

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ
ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ
4^{1*}. РЕАКЦИЯ ЯППА-КЛИНГЕМАНА В СИНТЕЗЕ
3-АРИЛПИРАЗОЛОТРИАЗИН-4-АМИНОВ

Т. А. Кондаурова, И. В. Леденёва, Х. С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 18.03.2014 г.

Аннотация. Изучены реакции солей пиразол-3(5)-диазония с арилзамещёнными β-кето(альдегид)нитрилами, приводящие к новым 3-арилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминам; установлено строение промежуточных продуктов и предложен возможный механизм процесса.

Ключевые слова: хлорид пиразол-3(5)-диазония, пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, СН-кислотность, реакция Яппа-Клингемана, гетероциклизация.

Abstract. The reactions of pyrazol-3(5)-diazonium salts with aryl-substituted β-keto(aldehyde)nitriles leading to novel 3-arylpyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-4-amine were investigated; intermediate structures were identified and the possible mechanism for the process were proposed.

Keywords: pyrazole-3(5)-diazonium chloride, pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines, CH-acidity, Japp-Klingemann reaction, heterocyclization.

Известно, что соли пиразол-3(5)-диазония с легкостью вступают в реакцию с гетарилацетонитрилами с образованием устойчивых гидразонов, которые можно зациклизовать в 4-амино-3-гетарилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины [4-6]. Однако, попытки осуществить подобные превращения с использованием бензилцианидов (кроме случая с 4-нитробензилцианидом [7]) в качестве метиленактивных компонент не увенчались успехом. Ранее было установлено [8], что для получения триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов можно использовать активированные к электрофильной атаке арилацетонитрилы. В продолжение исследований в области синтеза новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина изучена реакционная способность солей пиразол-3(5)-диазония по отношению к 2-ацил(формил)- бензилцианидам.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществляли методом ТСХ на пластине «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 МГц) в ДМСО-*d*₆ с внутренним стандартом Me₄Si. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Specord M82 (KBr).

Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30.

Общая методика синтеза гидразонов 3 б, д и азосоединения 4.

Свежеприготовленный охлажденный (0-5 °С) раствор соли пиразол-3(5)-диазония **1** [см., например, 9] вносили порциями при перемешивании в смесь, содержащую 1 ммоль азосоединения **2 а-е**, 15 мл EtOH и 10 г насыщенного водного раствора AcONa. Реакционную массу оставляли на несколько часов при перемешивании, затем выпавший осадок отфильтровывали, промывали большим количеством воды и высушивали. Перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол – AcOH в соотношении 2:1.

(4-Метоксифенил)[2-(4-фенил-1H-пиразол-5-ил)гидразинилиден]этанонитрил (3б). Выход 76%, т. пл. 134-136 °С, оранжевый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.80 (3H, с, OMe); 7.21 (2H, д, Ar, ³J=8.2); 7.33-7.35 (1H, м, Ar); 7.44 (2H, т, Ar, ³J=7.7); 7.70 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 8.18 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 8.50 (1H, с, CH_{пиразол}); 9.95 (1H, с, NH_{гидразон}); 12.77 (1H, с, NH_{пиразол}). Найдено, %: С 68.23; Н 4.76; N 22.07. C₁₈H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 68.13; Н 4.76; N 22.07.

(4-Хлорфенил){2-[3-(метоксиметил)-4-фенил-1H-пиразол-5-ил]гидразинилиден}этанонитрил (3 д). Выход 83%, т. пл. 125-127 °С, оранжевый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.41 (3H, с, CH₂OCH₃); 4.60 (2H, с, CH₂OCH₃); 7.17 (2H, д, Ar, ³J=7.8); 7.25-7.28 (1H, м, Ar); 7.45 (2H, т, Ar, ³J=7.5); 7.79 (2H, д, Ar, ³J=7.9); 8.26 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 9.98 (1H, с, NH_{гидразон}); 12.95 (1H, с, NH_{пиразол}). Найдено, %: С 62.30; Н 4.49; N 19.08. C₁₉H₁₆ClN₅O. Вычислено, %: С 62.38; Н 4.41; N 19.14.

3-Оксо-2-фенил-2-(4-фенил-1H-пиразол-5-ил)дiazенилбутанонитрил (4). Выход 66%, т. пл. 136-138 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 2.66 (3H, с, Me); 7.11-7.42 (9H, м, Ar); 8.31 (1H, с, CH_{пиразол}); 11.45 (1H, с, NH_{пиразол}). ИК спектр, ν_{max}, см⁻¹ (KBr): 3242 (NH); 2208 (CN); 1730 (C=O); 1402 (N=N); 1080 (C_{Ar}-Cl). Найдено, %: С 62.62; Н 3.89; N 19.34. C₁₉H₁₄ClN₅O. Вычислено, %: С 62.73; Н 3.88; N 19.25.

