

М. К. Братенко<sup>1\*</sup>, М. М. Барус<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup>

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

### 10\*. СИНТЕЗ 5-ОКСО-4,5,7,9-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО- [3,4-*e*][1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*][1,3]ДИАЗЕПИН-3-КАРБОКСАМИДОВ ТАНДЕМНОЙ РЕАКЦИЕЙ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-(АЗИДОМЕТИЛ)ПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ЦИАНАЦЕТАМИДАМИ

Этиловые эфиры 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот реагируют с циан-ацетамидами в растворе тетрагидрофурана в присутствии *t*-BuOK с образованием 5-оксо-4,5,7,9-тетрагидропиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]дiazепин-3-карбоксамидов.

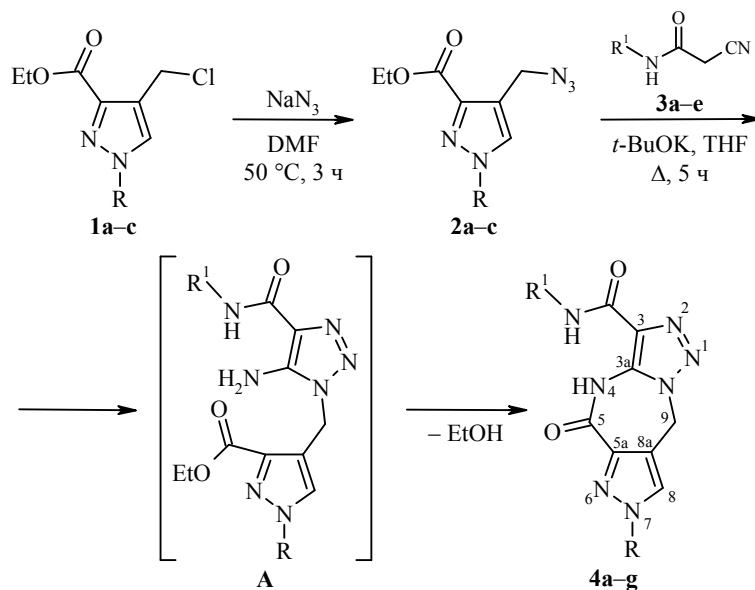
**Ключевые слова:** пиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]дiazепины, циан-ацетамиды, этиловые эфиры 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот, тандемные реакции.

Тандемные реакции представляют собой эффективную методологию современного органического синтеза, которая успешно применяется для конструирования разнообразных ациклических, карбо- и гетероциклических систем [2–6]. В частности, в химии гетероциклических соединений тандемная конденсация алкил-2-азидобензоатов с активированными ацетонитрилами лежит в основе эффективного синтеза производных [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-хиназолина [7–9], среди которых выявлены селективные антагонисты рецептора серотонина 5-НТ<sub>6</sub> [7], а также ингибиторы биосинтеза теихоевых кислот, являющихся компонентами клеточной стенки многих грамположительных бактерий [9]. В ряду пиразольных аналогов азидобензоатов подобные превращения описаны только для этил-5-азидо-1-метил-4-пиразолкарбоксилата, реакцией которого с активированными нитрилами синтезированы 3-замещённые пиразоло[4,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины [10]. Нам представлялось целесообразным использовать синтетический потенциал тандемной реакции других типов функциональных производных пиразола с амидами циануксусной кислоты для получения новых гетероконденсированных соединений.

В настоящей работе в качестве таких производных использованы этиловые эфиры 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот **2a–c**, которые образуются практически с количественными выходами при взаимодействии этиловых эфиров 4-хлорметилпиразол-3-карбоновых кислот **1a–c** [11] с азидом натрия в растворе ДМФА при 50 °С. Особенностью соединений **2a–c** является то, что азидная группа находится в  $\gamma$ -положении по отношению к сложноэфирной, что является важной предпосылкой для возможного формирования семичленной гетероциклической системы. Из соединений с таким размещением указанных функциональных групп ранее в циклоконденсации с циан-ацетамидом использовался только 2-азидобензилацетат [12].

\* Сообщение 9 см. [1].

