

005536995

На правах рукописи

Леденева Ирина Владимировна

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕЙНО СВЯЗАННЫХ И
КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ С ФРАГМЕНТОМ
ПИРАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

7 НОЯ 2013

Воронеж 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: **Коротеев Михаил Петрович**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Московский педагогический государственный университет», кафедра органической химии, профессор

Великородов Анатолий Валерьевич
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», заведующий кафедрой органической и фармацевтической химии

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «27» ноября 2013 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.212.038.19 в Воронежском государственном университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская пл. 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета (394006, г. Воронеж, Университетская пл., д.1).

Автореферат разослан «25» октября 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Столповская Н.В.

Актуальность темы исследования. Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, являясь структурными аналогами природных пуриновых оснований, проявляют широкий спектр биологической активности. Известно, что мультитамещенные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины селективно ингибируют B-Raf киназы и могут быть полезными в лечении патологий, опосредованных данным видом ферментов. Производные указанной гетероциклической системы обладают значительной цитотоксической активностью в отношении клеток рака толстой кишки, легких и молочной железы. Некоторые представители пиразолотриазинов могут быть использованы в качестве красителей, пестицидов и аналитических реагентов. Проявление пиразоло[5,1-с]-ас-триазинами люминесцентных свойств делает их перспективным материалом для создания органических светодиодов и активаторов для светотрансформирующих полимерных материалов. Кроме того, производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина, содержащие функциональные группы, представляют интерес как предшественники других конденсированных и линейно связанных полигетероциклических систем. В связи практической значимостью данных соединений, разработка высокоселективных методов их синтеза на основе доступных реагентов, исследование механизмов образования, реакционной способности и строения является актуальной задачей.

Ранее в рамках изучения превращений солей пиразол-3(5)-диазония¹ с СН-кислотами были разработаны методики синтеза некоторых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. В развитие данных исследований нами предложено введение в эти реакции новых типов метиленактивных соединений, что привело к получению ранее неизвестных производных пиразоло[5,1-с]-ас-триазина. Продолжен поиск новых методов их функционализации с целью построения полигетероциклических ансамблей с рядом полезных свойств.

Настоящая работа выполнена при поддержке ФЦП Минобрнауки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 14.740.11.0368), тематическому плану Минобрнауки РФ (проект № 3.1930.2011), договора № 02.G25.31.0007 (постановление Правительства РФ № 218).

Цель настоящего исследования заключалась в разработке и теоретическом обосновании методов синтеза производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина, а также новых конденсированных и линейно связанных гетероциклических систем с его фрагментом; выявлении закономерностей протекания данных превращений; изучении свойств, строения и механизмов образования полученных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучить хемо-, региоселективность и другие закономерности протекания реакций, приводящих к получению новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина;
- разработать оптимальные методы синтеза новых гетероциклических ансамблей путем модификации производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина;
- предложить вероятные механизмы протекания исследуемых процессов;
- изучить строение и таутомерные превращения полученных соединений.

¹ Диденко В. В. Пиразол-3(5)-диазониевые соли в синтезе новых азаполигетероциклов.: Автореф. ... дис. к-та хим. наук. – Воронеж, 2010. – 20с.

13

Научная новизна. Разработаны оптимальные препаративные методы синтеза ранее неописанных производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина на основе реакций солей пиразол-3(5)-диазония с рядом нетривиальных СН-кислот; исследована селективность данных процессов. Впервые показаны возможности использования некоторых пятичленных и бензанилированных шестичленных гетероциклов в синтезе новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и конденсированных систем с его фрагментом. Взаимодействием солей пиразол-3(5)-диазония с 4-гидроксикумарином получена новая гетероциклическая система - хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-он. На примере реакций алкилирования и окисления показано, что 4-аминопиразолотриазин-3-карботиоамиды являются удобными билдинг-блоками для получения новых пиразоло[5,1-с]- α s-триазинов, линейно связанных с фрагментами 1,3-тиазола и тиадиазола.

Впервые установлено, что реакции этил 4-хлорметилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов с S,N-бинуклеофилами сопровождаются ANRORC перегруппировкой и приводят к получению новых пиразолотриазинов, линейно связанных с N- и S-содержащими гетероциклами. Обнаружен факт N-формилирования первичной аминогруппы тиазольного фрагмента, образовавшегося в результате перегруппировки, с участием ДМФА в качестве формилирующего агента и предложен возможный механизм данного процесса. Изучена региоселективность проведенных реакций, а также пространственное строение полученных соединений с использованием метода PCA.

Разработаны новые удобные подходы к синтезу пиразоло[5,1-с]азино-1,2,4-триазинов на основе реакций диметиламинометиленовых производных пиразолотриазинов с различными бинуклеофилами.

Практическая значимость работы. Разработан ряд препаративно доступных и эффективных способов получения новых функционально замещенных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и полигетероциклических ансамблей с их фрагментом.

На защиту выносятся результаты:

1. Разработки методов синтеза новых функциональных производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина на основе солей пиразол-3(5)-диазония или диазопиразолов.
2. Региохимические аспекты взаимодействия солей пиразол-3(5)-диазония с некоторыми гетероциклическими и несимметричными алифатическими СН-кислотами.
3. Разработки общих подходов к синтезу новых линейно связанных и конденсированных полигетероциклов с фрагментом пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Miskhor, 2010); Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» (Казань, 2010); IV и V Молодежных конференциях ИОХ РАН (Москва, 2010, 2012); II Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); Всероссийской молодежной научной школе, посвященной лауреатам Нобелевских премий по химии (Казань, 2011); Региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные технологии на базе фундаментальных научных разработок» (Воронеж, 2011, 2012); II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012); VI International Conference «Chemis-

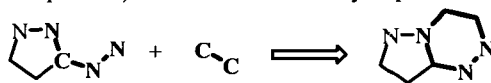
try of nitrogen containing heterocycles)» (Kharkiv, Ukraine, 2012); V Всероссийской научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ: 2 статьи в международных журналах, включенных в перечень ВАК, 11 материалов и тезисов докладов симпозиумов и конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, включая введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы и приложений, содержит 6 рисунков, 17 таблиц.

