Ar, ³J=7.5); 8.85 (1H, с, CH_{пиразол.}); 9.43 (1H, д, CH, ³J=12.2). Найдено, %: C 66.25; H 4.78; N 28.87. C₁₆H₁₄N₆. Вычислено, %: C 66.19; H 4.86; N 28.95.

4-[(E)-2-(диметиламино)этенил]-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбонитрил (IIIб). Выход 64%, т. пл. 238-240 °С, оранжевый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2,74 (3H, с, Me_{пиразол.}); 3.17 (3H, с, Me); 3.35 (3H, с, Me); 5.51 (1H, д, CH, ³J=12.1); 7.32 (1H, т, Ar, ³J=7.2); 7.47-7.50 (2H, м, Ar); 8.25 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 9.45 (1H, д, CH, ³J=12.1). Найдено, %: C 67.15; H 5.22; N 27.70. C₁₇H₁₆N₆. Вычислено, %: C 67.09; H 5.30; N 27.61.

N'-(3-цианопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-ил)-N,N-диметилимидоформамид (IVа). Выход 86%, т. пл. 208-210 °С, ярко-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 3.35 (3H, с, Me); 3.41(3H, с, Me); 7.08 (1H, д, CH_{пиразол.}, ³J=2.2); 8.28 (1H, д, CH_{пиразол.}, ³J=2.3); 9.80 (1H, с, CH). Найдено, %: C 50.35; H 4.15; N 45.49. C₉H₉N₇. Вычислено, %: C 50.23; H 4.22; N 45.56.

N'-(7-метил-8-фенил-3-цианопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-ил)-N,N-диметилимидоформамид (IVб). Выход 79%, т. пл. 206-208 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2,78 (3H, с, Me_{пиразол.}); 3.35 (3H, с, Me); 3.41(3H, с, Me); 7.29 (1H, т, Ar, ³J=7.1); 7.45-7.48 (2H, м, Ar); 8.15 (2H, д, Ar, ³J=7.5); 9.75 (1H, с, CH). Найдено, %: C 63.15; H 4.64; N 32.21. C₁₆H₁₅N₇. Вычислено, %: C 62.94; H 4.95; N 32.11.

Синтез пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин-6-амин (V) и пиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазин-4-амин (VI).

Смесь 2 ммоль енамина III а /формамидина IV а в 20 мл ДМФА и троекратного избытка AcONH₄ кипятили в течение 30 минут. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали и

промывали 2-пропанолом. Перекристаллизовывали из AcOH.

3-Фенилпиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин-6-амин (V). Выход 77%, т. пл. 237-239 °С, темно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 7.25 (1H, д, CH_{пиридин.}, ³J=5.5); 7.35 (1H, т, Ar, ³J=7.5); 7.47-7.51 (2H, м, Ar); 7.75 (2H, уш. с, NH₂); 8.24 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 8.32 (1H, д, CH_{пиридин.}, J=5.5); 8.66 (1H, с, CH_{пиразол.}). Найдено, %: C 64.205; H 3.84; N 32.04. C₁₄H₁₀N₆. Вычислено, %: C 64.11; H 3.80; N 32.04.

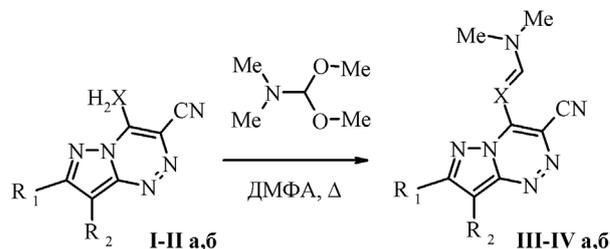
Пиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазин-4-амин (VI). Выход 65%, т. пл. >300 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 7.43 (1H, д, CH_{пиразол.}, ³J=2.0); 8.37 (1H, д, CH_{пиразол.}, ³J=2.1); 8.55 (1H, с, CH_{пиримид.}); 8.95 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 45.00; H 2.62; N 52.28. C₇H₅N₇. Вычислено, %: C 44.92; H 2.69; N 52.39.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве модифицирующих агентов в реакциях с пиразоло-*as*-триазидами целесообразно использовать диметилацеталь N,N-диметилформамида (ДМА ДМФА), представляющий собой, с одной стороны, источник электрофильного одноуглеродного синтона, с другой - нуклеофильное основание [17, 18].