Нами найдено, что эфиры 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот **2a–c** реагируют с цианацетамидами **3a–e** в кипящем ТГФ в присутствии *t*-BuOK, образуя с выходами 53–67% амиды пиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-дiazепин-3-карбоновых кислот **4a–g**. Можно достоверно предположить, что найденное превращение является примером тандемной реакции, которая начинается с циклоприсоединения к азидогруппе генерируемого из цианацетамида карбаниона и образования промежуточного полифункционального триазола **A**, склонного к формированию diaзепинового цикла за счёт внутримолекулярной атаки триазольной аминогруппы на этоксикарбонильную группу цикла.



**1a, 2a, 4a, b** R = Me; **1b, 2b, 4c–e** R = Ph; **1c, 2c, 4f, g** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3a, 4c** R<sup>1</sup> = H;  
**3b, 4d** R<sup>1</sup> = Ph; **3c, 4a** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3d, 4b, e, f** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3e, 4g** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Соединения **4a–g** принадлежат к первым представителям ранее неизвестной гетероциклической системы, наличие в структуре которой эндо- и экзоциклических амидных фрагментов делает её весьма перспективным скаффолдом для дизайна биоактивных веществ. Строение целевых соединений подтверждено физико-химическими методами (табл. 1–4). Следует отметить, что отсутствие в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналов в слабopольной области (160–190 м. д.) исключает возможность образования альтернативных продуктов – 9-оксо-5,7,9,10-тетрагидропиразоло[3,4-*e*]тетразоло[1,5-*a*]азепин-10-карбоксамидов – вследствие тандемной реакции Кляйзена и циклоприсоединения. Использование методики АРТ для анализа спектров ЯМР <sup>13</sup>C и их сравнение с литературными данными [8, 13] позволяет довольно корректно сделать отнесение соответствующих сигналов атомов углерода в триазолодiazепиновом цикле: С-3 (127–128 м. д.), С-3a (137–139), С-5 (157–159), С-5a (141–143), С-8a (116–118), С-9 (42–43 м. д.).

Таким образом, в результате выполненного исследования показана эффективность использования конденсации этиловых эфиров 4-(азидометил)пиразол-3-карбоновых кислот с цианацетамидами для одnoreакторного синтеза производных ранее неизвестной гетероциклической системы пиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]diazепина.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт TMC. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18,  $4.6 \times 15$  мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворители А –  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ , 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента 3 мл/мин; объём впрыскивания 1 мкл; УФ детекторы: 215, 254, 285 нм; ХИ при атмосферном давлении, диапазон сканирования  $m/z$  80–1000. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer CHN Analyzer в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

**Соединения 1а–с** синтезированы по методу [11].

Т а б л и ц а 1

**Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2а–с, 4а–г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>2а*</b>	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>46.21</u>	<u>5.51</u>	<u>33.69</u>	–	82
		45.93	5.30	33.48		
<b>2b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>57.83</u>	<u>5.04</u>	<u>25.65</u>	42–45	89
		57.56	4.83	25.82		
<b>2с</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2$	<u>44.48</u>	<u>3.31</u>	<u>20.21</u>	73–75	76
		44.59	3.45	20.00		
<b>4а</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_7\text{O}_2$	<u>50.61</u>	<u>3.41</u>	<u>27.53</u>	235–237	53
		50.36	3.38	27.41		
<b>4b</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$	<u>57.06</u>	<u>4.59</u>	<u>29.17</u>	229–231	59
		56.97	4.48	29.06		
<b>4с</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$	<u>54.50</u>	<u>3.51</u>	<u>31.92</u>	255–257	58
		54.37	3.58	31.70		
<b>4d</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$	<u>62.59</u>	<u>4.11</u>	<u>25.37</u>	258–260	66
		62.33	3.92	25.44		
<b>4е</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$	<u>63.39</u>	<u>4.46</u>	<u>24.30</u>	>300	63
		63.15	4.29	24.55		
<b>4f</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_7\text{O}_2$	<u>52.96</u>	<u>3.55</u>	<u>20.68</u>	273–275	67
		52.73	3.37	20.50		
<b>4g</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_7\text{O}_3$	<u>50.80</u>	<u>3.13</u>	<u>20.05</u>	268–270	61
		51.03	3.26	19.84		

\* Вязкое маслообразное вещество.

Т а б л и ц а 2

**ИК и масс-спектры соединений 2а–с, 4а–г**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
	C=O	N–H	$\text{N}_3$			C=O	N–H	
<b>2а</b>	1725	–	2140	210	<b>4с</b>	1660, 1695	3300, 3390	310
<b>2b</b>	1730	–	2145	272	<b>4d</b>	1665, 1700	3290, 3400	386
<b>2с</b>	1730	–	2145	351	<b>4е</b>	1665, 1700	3295, 3400	400
<b>4а</b>	1660, 1700	3290, 3385	–	358	<b>4f</b>	1660, 1700	3285, 3405	479
<b>4b</b>	1665, 1700	3295, 3395	–	338	<b>4g</b>	1660, 1695	3290, 3400	495

**Этиловый эфир 1-метил-4-хлорметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (1a).**  
 Выход 75%. Бесцветное кристаллическое вещество. Т. пл. 64–66 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1725 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 4.27 (2H, к, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>); 4.81 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.96 (1H, с, H-5). Найдено, %: С 47.61; Н 5.50; N 13.64. С<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.42; Н 5.47; N 13.82.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 2a–с, 4a–g

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)
<b>2a</b>	1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7.4, CH <sub>3</sub> ); 3.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.27 (2H, к, <i>J</i> = 7.4, CH <sub>2</sub> ); 4.49 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.93 (1H, с, H-5)
<b>2b</b>	1.33 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH <sub>3</sub> ); 4.33 (2H, к, <i>J</i> = 7.2, CH <sub>2</sub> ); 4.60 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H Ph); 7.55 (2H, т, <i>J</i> = 8.0, H Ph); 7.87 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H Ph); 8.74 (1H, с, H-5)
<b>2c</b>	1.33 (3H, т, <i>J</i> = 6.8, CH <sub>3</sub> ); 4.34 (2H, к, <i>J</i> = 6.8, CH <sub>2</sub> ); 4.59 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.73 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, H Ar); 7.85 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, H Ar); 8.76 (1H, с, H-5)
<b>4a</b>	3.94 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.73 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.39 (2H, д, <i>J</i> = 7.6, H Ar); 7.86 (2H, д, <i>J</i> = 7.6, H Ar); 7.96 (1H, с, H-8); 9.95 (1H, с, NH); 10.72 (1H, с, NH)
<b>4b</b>	2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.94 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.72 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.13 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.68 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.96 (1H, с, H-8); 9.96 (1H, с, NH); 10.47 (1H, с, NH)
<b>4c</b>	5.77 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.42–8.08 (7H, м, H Ph, NH <sub>2</sub> ); 8.72 (1H, с, H-8); 10.08 (1H, с, NH)
<b>4d</b>	5.82 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.10–8.04 (10H, м, H Ph); 8.74 (1H, с, H-8); 10.24 (1H, с, NH); 10.57 (1H, с, NH)
<b>4e</b>	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.81 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.13 (2H, д, <i>J</i> = 7.2, H Ar); 7.43–7.58 (3H, м, H Ar); 7.70 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H Ar); 7.85 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H Ar); 8.83 (1H, с, H-8); 10.23 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, NH)
<b>4f</b>	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.82 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 7.14 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H Ar); 7.70 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H Ar); 7.76 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, H Ar); 7.83 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, H Ar); 8.78 (1H, с, H-8); 10.26 (1H, с, NH); 10.49 (1H, с, NH)
<b>4g</b>	3.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.81 (2H, с, 9-CH <sub>2</sub> ); 6.93 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.72–8.03 (6H, м, H Ar); 8.76 (1H, с, H-8); 10.24 (1H, с, NH); 10.48 (1H, с, NH)