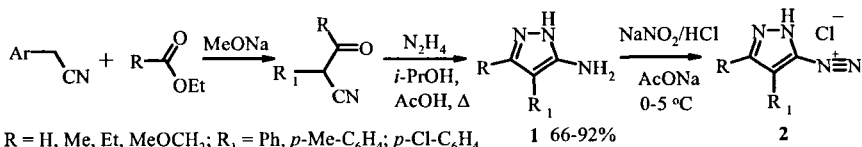
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время существуют различные подходы к построению производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и полигетероциклических структур с его фрагментом. Для достижения целей данного исследования применялась схема [4+2] аннелирования 1,2,4-триазина к пиразольному кольцу с использованием солей пиразол-3(5)-дiazония (в некоторых случаях – 3-diazipиразолов) в качестве исходных субстратов.



Выбор данного подхода, обусловлен, во-первых, препаративной и коммерческой доступностью исходных реагентов; во-вторых, большой вариативностью заместителей как в пиразольном, так и в *as*-триазиновом цикле, что позволяет получать обширные библиотеки новых веществ; в-третьих, возможностью использования производных бициклических систем в качестве полупродуктов в синтезе более сложных молекул.

С целью получения объектов исследования был синтезирован ряд 3-*R*-4-арил-1*H*-5-аминопиразолов **1** по усовершенствованной нами методике. В большинстве случаев взаимодействие проводилось *one-pot*, что позволяло существенно сокращать расход растворителей и время реакций, а также повышать выходы продуктов.



1 $\text{R} = \text{H, Me, Et, MeOCH}_2$; $\text{R}_1 = \text{Ph, } p\text{-Me-C}_6\text{H}_4, p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

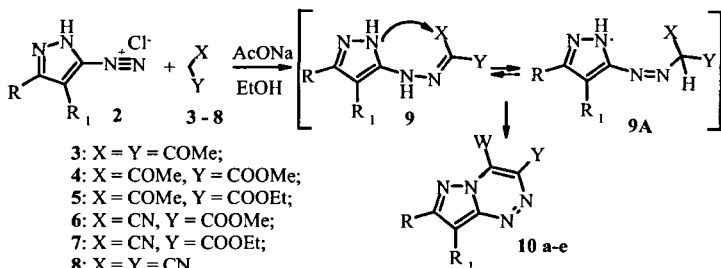
2: $\text{R} = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{H}$ (**а**); Ph (**б**); $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**в**); $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**г**); $\text{R} = \text{Me}$; $\text{R}_1 = \text{Ph}$ (**д**); $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**е**);

$\text{R} = \text{Et}$; $\text{R}_1 = \text{Ph}$ (**ж**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}_1 = \text{Ph}$ (**з**)

Растворы исходных хлоридов 3-*R*-4-*R*₁-1*H*-пиразол-5-дiazония **2** получали по стандартной методике diaзотирования из соответствующих аминов **1**. В связи со сравнительной неустойчивостью солей пиразол-3(5)-дiazония, их дальнейшие превращения проводились *in situ*.

1. Алифатические СН-кислоты в синтезе *орто*-замещённых 4-метил- и 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

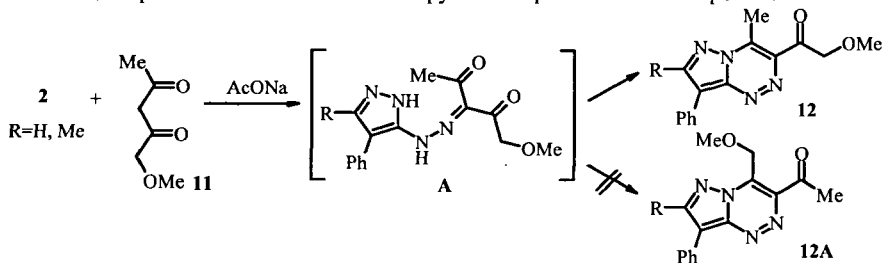
Азосочетанием пиразол-3(5)-диазониевых солей с алифатическими СН-кислотами получен ряд 3, 4, 7, 8- замещённых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Возможность варьирования заместителей в положениях 3 и 4 триазинового цикла достигается за счет использования в качестве азокомпонент 1,3-дикетонов, β-кетозэфиров, производных малоновой кислоты. Реакции диазониевых солей 2 с метиленактивными соединениями сопровождаются образованием нециклических полупродуктов – гидразонов 9 или азосоединений 9А, спонтанная циклизация которых в ряде случаев протекает уже на холоду.



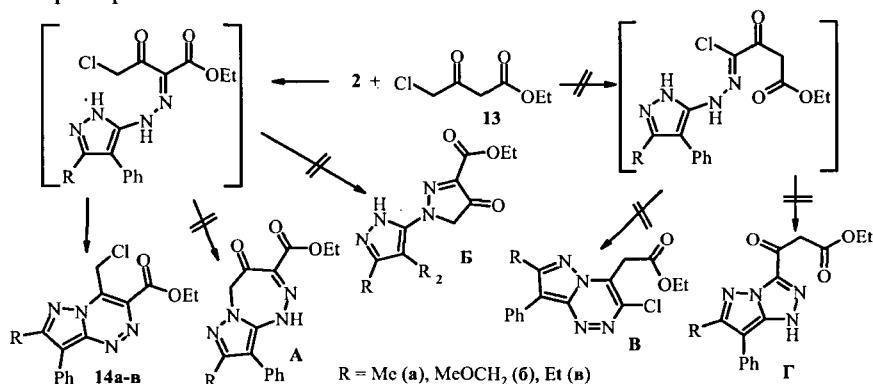
10: Y = COMe, W = Me (а); Y = COOMe, W = Me (б); Y = COOEt, W = Me (в);
 Y = COOMe, W = NH₂ (г); Y = COOEt, W = NH₂ (д); Y = CN, W = NH₂ (е)

Найдено, что оптимальным способом направленной гетероциклизации интермедиагов является их кипячение в смеси *i*-PrOH-АсОН в различных соотношениях. Полученные производные 10а-е были охарактеризованы с помощью комплекса спектральных данных и использовались в ряде дальнейших превращений.

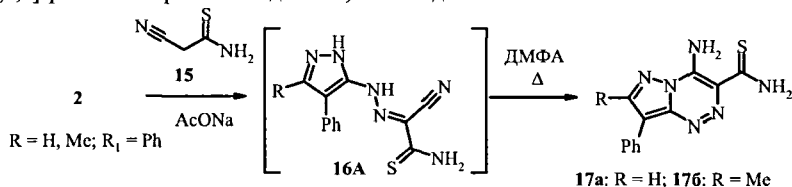
При взаимодействии некоторых СН-активных соединений с пиразол-3(5)-диазониевыми солями возникает вопрос региоселективности процесса. Впервые изученные нами реакции соединений 2 с 1-метоксипентан-2,4-дионом 11 могут приводить к двум возможным изомерам – 12 или 12А. С помощью спектральных методов анализа (ЯМР ¹H, ¹³C АРТ спектроскопии) выделенных продуктов было установлено, что гетероциклизация протекает за счет ацетильной группы с образованием изомеров 12.



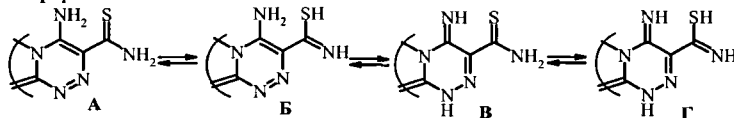
В конденсацию с диазосолями **2** впервые был введен 4-хлорацетоуксусный эфир **13**. В этом случае различные продукты (**14a-в, А-Г**) могут образоваться как на стадии азосочетания, так и на стадии гетероциклизации. Однако вероятные структуры **А-Г** были однозначно исключены на основании данных ЯМР ^1H , ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.



Взаимодействие соединений **2** с циантоацетоамидом **15** протекает через интермедиаты **16a**, направленная гетероциклизация которых приводит к новым пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карботиоамидам **17a,б** с выходами 50-54%.



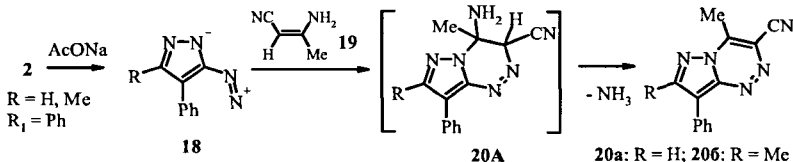
В спектрах ЯМР ^1H соединений **17a,б** отсутствуют сигналы NH-протонов пиразольного цикла, но наблюдаются четыре синглета по одному протону в области δ 9.30-10.92 м.д., на основании чего можно предположить существование продуктов в одной из таутомерных форм **А-Г**.



Для определения преобладающей таутомерной формы соединений был использован NOESY эксперимент. В двумерном спектре продукта **17б** обнаружены корреляционные пики между C(S)NH₂ и NH₂ протонами (δ 9.73/10.03 м.д. и δ 9.41 /10.80 м.д.), но не наблюдались кросс-пики между NH-протоном триазина и орто-протонами фенильной группы, на основании чего можно заключить, что преобладает одна из форм с негидри-

рованными триазиновым циклом (А, Б). Присутствие карбоксиамидной группы было зафиксировано в спектрах ЯМР ^{13}C ($\delta \sim 190$ м.д.) и ИК спектрах ($\nu_{\text{max}} = 1272\text{--}1282 \text{ см}^{-1}$) производных **17а,б**.

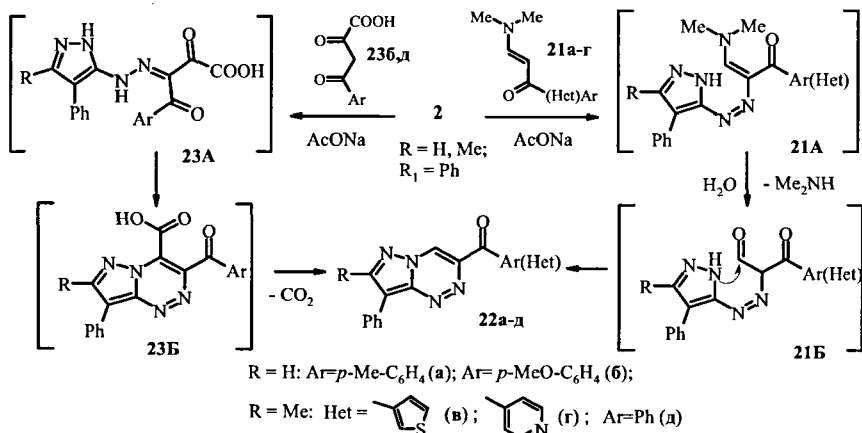
В реакцию с 3-аминокрононитрилом **19** вступает не хлорид пиразолодiazония, а только более активный 3-дiazопиразол **18**, полученный при добавлении избытка насыщенного раствора AcONa к соли **2**. Вероятно, этот факт объясняется тем, что в данном случае неопредельный нитрил выступает в качестве дипольярофила, а не CN-кислоты.



Образующиеся в процессе циклоприсоединения аддукты **20А**, самопроизвольно элиминируют NH_3 и переходят в пиразолотриазины **20а,б**, строение которых также подтверждено совокупностью спектральных данных.

2. Синтез 4*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

С целью синтеза новых функциональных производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов были проведены реакции пиразолодiazониевых солей с ароилпириновградными кислотами и некоторыми енаминонами.



Так, взаимодействие diaзосолей **2** с соединениями **21а-г** протекает через атаку по С-2 положению активированной С=С связи и приводит к образованию 4*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **22а-г** с выходами 82-89%. Циклоконденсация в пиразолотриазины **22а-г** проходит самопроизвольно, вероятно, за счет нуклеофильной атаки *эндо*-NH-

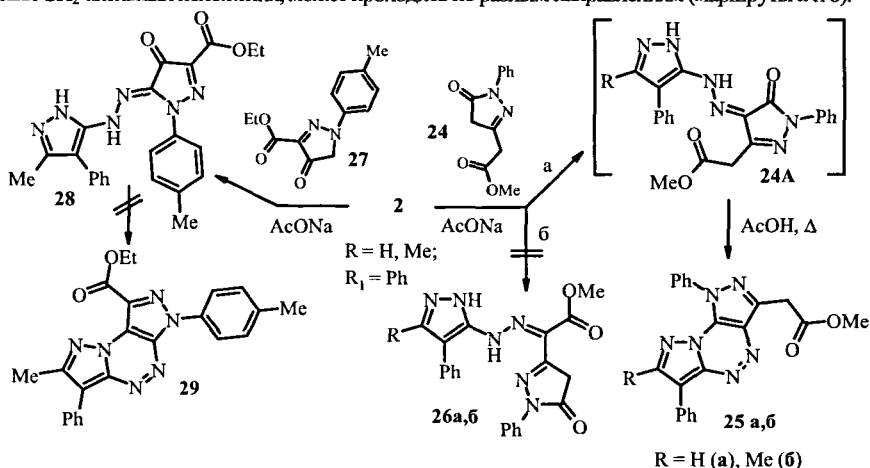
группы на альдегидную группу, образующуюся при гидролизе енаминного фрагмента (интермедиат **21Б**) в слабоосновной реакционной среде.

Встречный синтез 4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов также возможен при азосочетании солей **2** с арилпирроиноградными кислотами **23б,д**. При этом гетероциклизация интермедиатов **23А** сопровождается декарбоксилированием и приводит к получению соединений **22б,д**, но с меньшими выходами (63-68%).

3. Гетероциклические азокомпоненты в синтезе полициклических ансамблей с фрагментом пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина

Метод построения конденсированных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов на основе реакций пиразол-3(5)-диазониевых солей с СН-активными гетероциклами недостаточно освещен в литературе. Вместе с тем, он открывает широкие возможности для синтеза новых полициклических ансамблей. В настоящей работе изучены особенности реакций пиразолсодержащих диазосолей с некоторыми пятичленными и бензаннелированными шестичленными гетероциклами.

Взаимодействие солей **2** с производным пиразол-5-она **24**, имеющего два неэквивалентных СН₂-активных положения, может проходить по разным направлениям (маршруты **а** и **б**).



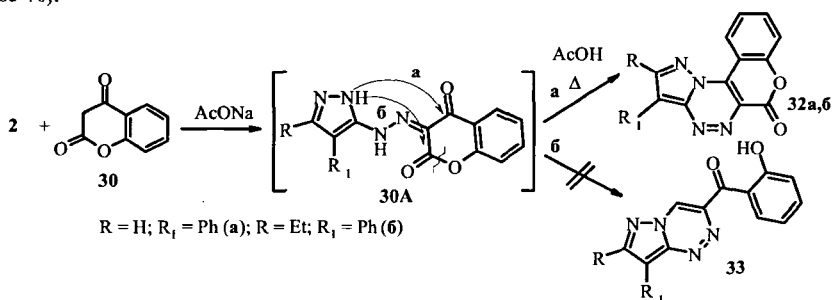
Установлено, что внутримолекулярная гетероциклизация продуктов азосочетания при кипячении в AcOH протекает с образованием новых производных метил (1-фенилдипиразоло[5,1-*c*:3',4'-*e*][1,2,4]триазин-3-ил)ацетата **25а,б** (маршрут **а**). В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений отсутствуют сигналы NH-протонов пиразола, но наблюдаются сигналы СН₂COOMe при δ = 3,50-3,60 м.д. Строение продуктов реакции подтверждается также данными масс-спектрометрии.

В то же время, аналогичная реакция с производным пиразол-4-она **27** приводит к получению пиразолилпирозона **28**. Дальнейшая гетероциклизация последнего в различных ус-

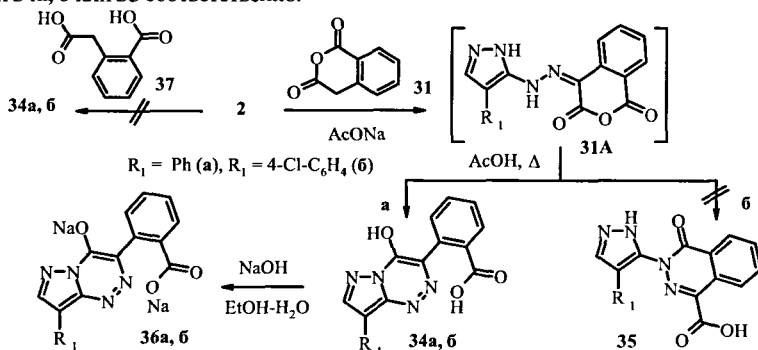
ловиях с образованием трицикла **29** не протекает, вероятно, в связи с затрудненной нуклеофильной атакой на С(4)-положение пиразола.

Впервые найдено, что хлориды пиразол-3(5)-диазония **2** взаимодействуют с 2*H*-хромен-2,4(3*H*)-дионом **30** и 1*H*-изохромен-1,3(4*H*)-дионом (гомофталевым ангидридом) **31** в условиях реакции азосочетания. При этом в обоих случаях последующая циклизация интермедиатов может проходить неоднозначно.

Так, циклоконденсация промежуточных соединений **30А** может осуществляться либо за счет атаки *эндо*-NH-группы пиразола на циклическую кетонную группу (маршрут **а**, продукты **32а, б**), либо за счет нуклеофильной атаки на лактонный фрагмент (маршрут **б**, продукты **33**). На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии было установлено, что реализуется направление **а**, приводящее к производным новой гетероциклической системы - хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-она **32а, б** (вых. **66** и **85** %).



Циклоконденсация интермедиатов **31А** также может протекать за счет эндоциклической NH-группы пиразола (маршрут **а**) или NH гидразонного фрагмента (маршрут **б**) на карбонильную группу ангидрида с дальнейшей рециклизацией и образованием соединений **34а, б** или **35** соответственно.



С помощью комплекса спектральных данных было установлено, что в данном случае реализуется механизм с замыканием не пиридазинового, а 1,2,4-триазинового цикла

(маршрут а). В результате были выделены ранее не описанные 2-(4-гидроксипиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)бензойные кислоты **34а**, **б** (вых. 72 и 76%). Так, в спектрах ЯМР ^{13}C имеются характерные для конденсированного 1,2,4-триазинового цикла сигналы С-атомов при $\delta \sim 139.2\text{-}140.3$ м.д. и $\delta \sim 149.3\text{-}149.5$ м.д. Отнесение сигналов в углеродном спектре соединения **34а** проведено с использованием координат кросспиков в двумерном спектре гетероядерной корреляции НМВС (Рис. 1).

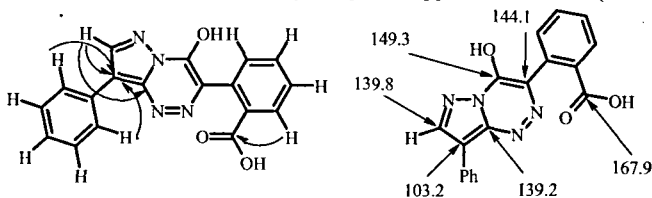
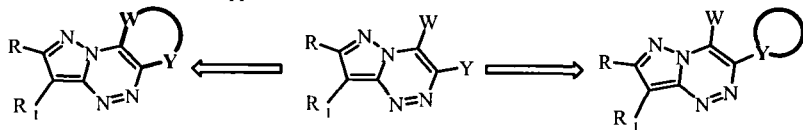


Рис. 1. Схема отнесений и основные корреляции $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ в НМВС-спектре соединения **34а**

В пользу образования производных **34а**, **б** также свидетельствует возможность получения на их основе водорастворимых динатриевых солей **36а**, **б**. Следует отметить, что гомофталевая кислота **37** не вступает в реакцию с диазосолями **2**, очевидно, ввиду её пониженной СН-кислотности в условиях проведения реакции.

4. Функционализация производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

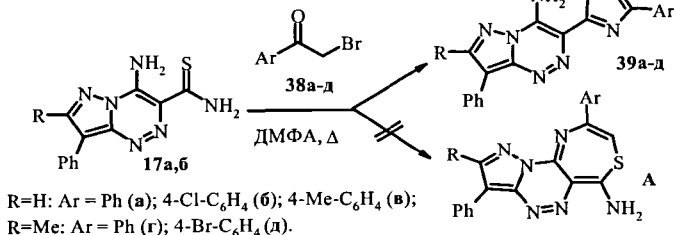
При наличии в пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинах различных функциональных групп возникает возможность построения на их основе труднодоступных полигетероциклических систем. Ниже рассмотрены примеры функционализации полученных соединений с образованием новых производных пиразолотриазина, а также линейно связанных и конденсированных систем с его фрагментом.



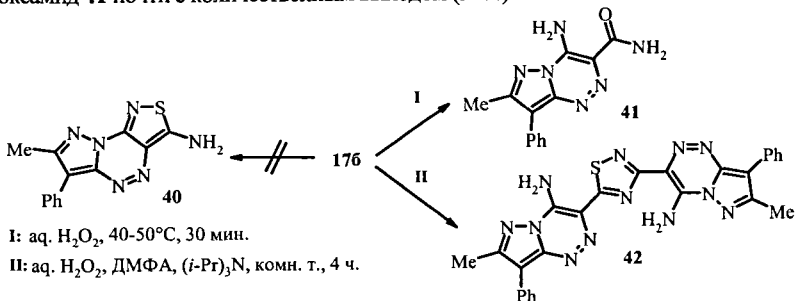
4.1 Функционализации на основе 4-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карботиоамидов

4-Аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карботиоамиды **17а,б**, благодаря наличию реакционноспособных amino- и тиокарбонильной групп, могут выступать в роли удобных синтонов для ряда дальнейших трансформаций. Так, пиразолотриазины **17а,б** вводились во взаимодействие с феноцилбромидами **38а-д** при кратковременном нагревании в ДМФА (по типу реакции Ганча). В результате были выделены новые тиазолилпиразо-

ло[5,1-с][1,2,4]триазины **39а-д** с выходами 66-80%. Образование альтернативных продуктов **A** исключено на основании данных ^1H , ^{13}C (АРТ эксперимент) ЯМР спектроскопии.



Окисление тноамидов является одной из наименее предсказуемых реакций, так как может протекать по разным направлениям. Аминотиоамиды **17 а,б** обрабатывались перекисью водорода (30%) с целью аннелирования изотиазольного фрагмента (соединение **40**). Однако при осторожном нагревании (до 40-50 °С) тноамида **17б** с H₂O₂ был выделен карбоксамид **41** почти с количественным выходом (93%).



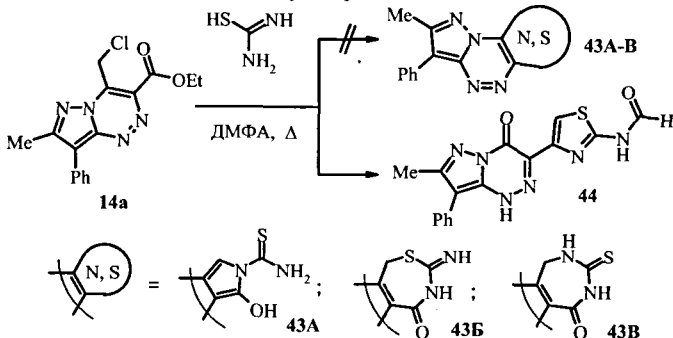
В то же время, в условиях основного катализа произошло изменение маршрута реакции, в результате чего был получен ранее неописанный 3,3'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-дирил)бис(пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин) **42** (вых. 55%)².

4.2 Особенности взаимодействия этил 4-хлорметилпиразоло [5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов с некоторыми S,N-бинуклеофилами

Впервые полученные 4-хлорметилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилаты, благодаря наличию высоко реакционноспособных хлорметильной и сложнотероциальной групп, представляют интерес для дальнейших модификаций. С целью разработки методов синтеза новых полигетероциклов были изучены реакции пиразолотриазинов **14 а,б** с некоторыми 1,3- и 1,4- S,N-бинуклеофидами.

² Azo-coupling reaction of pyrazole-3(5)-diazonium chlorides with cyanothioacetamide: a convenient synthesis of pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carboxithioamides // I. V. Ledenyova, V. V. Didenko, V. V. Dotsenko, Kh. S. Shikhaliev // Tetrahedron Lett. 2013. - в печати.

Так, тиомочевина в реакции с соединением **14a** может выступать в качестве *N*-*S*-нуклеофила или *N,N*-*N,S*- бинуклеофила. Предполагалось, что такое взаимодействие может привести к аннелированию пяти- или семичленного гетероциклического кольца к пиазолу[5,1-с][1,2,4]триазиновому фрагменту с образованием одного из полициклов **43A-B**.



Однако, данные ЯМР ^1H и масс-спектрометрии полученного соединения не отвечали в полной мере ни одной из предполагаемых структур. Проведенное рентгеноструктурное исследование монокристалла продукта позволило однозначно установить, что в результате реакции произошло образование *N*-[4-(7-метил-4-оксо-8-фенил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]формамида **44** (Рис. 2).

Процесс, вероятно, проходит через ANRORC перегруппировку с участием атомов боковой цепи 1,2,4-триазина с последующим формилированием аминогруппы тиазола диметилформамидом.

Так, первоначально образующееся в процессе *S*-алкилирования производное тиомочевинны **A** замыкается в спиротиазолин **B** в результате нуклеофильной атаки аминогруппы по электронодефицитному положению *as*-триазина. Последующая рециклизация шестичленного фрагмента, проходящая через азосоединение **B**, приводит к продукту перегруппировки – производному 3-(1,3-тиазол-4-ил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она **Г**.

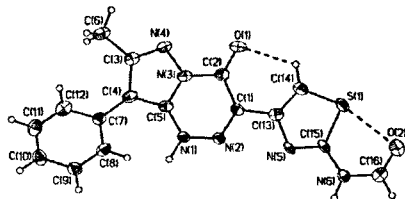
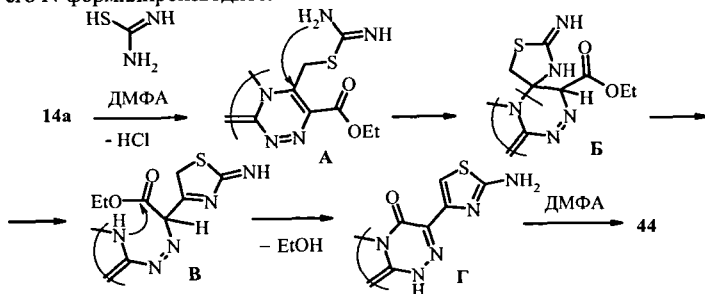


Рис. 2. Пространственное строение соединения **44** в кристалле

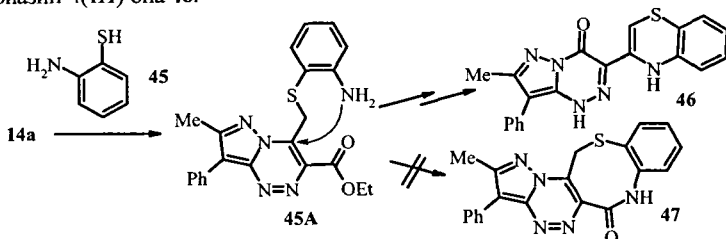
Вызывает интерес факт *N*-формилирования последнего в условиях реакции. Анализ литературных данных дает немногочисленные примеры прямого переаминирования ДМФА и его производных, при этом реакции проходят в более жестких условиях. Предполагается, что формилирование аминогруппы тиазола протекает при содействии азагетероциклической составляющей. При этом тиазольный фрагмент молекулы за счет электронодонорных свойств эндоциклического атома азота выступает в роли катализатора внутримолекулярного переноса формильной группы. Предположение подтверждается

тем, что в результате кипячения 2-аминотиазола с ДМФА в «catalyst-free» условиях также образуется его N-формилпроизводное.



Таким образом, схему синтеза конечного продукта **44** можно определить как трехкомпонентную домино-реакцию.

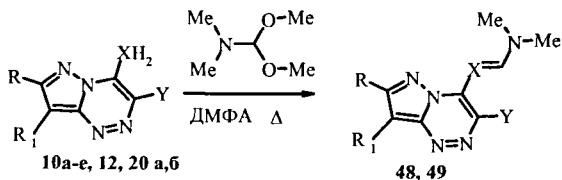
Взаимодействие соединения **14a** с 2-аминотиофенолом **45** как 1,4-S,N-бинуклеофилом при нагревании в ДМФА также протекает через ANRORC перегруппировку с образованием 3-(4H-1,4-бензотиазин-3-ил)-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-c][1,2,4]триазин-4(1H)-она **46**.



Альтернативное направление реакции с замыканием восьмичленного 1,4-тиазинона (структура **47**) было исключено на основе комплекса спектральных данных.

4.3 Новые подходы к синтезу пиразоло[5,1-c]азино-1,2,4-триазинов

Большой интерес в поиске потенциальных лекарственных средств представляют трициклические азолазины. Привлекательными субстратами для синтеза такого рода систем являются пиразоло[5,1-c][1,2,4]триазины, содержащие реакционноспособные группы в положениях 3 и 4. В качестве модифицирующих агентов в таких реакциях целесообразно использовать диметилацеталь N,N-диметилформамида (ДМА ДМФА), представляющий собой, с одной стороны, источник электрофильного одноуглеродного синтона, с другой - нуклеофильное основание. Нами установлено, что CH_3 - и NH_2 -группы в положении 4 пиразоло[5,1-c][1,2,4]триазинов способны взаимодействовать с ДМА ДМФА при кратковременном нагревании в ДМФА. В результате этих реакций были впервые получены енамины **48a-d** ($\text{X}=\text{CH}$) и формамидины **49a-b** ($\text{X}=\text{N}$) с выходами 78-96%.



R = H, Me, Et, MeOCH₂; **48**: X = CH, Y = COMe (**a**), COOEt (**б**), COOMe (**в**), CN (**г**), COCH₂OMe (**д**)
 R₁ = H, Ph **49**: X = N, Y = COOEt (**a**), COOMe (**б**), CN (**в**)

Значения величин вицинальных КССВ между протонами аминотметиленовой группы для енаминов **48a-д** составляют ~ 12-17 Гц в спектрах ЯМР ¹H, что позволило установить для продуктов *E*-конфигурацию C=C-связи.

Для формамидинов **49a-в** может проявляться *син-анти*-изомерия при двойной связи C=N. Действительно, в спектре ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) соединений **49a**, наблюдаются два набора сигналов, очевидно, соответствующих *анти*- и *син*-изомерам с соотношением интегральных интенсивностей ~90:10% соответственно. В то же время, для амидинов **49в** расщепление сигналов в спектре ЯМР ¹H не наблюдается, что говорит о существовании этих соединений в ДМСО-*d*₆ в одной из указанных форм, либо их быстрой изомеризации.

Нами обнаружено, что соединение **49в** (R=R₁=H) обладает выраженной люминесценцией в видимой части спектра, что связано, очевидно, с наличием Д-π-A-системы в молекуле. Так, в спектрах фотолюминесценции метанольных растворов амидина **49в** различных концентраций наблюдаются интенсивные полосы испускания с λ_{max} = 474 нм.

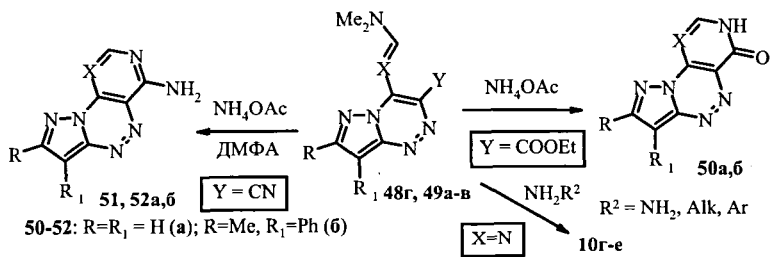
Полученные енамины и формамидины, имеющие акцепторные функциональные группы в положении 3 пиразолотриазинов могут выступать в качестве 1,5-бизлектрофильных агентов в реакциях гетероциклизации.

Ранее было показано³, что гетероциклические енамины, содержащие в *орто*-положении этоксикарбонильные группы, вступают в реакции с N-нуклеофилами с замыканием пиридинового цикла.

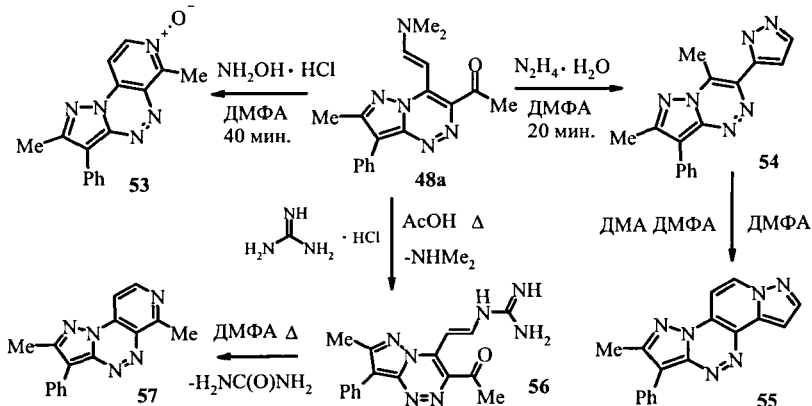
Нами установлено, что введение аналогичных формамидинов **49a, б** во взаимодействие с нуклеофилами в различных условиях приводит к разрушению азометиновой связи и выделению исходных аминов **10г-е**. Получение пиразоло[5,1-*c*]пиримидо[4,5-*e*]триазин-4-онов **50a,б** стало возможным лишь в случае проведения реакции производных **49a** с AcONH₄ при нагревании в ДМФА.

Реакции енаминов **48г** и формамидинов **49в** с AcONH₄ ведут к аннелированию пиридинового (соединение **51a,б**) или пиримидинового циклов (соединение **52a,б**), что подтверждается спектральными данными.

³ Региоселективные и региоспецифичные реакции этил *орто*-(диметиламиновинил)азолоазинилкарбоксилатов с гидразином / В. В. Диденко, А. Ю. Потапов, И. В. Леденёва, О. В. Коношко, Х. С. Шихалиев // Журн. общей химии. 2010. Т.80. Вып 4. С.653-656.

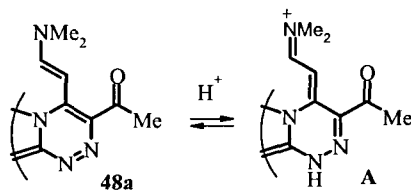


Изучена реакционная способность 3-ацетил-4[(E)-2-(диметиламино)винил]-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **48a** (R=Me, R₁=Ph), строение которого подтверждено методом РСА, по отношению к некоторым бинуклеофилам. Кипячение производного **48a** с гидрохлоридом гидросиламина в ДМФА приводит к образованию пиразоло[5,1-с]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин-7-оксида **53** с выходом 62%.



Взаимодействие енамина **48a** с гидразином проходит через упомянутую выше ANRORC-перегруппировку, приводящую к пиразолилпроизводному **54**, что подтверждают данные ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В пользу образования указанного соединения также говорит возможность последующей его гетероциклизации с ДМА ДМФА в тетрациклическую систему - пиразоло[5,1-с]пиразоло[1',5':1,2]пиридо[4,3-е][1,2,4]триазин **55**.

В то же время, реакция производного **48a** с гидрохлоридом гуанидина в ДМФА не протекает. Использование AcOH в качестве растворителя позволило выделить устойчивый продукт переаминирования **56**, строение которого подтверждают данные ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. По-видимому, кислая реакционная среда способствует сдвигу равновесия в сторону протонированной формы - иммоний-катиона А, что значительно облегчает протекание переаминирования.



Последующее нагревание соединения **56** в ДМФА приводит к замыканию пиридинового цикла с элиминированием мочевины и образованием трициклической системы **57** с выходом 87%.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что соли пиразол-3(5)-диазония и 3-диазопиразолы являются удобными реагентами в синтезе новых функциональных производных пиразолотриазина и конденсированных систем с его фрагментом.
2. Установлено, что реакции солей пиразол-3(5)-диазония с некоторыми алифатическими и гетероциклическими СН-активными соединениями протекают хемо- и региоселективно и ведут к новым производным пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.
3. Взаимодействием пиразолдизониевых солей с енаминонами, а также функционализацией производных, содержащих в положениях 3 и 4 *as*-триазина реакционноспособные группы, возможно построение 3-гетарилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.
4. Обнаружено, что реакции некоторых производных пиразолотриазиннов с нуклеофильными реагентами сопровождаются ANRORC-перегруппировкой с участием атомов боковой цепи.
5. Доказано, что взаимодействие этил 4-хлорметилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилата с тиомочевной в ДМФА протекает как трехкомпонентная домино-реакция с участием растворителя.
6. Реакция диметиламинотиленовых производных пиразоло[5,1-с]-*as*-триазинов с нуклеофилами может применяться как препаративный метод синтеза пиразоло[5,1-с]азино-1,2,4-триазинов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Первый пример ANRORC перегруппировки пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазина с участием боковой цепи / В.В. Диденко, И. В. Леденева, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений.— 2010. — № 6. — С. 949-951.
2. Synthesis of new azocompounds and fused pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazines using heterocyclic components / I. V. Ledenyova, V. V. Didenko, A. S. Shestakov, Kh. S. Shikhaliev // J Heterocyclic Chem.— 2013.— Vol. 50. — P. 573-578.
3. Метиленактивные нитрилы в синтезе новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / И.В. Леденева, В.В. Диденко, В.В. Доценко, Х.С. Шихалиев // Advanced Science in Organic Chemistry,

- ASOC : Intern. Sympos., Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010 .— Miskhor (Crimea), 2010 .— С. 129.
4. Синтез новых 4-аминопиразоло [5,1-с][1,2,4]триазинов / И.В. Леденева, В.В. Диденко, В.В. Доценко, Х.С. Шихалиев // Актуальные проблемы органической химии: Всерос. конф. с элементами науч. школы для молодежи, 6-8 окт. 2010 г.: сб. материалов.— Казань, 2010 .— С. 103.
5. Реакции солей пиразол-3(5)-диазония с ациклическими енаминами / И.В. Леденева, В.В. Диденко, П.С. Романов, Х.С. Шихалиев // IV Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тез. докл., 11-12 нояб. 2010 г. Москва.— М., 2010.— С. 133-134.
6. Новые синтетические подходы к пиразоло[5,1-с]азино- α s-триазиам / И.В. Леденева, В.В. Диденко, В.В. Доценко, Х.С. Шихалиев // Новые направления в химии гетероциклических соединений: 2-ая Междунар. науч. конф., 25-30 апр. 2011 г., Железноводск, Россия.— Ставрополь, 2011 .— С. 184.
7. Взаимодействие аминопиразолоазинокарбонитрилов с гидразинами / И.В. Леденева, А.С. Чувашев, А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев // Всероссийская молодежная научная школа, посвященная лауреатам Нобелевских премий по химии : сб. материалов.— Казань, 2011 .— С. 125-126.
8. Леденева И. В. Пиразолдизониевые соли в синтезе новых полизагетероциклов / И.В. Леденева // Всероссийский конкурс научно-исследовательских работ студентов и аспирантов в области химических наук и наук о материалах в рамках всероссийского фестиваля науки: сб. науч. работ победителей конкурса.— Казань, 2011.— Т. 1. — С. 260-289.
9. Леденева И. В. Разработка методов синтеза новых перспективных гетероциклических соединений / И.В. Леденева, В.В. Диденко, Х.С. Шихалиев // Инновационные технологии на базе фундаментальных научных разработок : сб. тр. регион. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, 14-16 марта 2011 г. — Воронеж, 2011.— С. 151-153.
10. Построение аннелированных и линейно связанных полигетероциклов с фрагментом пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина / И.В. Леденева, В.В. Диденко, Е.И. Нечаева, Анил К. Saikia, Х.С. Шихалиев // Успехи синтеза и комплексообразования : Всерос. науч. конф. (с междунар. участием), 23-27 апр. 2012 г. : тез. докл. — М., 2012.— Ч. 1. - С. 59.
11. Реакция Яппа-Клингемана с участием солей пиразол-3(5)-диазония / И.В. Леденева, В.В. Диденко, В.В. Доценко, Т.А. Кондаурова, Х.С. Шихалиев // V молодежная конференция ИОХ РАН, 28-29 марта 2012 г., Москва: сб. тез. докл. — М., 2012.— С. 117-118.
12. Pyrazole-3(5)-diazonium salts in the synthesis of new thiazolopyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines / I. V. Ledenyova, V. V. Didenko, V. V. Dotsenko, Kh. S. Shikhaliev // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2012: VI International Conference, 12-16 Nov., 2012, Kharkov, Ukraine book of abstracts.— Kharkov (Ukraine), 2012.— P-69.
13. Леденева И. В. Особенности взаимодействия солей пиразол-3(5)-диазония с производными 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она и 1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4-она / И.В. Леденева, Н.П. Поданёва, Х.С. Шихалиев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы 5-й международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013».— Воронеж, 2013.— С. 375-378.

Подписано в печать 23.10.13. Формат 60×84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 1.
Тираж 100 экз. Заказ 1060.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательско-полиграфического центра
Воронежского государственного университета.
394000, Воронеж, ул. Пушкинская, 3