Синтез 4-амино-3-арилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 5 а-е.

Полученные в результате азосочетания продукты кипятили в АсОН в течение 5-10 минут, охлаждали, отфильтровывали и высушивали до постоянной массы. При необходимости перекристаллизовывали из АсОН.

3,8-Дифенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 а). Выход 73%, т. пл. 243-245 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 7.22 (1H, т, Ar, ³J=7.2); 7.40-7.45 (3H, м, Ar); 7.54 (2H, т, Ar, ³J=7.3); 7.77 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 7.91 (2H, уш. с, NH₂); 8.24 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 8.61 (1H, с, CH_{пиразол}). Найдено, %: С 71.13; Н 4.69; N 24.21. C₁₇H₁₃N₅. Вычислено, %: С 71.07; Н 4.56; N 24.37.

3 - (4 - М е т о к с и ф е н и л) - 8 - фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 б). Выход 56%, т. пл. 251-253 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.87 (3H, с, OMe); 7.09 (2H, д, Ar, ³J=8.6);

7.23-7.27 (1H, м, Ar); 7.45 (2H, т, Ar, ³J=7.9); 7.66 (2H, д, Ar, ³J=8.6); 7.96 (2H, с, NH₂); 8.25 (2H, д, Ar, ³J=7.6); 8.68 (1H, с, CH_{пиразол}). Найдено, %: С 68.27; Н 4.73; N 22.04. C₁₈H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 68.13; Н 4.76; N 22.07.

3 - (3 - М е т о к с и ф е н и л) - 8 - фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 в). Выход 67%, т. пл. 188-190 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.80 (3H, с, OCH₃); 7.03 (1H, д, Ar, ³J=8.5); 7.28-7.31 (2H, м, Ar); 7.39 (1H, т, Ar, ³J=7.6); 7.44-7.48 (2H, м, Ar); 7.52-7.56 (3H, м, Ar); 8.30 (2H, с, NH₂); 8.60 (1H, с, CH_{пиразол}). Найдено, %: С 68.27; Н 4.74; N 22.02. C₁₈H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 68.13; Н 4.76; N 22.07.

3 - (3 - М е т о к с и ф е н и л) - 8 - фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 г). Выход 61%, т. пл. 218-220 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 7.09 (2H, д, Ar, ³J=8.5); 7.31-7.34 (1H, м, Ar); 7.48 (2H, т, Ar, ³J=7.6); 7.69 (2H, д, Ar, ³J=8.5); 7.91 (2H, с, NH₂); 7.97 (2H, д, Ar, ³J=7.8); 8.60 (1H, с, CH_{пиразол}). Найдено, %: С 63.49; Н 3.64; N 21.80. C₁₇H₁₂ClN₅. Вычислено, %: С 63.46; Н 3.76; N 21.76.

7-(Метоксиметил)-8-фенил-3-(4-хлорфенил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 д). Выход 57%, т. пл. 195-197 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.40 (3H, с, CH₂OCH₃); 4.64 (2H, с, CH₂OCH₃); 7.11 (2H, д, Ar, ³J=8.5); 7.20-7.23 (1H, м, Ar); 7.42 (2H, т, Ar, ³J=7.8); 7.60 (2H, д, Ar, ³J=8.5); 7.99 (2H, с, NH₂); 8.23 (2H, д, Ar, ³J=7.6). Найдено, %: С 62.45; Н 4.36; N 19.20. C₁₉H₁₆ClN₅O. Вычислено, %: С 62.38; Н 4.41; N 19.14.

7-(Метоксиметил)-8-фенил-3-(3-хлорфенил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (5 е). Выход 60%, т. пл. 139-141 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 3.44 (3H, с, CH₂OCH₃); 3.87 (3H, с, OCH₃); 4.70 (2H, с, CH₂OCH₃); 7.06 (2H, д, Ar, ³J=8.5); 7.28-7.33 (1H, м, Ar); 7.47 (2H, т, Ar, ³J=7.5); 7.66 (2H, д, Ar, ³J=8.4); 7.88 (2H, с, NH₂); 7.96 (2H, д, Ar, ³J=7.7). Найдено, %: С 66.58; Н 5.22; N 19.30. C₂₀H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 66.47; Н 5.30; N 19.38.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе были использованы некоторые арилзамещенные β-кето(альдегидо)нитрилы для построения 3-арилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов. Установлено, что вза-

имодействие пиразолсодержащих диазосолей **1** с соединениями **2 а-е** протекает по типу реакции Яппа-Клингемана с отщеплением ацильного (формильного) фрагмента в слабоосновной среде и последующей перегруппировкой с образованием гидразонов **3**.