Установлено, что метильная и амино- группы в положении 4 пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-ов I-II а, б способны взаимодействовать с ДМА ДМФА при кратковременном нагревании в диметилформамиде.

В результате этих реакций были получены енамины (III а, б: X=CH) и формамидины (IV а, б: X=N) с выходами 64-86 % (Схема 1):



I, III: X = CH; R₁ = H, R₂ = Ph (а), R₁=Me, R₂ = Ph (б);
II, IV: X = N; R₁=H, R₂ = H (а), R₁ = Me, R₂ = Ph (б).

Производные III-IV а, б представляют собой устойчивые кристаллические яркоокрашенные вещества с высокими температурами плавления. Они хорошо растворимы в ДМФА, диметилацетамиде, AcOH. Следует отметить, что енамины

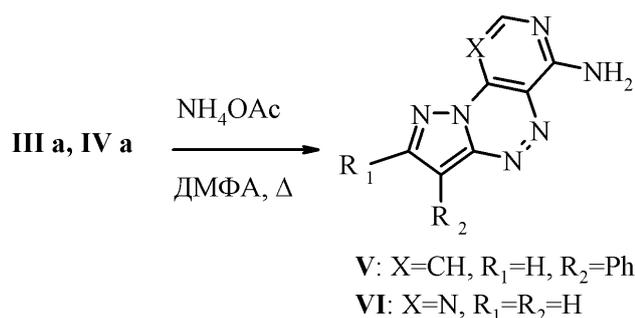
III а, б проявляют устойчивость по отношению к действию сильноокислых сред, в то время как амидиновая связь в соединениях **IV а, б** в этих условиях разрушается.

Значения величин вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между протонами для енаминов **III а, б** составляют ~ 12 Гц в протонных спектрах, что позволило установить для продуктов *E*-конфигурацию С=С-связи. Для формамидинов **IV а, б** может проявляться *син-анти*-изомерия при двойной связи С=N. Однако, в спектре ЯМР ¹Н последних расщепление сигналов не наблюдается, что говорит о существовании этих соединений в растворе ДМСО-*d*₆ в одной из указанных форм, либо их быстрой изомеризации. Так как нами не было произведено дополнительных исследований, однозначно судить о форме существования формамидинов **IV а, б** не представляется возможным.

Наличие электронодонорного и сильного электроноакцепторного заместителей в *орто*-положении друг к другу, а также высокая степень сопряжения по системе связей в молекулах (D-π-A-система [19]), обуславливают проявление соединениями **III-IV а, б** люминесцентных свойств. Последнее обстоятельство делает их перспективными субстратами для создания органических светодиодов и активаторов для светотрансформирующих полимерных материалов.

Полученные енамины и формамидины, имеющие функциональные группы в положении 3 пиразолотриазинов, могут выступать в качестве 1,5-биэлектрофильных агентов в реакциях гетероциклизации.

Установлено, что кипячение енамина **III а** и амидина **IV а** с аммиаком (в виде его синтетического эквивалента – ацетата аммония) в ДМФА приводит к ранее не описанным производным пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин-6-амина **V** и пиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазин-4-амина **VI** соответственно (Схема 2):



В спектрах ЯМР ¹Н полученных соединений **V** и **VI** исчезают сигналы виниловых и амидинового протонов, а также сигналы двух метильных групп при атоме азота. Вместо них наблюдаются синглеты аминогруппы при δ= 7.75 и 8.95 м.д., а также сигналы СН-протонов пиридинового (δ=7.25 м.д. и δ=8.32 м.д.) и пиримидинового (δ= 8.55 м.д.) циклов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было показано, что реакции 4-метил- и 4-амино- пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-3-карбонитрилов с диметилацеталем диметилформамида приводят к получению диметиламинометиленовых и формамидиновых производных, которые могут использоваться для построения новых представителей трициклических азолоазинов.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракт № 02.G25.31.0007).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пиразол-3(5)-дiazониевые соли в синтезе новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / В.В. Диденко [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. — 2009. — Т. 58, № 5. — С. 1008-1013.
2. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. 2. Строение продукта взаимодействия пиразол-3(5)-diazониевой соли с бензоилацетоном / В.В. Диденко [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2010. — № 1. — С. 7-10.
3. Stevens M. F. G. in Progress in Medicinal Chemistry, Ellis G. P., West G. B. Eds., North-Holland Publishing Company: Toronto. — 1976. — vol. 13 — p. 205.
4. Choiidliari B. P. Synthesis and antimicrobial screening of 3H,11H-9-methyl-3-oxopyrano[2,3-f]cinnolino[3,4-c]pyrazole and its derivatives / B. P. Choiidliari, V. V. Muhvad // Indian J. Chem. — 2006. — 45B, № 1. — P. 309-313.
5. Ali T. E. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents / T. E. Ali // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — V. 44. — P. 4385-4392.
6. Pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidin-6-ones. I. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation / F. Bruni [et al] // Farmaco. — 1996. — V. 51, N 6. — P. 451-455.

7. Pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidin-6-ones. II. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation / F. Bruni [et al] // *Farmaco* — 1997. — V. 52, N 10. — P. 639-643.
8. New 3-, 8-disubstituted pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazines useful for studying the interaction with the HBp-3 area (hydrogen bond point area) in the benzodiazepine site on the γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor / G. Guerrini G. [et al] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2011. — N 19. — P. 3074–3085.
9. Synthesis of new pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazines, pyrazolo[5,1-c]pyrido[4,3-e][1,2,4] triazines and their open analogues as cytotoxic agents in normoxic and hypoxic conditions / G. Ciciani [et al] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2008. — № 16. — P. 9409–9419.
10. Reactivity of 1-(2-nitrophenyl)-5-amino-pyrazoles under basic conditions and synthesis of new 3-, 7-, and 8-substituted pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine 5-oxides, as benzodiazepine receptor ligands / A. Costanzo [et al] // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — V. 31. — P. 1369-1376.
11. Elnagdi M.H. Chemistry of pyrazoles condensed to heteroaromatic five- and six-membered rings / M. H. Elnagdi, M. R. H. Elmoghayer, K.U Sadek. // *Advances in heterocyclic chemistry* / ed. A.R. Katritzky. — San Diego: Academic Press Inc. — V. 48. 1990. — P. 223–299.
12. Condensed 1,2,4-triazines: I. Fused to heterocycles with three-, four-, and five-membered rings / El Ashry E. S. H. [et al] // *Advances in heterocyclic chemistry* / ed. A.R. Katritzky. — San Diego: Academic Press Inc. — V.59. 1994. — P. 68-77.
13. Hajo' s G. Bicyclic 5-6 Systems with One Ring Junction Nitrogen Atom: Three Extra Heteroatoms 1:2 // *Comprehensive Heterocycl. Chem.* / ed. A. R. Katritzky et al. — Oxford: Elsevier Ltd., —Vol. 8. 1996. — P. 460-462.
14. Hajo' s G., Riedl Z. Bicyclic 5-6 systems with one bridgehead (ring junction) nitrogen atom: three extra heteroatoms 1:2 // *Comprehensive Heterocycl. Chem.* III / ed. A.R. Katritzky et al. — Oxford: Elsevier Ltd. — Vol. 11. 2008. — P. 765-817.
15. Riyadh S.M. Chemistry of hydrazono-alkanenitriles / S.M. Riyadh, I.A. Abdelhamid, H.M. Ibrahim // *Heterocycles.* — 2007. — V. 71, № 12. — P. 2545–2586.
16. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений / В.И. Русинов [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2008. — Т. 57, № 5. — С. 967–995.
17. Граник В.Г. Ацетали амидов и лактамов / В.Г. Граник. — М.: Вузовская книга, 2008. — 584 с.
18. Препаративная химия ацеталей амидов и лактамов: Монография / В.Г. Граник. — М.: Вузовская книга, 2011. — 280 с.
19. Design of D- π -A type photoacid generators for high efficiency excitation at 405 nm and 800 nm / M. Jin [et al] // *Chemical Communications.* — 2013. — V. 49, N. 76. — P. 8480-8482.
20. Studies on condensed pyrazoles: synthesis of new methyl and amino pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines / M.H. Elnagdi [et al.] // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1989. — Vol. 54, № 4. — P. 1082–1091.
21. Activated nitriles in heterocyclic synthesis. Novel syntheses of pyrimidines and pyridines / N.M. Abed [et al.] // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1985. — Vol. 17, № 2. — P. 107-114.

Поданёва Надежда Павловна — магистрант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Леденёва Ирина Владимировна — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208-433; e-mail: irairachem@yandex.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Podanyeva Nadezhda P. — master student, organic chemistry department; Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Ledenyova Irina V. — PhD student, organic chemistry department; Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433; e-mail: irairachem@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor, organic chemistry department; Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru