

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ
ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ
6*. РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА И ГИДРАЗИНОЛИЗА
ПИРАЗОЛО-AS-ТРИАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ**

П. А. Картавец, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 20.01.2016 г.

Аннотация. Изучены реакции гидролиза и гидразинолиза некоторых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов. Получены новые гидроксикислоты и гидразиды пиразоло-ас-триазинового ряда.

Ключевые слова: пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, гидролиз, гидроксидезаминирование, гидразинолиз.

Abstract. Hydrolysis and hydrazinolysis reactions of several pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carboxylates were studied. Novel hydroxyacids and hydrazides of pyrazolo-as-triazine series were obtained.

Keywords: pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines, hydrolysis, hydroxy-deamination, hydrazinolysis.

Значительный интерес для синтеза новых функционально замещённых азогетероциклических соединений представляют пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилаты. Последние легко получают при взаимодействии солей пиразол-3(5)-диазония с ацетоацетатами и цианоацетатами [6-8], а наличие реакционноспособной сложноэфирной группы даёт возможность использовать эти соединения для ряда дальнейших модификаций. Варьирование заместителей в составе пиразоло-ас-триазиновой матрицы позволяет получать «библиотеки» новых веществ с диверсифицированными свойствами.

В продолжение исследований [1-8] изучены реакции гидролиза и гидразинолиза 4-метил- и 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов и выявлены особенности протекания данных превращений.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реак-

ционных смесей в процессе реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты – индивидуальные растворители (хлороформ, этилацетат, изопропиловый спирт) и их смеси. Проявление хроматограмм – в УФ-свете или парах йода. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500,13 МГц при 20 °С в ДМСО-d₆ с внутренним стандартом Me₄Si. Масс-спектры записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50, метод ионизации ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500. Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – MeCN–H₂O, 2.5:97.5, 0.1% CF₃COOH, элюент В – MeCN, 0.1% CF₃COOH, скорость потока подвижной фазы 3.75

© Картавец П. А., Леденева И. В., Шихалиев Х. С., 2016

мл/мин; температура колонки 40 °С; объем инъекции 1.5 мкл.

Методика синтеза 4-гидроксипиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоновых кислот III а, б.

Раствор 3 ммоль аминокэфиров [см., например, 9] **I а, б** в 15%-ном водном растворе соляной кислоты (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 50%-ным раствором Na₂CO₃. Образовавшийся бледно-желтый осадок отфильтровывали, многократно промывали теплой водой, высушивали. Перекристаллизовывали из 2-пропанола.

Методика синтеза 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразидов V а, б и 4-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразидов VI а, б.

Смесь 3 ммоль эфиров (**I а, б** и **IV а, б**) и 3.5 ммоль гидрата гидразина в 30 мл этилового спирта перемешивали на холоду в течение 5 часов. Выпавший бледно-желтый осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом, не подвергали дополнительной очистке.

4-Гидроксипиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоновая кислота (IIIа). Выход 72%, т. пл. 244-246 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.54 (3H, с, Me); 7.34-7.50 (5H, м, Ar). Присутствует сильно уширенный сигнал воды. Масс-спектр, *m/z* (LC-MS): 181.0465 [M+H]⁺. Найдено, %: С 57.85; Н 3.65; N 20.69. C₁₃H₁₀N₄O₃. Вычислено, %: С 57.78; Н 3.73; N 20.73.

4 - Г и д р о к с и - 7 - м е т и л - 8 - ф е н и л п и р а з о л о [5 , 1 - с] [1 , 2 , 4] т р и а з и н - 3 - к а р б о н о в а я к и с л о т а (III б). Выход 64%, т. пл. > 300 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 6.99 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.1); 8.05 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.1). Присутствует сильно уширенный сигнал воды. Масс-спектр, *m/z* (LC-MS): 271.0826 [M+H]⁺. Найдено, %: С 40.25; Н 2.11; N 31.14. C₆H₄N₄O₃. Вычислено, %: С 40.01; Н 2.24; N 31.10.

4-Аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразид (V а). Выход 49%, т. пл. 295-297 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.50 (2H, с, NH₂); 6.95 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.2); 8.24 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.2); 9.15 (2H, уш. с, NH₂); 10.03 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн.}, %): 193 [M]⁺ (100); 163 (25); 146 (25); 95 (63); 67 (33); 53 (20); 44 (20); 40 (28). Масс-спектр, *m/z* (LC-MS):

194.0918 [M+H]⁺. Найдено, %: С 37.40; Н 3.57; N 50.70. C₆H₇N₇O. Вычислено, %: С 37.31; Н 3.65; N 50.76.

4-Амино-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразид (V б). Выход 62%, т. пл. 284-286 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.64 (3H, с, Me); 4.54 (2H, с, NH₂); 7.35 (1H, т, Ar, ³*J*=7.2); 7.50 (2H, т, Ar, ³*J*=7.6); 7.84 (2H, д, Ar, *J*=7.6); 9.07 (2H, уш. с, NH₂); 10.00 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн.}, %): 283 [M]⁺ (100); 252 (47); 225 (9); 185 (25); 173 (10); 157 (20); 142 (45); 130 (13); 115 (35); 89 (24); 77 (10); 68 (20); 51 (7); 40 (14). Масс-спектр, *m/z* (LC-MS): 284.1465 [M+H]⁺. Найдено, %: С 55.25; Н 4.55; N 34.54. C₁₃H₁₃N₇O. Вычислено, %: С 55.12; Н 4.63; N 34.61.

4-Метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразид (VIа). Выход 65%, т. пл. 287-289 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.64 (3H, с, Me); 5.53 (2H, с, NH₂); 7.00 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.1); 7.15 (1H, с, NH); 8.19 (1H, д, CH_{пиразол}, ³*J*=2.2). Масс-спектр, *m/z* (LC-MS): 193.0512 [M+H]⁺. Найдено, %: С 43.85; Н 4.07; N 43.80. C₇H₈N₆O. Вычислено, %: С 43.75; Н 4.20; N 43.73.

4,7-Диметил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбогидразид (VI б). Выход 57%, т. пл. 274-276 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.54 (3H, с, Me); 2.71 (3H, с, Me); 6.23 (2H, с, NH₂); 7.05 (1H, с, NH); 7.43 (1H, т, Ar, ³*J*=7.3); 7.54 (2H, т, Ar, ³*J*=7.8); 7.85 (2H, д, Ar, ³*J*=7.5). Масс-спектр, *m/z* (LC-MS): 283.1752 [M+H]⁺. Найдено, %: С 59.67; Н 4.91; N 29.85. C₁₄H₁₄N₆O. Вычислено, %: С 59.56; Н 5.00; N 29.77.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью синтеза новых функциональных производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов были предприняты попытки проведения гидролиза аминокэфиров **I а, б** в кислой и щелочной среде для получения гетероциклических аминокислот.

Установлено, что использование водно-спиртового раствора гидроксида натрия для осуществления данной реакции (по аналогии с описанной для деазааналогов методикой [10, 11]) приводит к осмолению реакционной массы уже при перемешивании на холоду, вероятно, в связи с неустойчивостью триазинового цикла в щелочной среде. Проведение реакции в водно-спиртовом растворе соляной кислоты при комнатной температуре

позволило получить устойчивые гидрохлориды, однако гидролиз сложноэфирной группы не протекал. Только после нагревания реакционной смеси в течение двух часов были выделены продукты гидролиза ярко-желтого цвета. Анализ полученных соединений позволил установить, что в результате реакции образовались не ожидаемые аминокислоты пиразолотриазинового ряда **II а, б**, а 4-гидроксипиразоло[5,1-с][1,2,4]триазино-3-карбоновые кислоты **III а, б**. (схема 1).

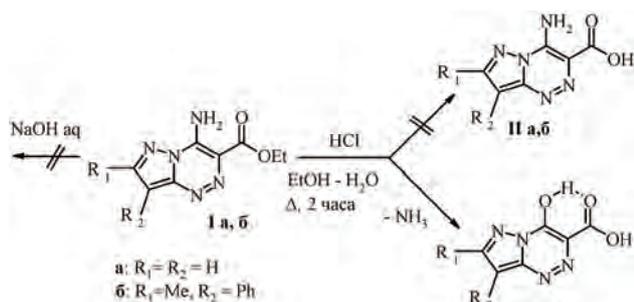


Схема 1

Таким образом, процесс включал стадию гидролиза сложноэфирной группы с последующим гидроксидезаминированием [11], протекание которого связано, вероятно, с электронодефицитностью положения 4 триазинового кольца [12, 13].

В спектрах ЯМР ^1H продуктов отсутствуют сигналы протонов аминогруппы при $\delta=9.00-9.50$ м.д. и протонов сложноэфирной группы, но обнаружен сильно уширенный пик воды, обусловленный, очевидно, наличием водородной связи. Данные масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа также свидетельствуют в пользу образования гидроксикислот **III а, б**.

Гидразинолиз пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазино-3-карбоксилатов **I а, б** и **IV а, б** протекал в этиловом спирте на холоду при постоянном перемешивании в течение 2-3 часов. В результате реакции были получены 4-амино- и 4-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазино-3-карбогидразиды **V а, б** и **VI а, б** с выходами 49-65%. (Схема 2).

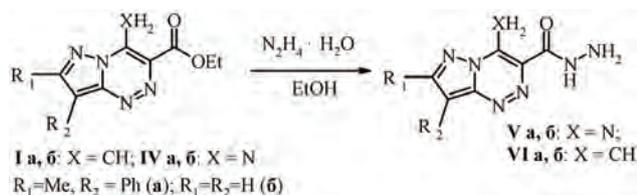


Схема 2

Анализ спектров ЯМР ^1H полученных соединений показал отсутствие сигналов протонов

сложноэфирной группы, но наличие сигналов протонов NH ($\delta=7.05-10.03$ м.д.) и NH_2 ($\delta=4.50-6.23$ м.д.) гидразидной группы.

Полученные 4-метил- и 4-аминопиразоло[5,1-с]-*as*-триазино-3-карбогидразиды могут быть использованы в качестве C,N- или N,N-бинуклеофилов в реакциях гетероциклизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что кислотный гидролиз этил 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазино-3-карбоксилатов сопровождается гидроксидезаминированием и приводит к получению гидроксикислот пиразолотриазинового ряда. Установлено, что щелочной гидролиз аминоэфиров осуществить не удастся в связи с неустойчивостью *as*-триазинового цикла в основной среде. Гидразинолиз указанных пиразолотриазинокарбоксилатов протекает в мягких условиях и приводит к новым 4-метил- и 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазино-3-карбогидразидам.

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. Поданева, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2014. — №2. — Р. 33-36.
4. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 4. Реакция Яппа-Клингемана в синтезе 3-арилпиразолотриазин-4-аминов / Т. А. Кондаурова, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2014. — № 3. — С. 24-27.
5. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 5. Взаимодействие солей пиразол-3(5)-диазония с енаминами / А. А. Грачева [и др.] // Вестн. Воронеж. гос.

унив. Сер. Хим. Биология. Фармация. — 2015. — № 3. — С. 7-12.

6. Partridge M.W. Pyrazolo-*as*-triazines. Part I. / M.W. Partridge, M.F.G. Stevens // J. Chem. Soc., Sec. C: Organic Chemistry. — 1966. — Part II. — P. 1127–1131.

7. Elnagdi M.H. Reactions with heterocyclic diazonium salts. II. Synthesis of some new pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines and 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines / M.H. Elnagdi, M.R.H. Elmoghayer, S.M. Fahmy // Z. Naturforsch., Sec. B: Anorgan. Chemie, Organ. Chemie. — 1978. — Vol. 33, №2. — P. 216–219.

8. Леденева И. В. Химия солей пиразол-3(5)-диазония (обзор) / И. В. Леденева, В. В. Диденко, Х. С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. — 2014. — № 9. — С. 1318-1349.

9. Reactions of some diazoazoles with reactive methylene and other groups / M. Kosevar [et al.] // Tetrahedron. — 1976. — V. 32, N. 6. — P. 725-729.

10. 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. — V. 54, № 4. — P. 1082–1091.

11. Синтез и гидроксидезаминирование в ряду 6-арил- и 6-бензоимидазол-7-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов / Е.Н. Уломский [и др.] // Известия АН. Сер. Хим. — 2002. — № 9. — С. 1594-1600.

12. 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.

13. Condensed 1,2,4-triazines: I. Fused to heterocycles with three-, four-, and five-membered rings / E. S. H. El Ashry [et al.] // Advances in heterocyclic chemistry / ed. A.R. Katritzky. San Diego: Academic Press Inc., 1994. — V.59. — P. 68-77.

*Воронежский государственный университет
Картавец П. А., аспирант кафедры органической химии*

E-mail: kartavtsev_pavel@mail.ru

Тел.: (4732) 208-433

Леденева И. В., научный сотрудник кафедры органической химии

E-mail: irairachem@yandex.ru

Тел.: (4732) 208-433

Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Тел.: (4732) 208-433

*Voronezh State University
Kartavtsev P. A., postgraduate student, organic chemistry department*

E-mail: kartavtsev_pavel@mail.ru

Ph.: (4732) 208-433;

Ledenyova Irina V., researcher, organic chemistry department

E-mail: irairachem@yandex.ru

Ph.: (4732) 208-433

Shikhaliev Kh. S., PhD (Chemistry), Full Professor, Head of organic chemistry department

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Ph.: (4732) 208-433