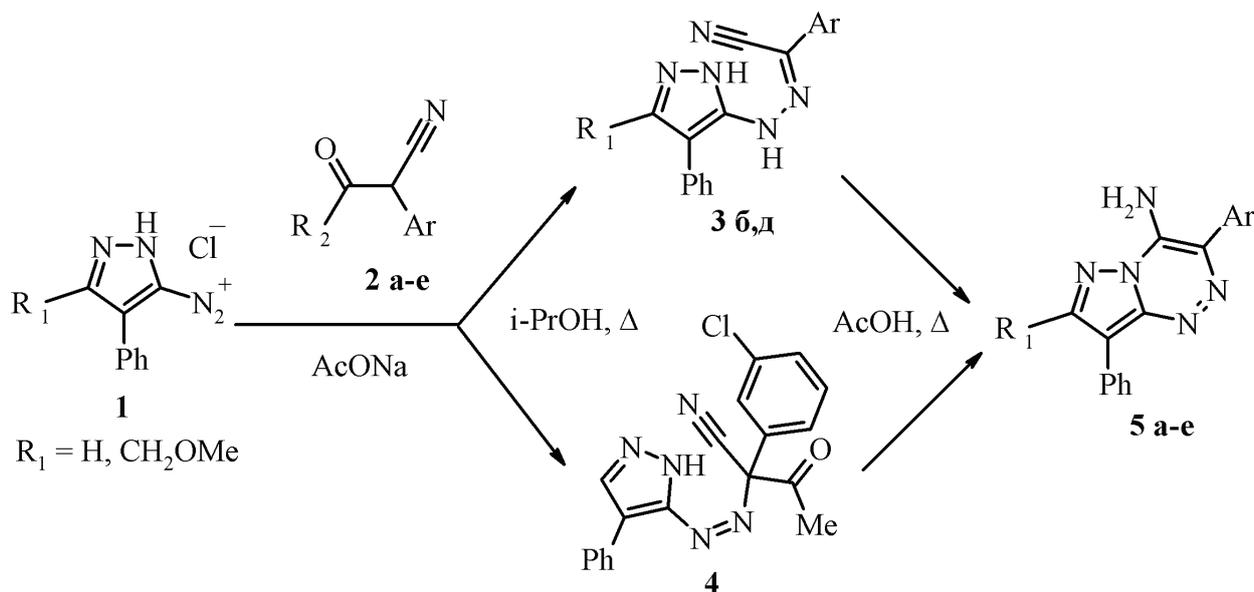
Исключением явилась реакция соли пиразолдизония с 2-(3-хлорфенил)-3-оксобутанонитрилом **2 д**, в результате которой было впервые выделено промежуточное азосоединение **4**, содержащее асимметрический атом углерода (Схема 1).

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения наблюдаются сигналы протонов ацетильной группы при $\delta = 2.66$ м.д., сигналы всех ароматических протонов, а также NH-протонов пиразольного цикла при $\delta = 11.45$ м.д. В ИК спектре (KBr) азосоединения **4** имеются интенсивные по-

лосы поглощения нитрильной ($\nu_{\text{max}} = 2208 \text{ см}^{-1}$), ацетильной ($\nu_{\text{max}} = 1730 \text{ см}^{-1}$) и диазо ($\nu_{\text{max}} = 1402 \text{ см}^{-1}$) групп, а также NH пиразола при $\nu_{\text{max}} = 3242 \text{ см}^{-1}$ и ароматической C-Cl при $\nu_{\text{max}} = 1080 \text{ см}^{-1}$ (последняя характерна для *мета*-замещённых производных [10]). В спектрах ЯМР ^1H выделенных соединений **3 б, д** наблюдаются сигналы NH-протонов гидразонного фрагмента и пиразольного цикла при $\delta = 9.95-9.98$ м.д. и $\delta = 12.77-12.95$ м.д. соответственно.

В дальнейшем, и гидразоны **3 б, д**, и азосоединение **4**, с легкостью подвергаются гетероциклизации при кипячении в AcOH с образованием производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **5 а-е** с выходами 56-73%. Возможный механизм реакции Яппа-Клингемана с участием солей пиразол-3(5)-дизония **2** представлен на схеме 2.

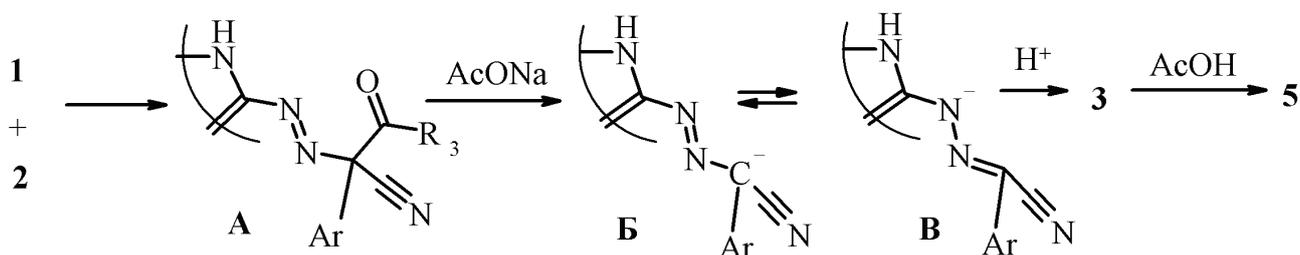
Схема 1.



2: $R_2 = \text{H}$: Ar = *p*-MeO-C₆H₄ (**а**); Ar = *m*-MeO-C₆H₄ (**б**);
 $R_2 = \text{Me}$: Ar = *p*-MeO-C₆H₄ (**в**); *p*-Cl-C₆H₄ (**г**); *m*-Cl-C₆H₄ (**д**);
 $R_2 = \text{COOEt}$; Ar = Ph (**е**)

3, 5: $R_1 = \text{H}$: Ar = Ph (**а**); Ar = *p*-MeO-C₆H₄ (**б**); Ar = *m*-MeO-C₆H₄ (**в**);
 Ar = *m*-Cl-C₆H₄ (**г**); $R_1 = \text{CH}_2\text{OMe}$: Ar = *p*-Cl-C₆H₄ (**д**); Ar = *m*-Cl-C₆H₄ (**е**)

Схема 2.



В спектрах ЯМР ^1H полученных пиразолотриазинов **5 а-е** не наблюдаются сигналы протонов ацильных (формильных) групп, но зафиксированы синглеты двух протонов в области δ 7.91-8.30 м.д., характерные для NH_2 группы в С-4 положении триазинового цикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, соли пиразол-3(5)-диазония с легкостью взаимодействуют с активированными бензилцианидами по типу реакции Яппа-Клингемана с последующей гетероциклизацией линейных продуктов в 4-амино-3-арилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины. Установлено, что реакции протекают через стадии образования гетероциклических азосоединений и гидразонов, некоторые из которых были выделены и охарактеризованы.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пиразол-3(5)-диазониевые 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)-диазониевой соли с бензоилацетоном / В.В. Диденко [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2010. — № 1. — С. 7-10.
3. Поданёва Н.В. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. 3. Аннелирование пиридинового и пиримидинового циклов к *as*-триазиновому фрагменту / Н.В. Поданёва, И. В. Леденёва, Х. С. Шихалиев // Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2014. — *в печати*.
4. Slouka J. Reactions of 2-(benzimidazol-2-yl) acetonitrile and its N-ethoxycarbonyl derivative with some azol-3-diazonium salts / J. Slouka, V. Bekarek // Collect. Czech. Chem. Commun. — 1984. — V. 49, N. 1. — P. 275-279.
5. Синтез бензимидазолилазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / Е.Н. Уломский [и др.] // Ж. Орг. Х. — 1999. — Т. 35, № 9. — С. 1384-1391.
6. Синтез и гидроксидезаминирование в ряду 6-арил- и 6-бензоимидазол-7-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / Е.Н. Уломский [и др.] // Известия АН. Сер. Хим. — 2002. — № 9. — С. 1594-1600.
7. Русинов В. Л. Синтез и свойства нитротриазинов / В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Российский Химический журнал. — 1997. — Т. 41, N 2. — С. 103-114.
8. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений / В.Л. Русинов [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. — 2008. — Т. 57, № 5. — С. 967–995.
9. Partridge M.W., Stevens M.F.G. Pyrazolo-as-triazines. Part I. / M.W. Partridge // J. Chem. Soc., Sec. C: Organic Chemistry. — 1966. — Part II. — P. 1127–1131.
10. Pretsch E. Structure determination of organic compounds / E. Pretsch, Ph. Buhlmann, M. Badertscher. – 4th edn. Berlin: Springer, 2009. – P. 209.

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

Леденёва Ирина Владимировна — научный сотрудник 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

Kondayrova Tat'yana A. — master student of organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Ledenyova Irina V. — researcher of organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433; e-mail: irairachem@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor of organic chemistry department; Voronezh State University, 394006 Voronezh, Universitetskaya pl., 1. tel.: (4732) 208-433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru