

Посвящается светлой памяти академика М. О. Лозинского

Л. М. Миронович*, М. В. Костина

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 8-R-7-АМИНО-3-*трет*-БУТИЛ-ПИРАЗОЛО[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИН-4(6*H*)-ОНОВ

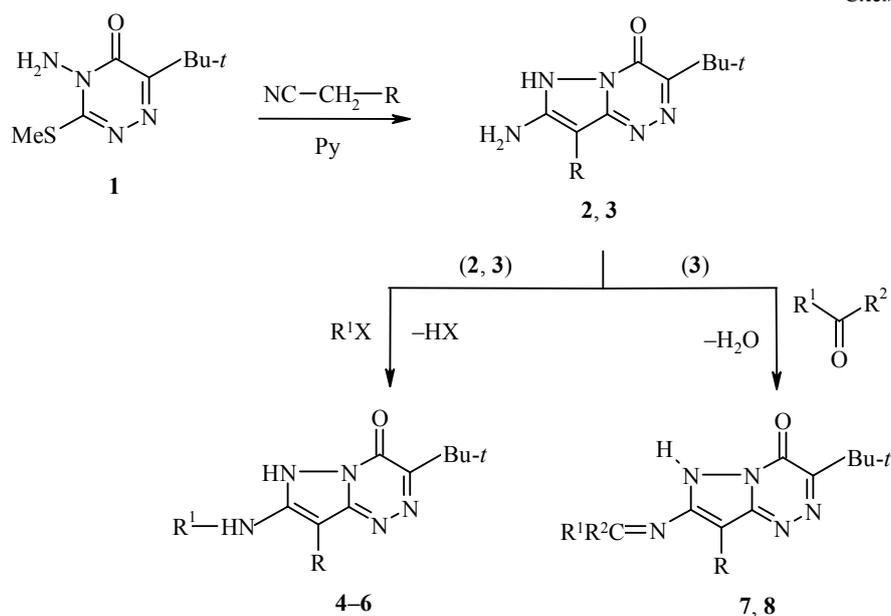
Кипячением кетонов, ангидридов, хлористого бензоила, гидразина с 8-R-7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онами выделены их производные. Структура соединений установлена по данным элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, масс-спектрометрии.

Ключевые слова: пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны, ацилирование, конденсация, нуклеофильное замещение.

Производные 1,2,4-триазинов нашли применение в качестве пестицидов, лекарственных препаратов, в частности производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов проявляют антимикробную активность [1, 2]. Описано получение пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов при действии СН-кислот, таких как 3-оксопропантиоамидов [3], арилсульфонилацетонитрилов [4], 1,3-дикарбонильных соединений [5] на 6-R-4-амино-3-метилсульфанил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны.

Целью данной работы явилось изучение реакционной способности 8-R-7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов **2**, **3**, которые получены конденсацией 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) с метиленактивными соединениями (циануксусным эфиром, малонодинитрилом) в среде пиридина. Замещение метилсульфанилгруппы на углерод не происходит, если в положении 4 триазинового кольца отсутствует аминогруппа. Так, при кипячении в пиридине малонодинитрила или циануксусного эфира с 6-R-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-оном согласно результатам элементного анализа и спектральным характеристикам в качестве конечных продуктов выделены исходные соединения. Соединения **2**, **3** нерастворимы в большинстве органических растворителей и воде, что усложняет проведение реакций функционализации по аминогруппе. Ацилирование укусусным ангидридом соединения **2** в среде пиридина привело к выделению этил-7-(ацетамидо)-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**4**).

Ацилирование хлористым бензоилом в среде пиридина затруднено смолообразованием, поэтому реакцию проводили в этилацетате в сочетании с каталитическими количествами 70% хлорной кислоты и с хорошими выходами выделили *N*-(3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)бензамиды **5**, **6**.



2, 4, 5 R = COOEt; 3, 6–8 R = CN; 4 R¹ = Ac, X = OAc; 5, 6 R¹ = Bz, X = Cl;
7, 8 R¹ = Me; 7 R² = Ph; 8 R² = 4-ClC₆H₄

Кипячение соединения **3** в спиртовой среде с кетонами приводит к выделению 7-(R¹,R²-метиленамино)-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрилов **7, 8**. В случае соединения **2** в условиях эксперимента соответствующие метиленаминопроизводные выделить не удалось.

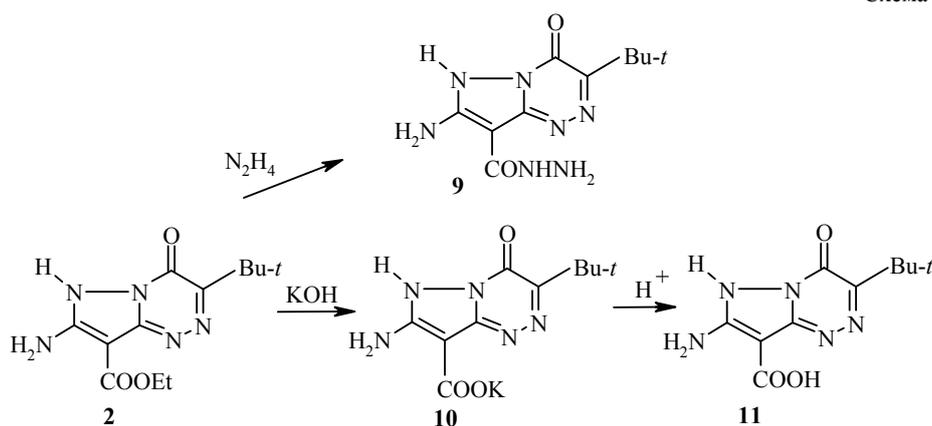
В спектрах ЯМР ¹H соединений **4–8** исчезает синглет протонов при 6.25 м. д., имеющийся в спектрах соединений **2, 3**. Появляются сигналы протонов заместителей по аминогруппе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрилов. Сигналы амидного протона соединений **4–6** сдвинуты в область слабого поля (9.78–10.56 м. д.). В ИК спектрах соединений **4–6** появляется новая полоса поглощения при 1720–1725 см⁻¹, отнесённая к валентным колебаниям группы C=O в заместителях и исчезает характеристическая полоса поглощения аминогруппы при 3330 см⁻¹.

Замещение этоксигруппы на гидразиновую группу соединения **2** происходит при кипячении его в 2-пропанол с избытком 100% гидразина с выделением гидразида 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитриловой кислоты (**9**) (схема 2).

Кипячение соединения **2** в спиртовой щёлочи приводит к калиевой соли **10**, подкисление которой HCl до pH 5–6 приводит к соответствующей карбоновой кислоте (**11**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-10 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц), в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ГМДС (0 м. д.). Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) получены на масс-спектрометре MS-1302. Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1.



Соединение **1** получено по методике [6] (т. пл. 126–127 °С).

8-R-7-Амино-3-трет-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-оны (2, 3) (общая методика). К суспензии 1.07 г (5 ммоль) сульфида **1** в 15 мл пиридина при перемешивании добавляют 7 ммоль циануксусного эфира или малонодинитрила. Кипятят 3.5–4 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок, сушат на воздухе.

Этил-7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (2). Кристаллизуют из диоксана. Выход 0.94 г (68%), белые кристаллы, т. пл. 242–244 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH_2), 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1570, 1530, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J=7.2$, CH_2CH_3); 1.35 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.27 (2H, к, $J=7.0$, CH_2CH_3); 6.25 (2H, с, NH_2); 13.2 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (100) $[\text{M}]^+$, 264 (20), 206 (25), 205 (69), 155 (49), 149 (27), 110 (15), 67 (26), 57 (22), 52 (14). Найдено, %: C 51.62; H 6.11; N 25.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 51.61; H 6.13; N 25.08.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (3). Кристаллизуют из пиридина. Выход 0.98 г (84%), белые кристаллы, т. пл. >305 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH_2), 2270 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1525, 1470, 1310, 1095, 995. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.25 (2H, с, NH_2); 14.2 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 (19) $[\text{M}]^+$, 217 (16), 189 (9), 123 (18), 122 (21), 109 (12), 92 (18), 79 (47), 68 (17), 67 (40), 66 (100), 57 (46), 53 (10), 52 (36), 51 (19), 50 (10), 41 (26). Найдено, %: C 51.73; H 5.20; N 36.15. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 51.72; H 5.21; N 36.18.

Этил-7-(ацетида)-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-8-карбоксилат (4). Смесь 0.28 г (1 ммоль) соединения **2** и 0.2 г (2 ммоль) уксусного ангидрида в 10 мл пиридина кипятят 6 ч, охлаждают, прибавляют 10 мл метанола, осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Кристаллизуют из метанола и получают 0.23 г (71%) белого кристаллического вещества, т. пл. 221–222 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1570, 1520, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J=7.2$, CH_2CH_3); 1.37 (9H, с, *t*-Bu); 2.15 (3H, с, CH_3); 4.28 (2H, к, $J=7.4$, CH_2CH_3); 9.78 (1H, с, NH); 13.3 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 52.31; H 6.03; N 21.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 52.33; H 5.96; N 21.79.

Этил-7-(бензамидо)-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-8-карбоксилат (5). Смесь 0.28 г (1 ммоль) соединения **2**, 0.35 г (3 ммоль) хлористого бензоила в 10 мл этилацетата и капли 70% хлорной кислоты кипятят 12 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и получают хроматографически чистое соединение **5**. Выход 0.3 г (80%), белые кристаллы. Т. пл. 233–234 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1580, 1530, 1475. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.4 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.22 (3H, т, $J=6.8$, CH_2CH_3);

4.28 (2H, к, $J=7.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 7.52–7.67 (3H, м, H *m*- и *p*-Ph); 7.97 (2H, д, $J=7.6$, H *o*-Ph); 10.56 (1H, с, NH); 13.6 (1H, с, NH). Найдено, %: С 59.55; Н 5.51; N 18.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 9.52; Н 5.52; N 18.27.

***N*-(3-трет-Бутил-4-оксо-8-циано-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-ил)бензамид (6)**. Смесь 0.23 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.35 мл (3 ммоль) хлористого бензоила в 10 мл этилацетата и капли 70% хлорной кислоты кипятят 12 ч, удаляют избыток растворителя до 1/3 объёма, охлаждают, прибавляют 10 см³ 2-пропанола, осадок отфильтровывают и получают хроматографически чистое соединение **6**. Выход 0.26 г (79%), белые кристаллы. Т. пл. 284–290 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2275 (C≡N), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1610, 1525, 1470, 1315, 1095, 990. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.55 (3H, т, $J=7.3$, H *m,p*-Ph); 7.87 (2H, д, $J=8.0$, H *o*-Ph); 11.6 (1H, с, NH). Найдено, %: С 60.70; Н 4.81; N 25.02. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.71; Н 4.79; N 24.99.

7-R¹,R²-Метилиденамино-3-трет-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-оны (7, 8) (общая методика). Смесь 0.23 г (1 ммоль) соединения **3**, 2 ммоль кетона (ацетофенона, *n*-хлорацетофенона) в 10 мл метанола кипятят 4 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают.

3-трет-Бутил-4-оксо-7-(1-фенилэтилиден)амино-4,6-дигидропиразоло- [5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (7). Кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 0.22 г (65%), белые кристаллы. Т. пл. >300 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2270 (C≡N), 1690 (C=O), 1615, 1525, 1470, 1320, 1095, 990. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.57 (3H, с, CH₃); 7.47–7.63 (3H, м, *m*- и *p*-Ph); 7.94 (2H, д, $J=7.0$, H *o*-Ph); 14.17 (1H, с, NH). Найдено, %: С 64.63; Н 5.40; N 25.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 64.66; Н 5.43; N 25.13.

3-трет-Бутил-4-оксо-7-[1-(4-хлорфенил)этилиден]амино-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (8). Кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 0.25 г (69%), белые кристаллы. Т. пл. 292–297 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2275 (C≡N), 1690 (C=O), 1615, 1525, 1470, 1310, 1110, 995. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.56 (3H, с, CH₃); 7.58 (2H, д, $J=8.4$, H *m*-Ar); 7.95 (2H, д, $J=8.6$, H *o*-Ar); 14.15 (1H, с, NH). Найдено, %: С 58.62; Н 4.69; N 22.83. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{OCl}$. Вычислено, %: С 58.62; Н 4.65; N 22.79.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбогидразид (9). К суспензии 0.558 г (2 ммоль) соединения **2** в 2-пропаноле добавляют 0.2 г (6 ммоль) 100% гидразина. Кипятят 2 ч, фильтруют, избыток растворителя выпаривают до 2/3 объёма. Охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат на воздухе, очистку проводят растворением в диоксане с последующим осаждением водой (диоксан–вода, 1:1). Выход 0.41 г (78%), белые кристаллы. Т. пл. 285–295 °С (осм.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH₂), 3215, 3100, 3010, 2905, 1720 (C=O), 1685 (C=O), 1620, 1580, 1530, 1480, 1320, 1100. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (9H, с, C(CH₃)₃); 4.15 (3H, м, NHNH₂); 6.2 (2H, с, NH₂); 13.3 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 (20) [M]⁺, 218 (19), 191 (5), 190 (31), 170 (5), 162 (3), 149 (30), 139 (26), 124 (20), 111 (19), 97 (27), 96 (21), 95 (10), 84 (6), 69 (18), 68 (80), 67 (100), 58 (3), 57 (37), 56 (2), 55 (7), 54 (3), 53 (5), 49 (14), 45 (10), 41 (58), 40 (27). Найдено, %: С 45.30; Н 5.64; N 37.03. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 45.28; Н 5.70; N 36.96.

Калиевая соль 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (10). Смесь 0.279 г (1 ммоль) соединения **2**, 0.11 г (2 ммоль) КОН в 10 мл 2-пропанола кипятят 2 ч, осадок отфильтровывают и получают 0.21 г (73%) хроматографически чистого белого кристаллического вещества. Т. пл. 257–265 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH₂), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1615, 1525, 1470, 1315, 1095, 995. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.15 (2H, с, NH₂); 13.25 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 41.53; Н 4.20; N 24.24. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_3\text{K}$. Вычислено, %: С 41.51; Н 4.18; N 24.21.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (11). 0.29 г (1 ммоль) соединения **10** растворяют в 15 мл дистиллированной воды, прибавляют HCl до pH 5–6, выпавший осадок отфильтровывают, кристаллизуют из метанола и получают 0.23 г (93%) кристаллического вещества бежевого цвета с т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH_2), 3200–3400 (OH), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1610, 1520, 1470, 1315, 1095, 995. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.15 (2H, с, NH₂); 12.70 (1H, с, COOH); 13.25 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 47.83; H 5.24; N 27.91. C₁₀H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 47.81; H 5.22; N 27.87.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Миронович, В. К. Промоненков, *Итоги науки и техники, Сер. орг. химия*, ВИНТИ, Москва, **22** (1990).
2. F. El-Mariah, M. Hosny, A. Deeb, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **181**, 2505 (2006).
3. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 4, 114 (2007).
4. В. Н. Брицун, И. М. Базавова, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *XTC*, 1844 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1623 (2003).]
5. А. А. El-Barbary, М. А. El-Badawi, Y. M. Loksha, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 711 (2001).
6. W. Merz, US Pat. Appl. 4113767 (1978).

Сумской государственной университет,
ул. Римского-Корсакова, 2,
Сумы 40007, Украина
e-mail: tyropovych@ua.fm

Поступило 14.05.2011