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений 4a–g

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.								
	C-3	C-3a	C-5	C-5a	C-8	C-8a	C-9	C(O)NH	R, R <sup>1</sup>
<b>4a</b>	127.4	137.4	159.0	141.2	129.9	116.3	42.8	159.2	39.5; 121.8; 127.5; 128.3; 136.7
<b>4b</b>	127.7	137.7	158.8	141.7	129.2	116.5	42.4	159.2	21.7; 39.4; 120.9; 126.3; 129.7; 136.2
<b>4c</b>	127.1	137.1	158.6	143.1	127.9	117.7	42.8	162.9	119.4; 127.4; 129.7; 136.2
<b>4d</b>	127.3	138.8	158.9	143.3	127.9	118.0	42.8	159.2	119.4; 120.5; 126.9; 127.4; 128.6; 129.8; 136.4; 138.3
<b>4e</b>	127.9	138.8	158.9	143.4	128.0	118.0	42.8	159.1	20.3; 119.3; 120.5; 127.4; 128.9; 129.7; 132.9; 135.7; 136.3
<b>4f</b>	128.0	138.0	158.7	143.6	127.4	118.2	42.8	159.0	20.4; 120.3; 120.5; 121.2; 128.8; 132.5; 132.9; 135.7; 136.2
<b>4g</b>	127.9	137.9	157.9	143.6	127.5	118.3	42.8	158.7	55.1; 113.7; 120.4; 121.3; 122.0; 127.5; 131.2; 132.6; 155.5

**Этиловый эфир 1-(4-бромфенил)-4-хлорметил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1с).** Выход 86%. Т. пл. 96–98 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.36 (2H, д,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.90 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.73–7.96 (4H, м, H Ar); 8.81 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 45.72; H 3.68; N 8.34.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 45.44; H 3.52; N 8.15.

**Этиловые эфиры 4-азидометил-1-метил(арил)-1H-пиразол-3-карбоновых кислот 2a–с** (общая методика). К раствору 0.01 моль 4-хлорметилпиразола **1a–с** в 20 мл ДМФА добавляют 1.62 г (0.025 моль)  $\text{NaN}_3$  и перемешивают при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 100 мл ледяной воды, образовавшийся осадок (в случае соединений **2b,c**) отфильтровывают, промывают ледяной водой ( $2 \times 20$  мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Маслообразный слой (в случае соединения **2a**) экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 30$  мл), сушат безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают, получают аналитически чистый маслообразный продукт.

**1-Метил(арил)-5-оксо-4,5,7,9-тетрагидропиразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-[1,3]дiazепин-3-карбоксамиды 4a–g** (общая методика). К раствору 0.002 моль азидометилкарбоксилата **2a–с** в 15 мл ТГФ последовательно добавляют 0.002 моль цианацетамида **3a–e** [14, 15], 0.25 г (0.0022 моль) *t*-BuOK и кипятят в течение 5 ч. Растворитель упаривают, осадок растворяют в 30 мл воды и подкисляют 10% HCl до pH 3. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой ( $2 \times 10$  мл), сушат и перекристаллизовывают из PhMe.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. K. Bratenko, M. M. Barus, D. V. Rotar, M. V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 1252 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1359 (2014).]
2. T. L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, 1992.
3. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **32**, 131 (1993).
4. L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996).
5. В. П. Литвинов, *Рос. хим. журн.*, **XLIX**, № 6, 11 (2005).
6. Y. Lin, J. P. Wan, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 6873 (2011).
7. A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva, A. G. Koryakova, S. M. Kovalenko, O. D. Mitkin, J. M. Okun, J. M. Ravnyeyko, S. E. Tkachenko, O. V. Zarembo, *J. Comb. Chem.*, **12**, 445 (2010).
8. N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 415 (2010).
9. K. Lee, J. Campbell, J. G. Svoboda, G. D. Cung, S. Walker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 1767 (2010).
10. A. Lauria, J. Abbate, C. Patella, N. Gambino, A. Silvestri, G. Barone, A. M. Almerico, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5125 (2008).
11. M. K. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1545 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1657 (2012).]
12. G. Biagi, L. Giorgi, V. Scantoni, S. Velo, C. B. De Santi, A. Hortinelly, C. Martini, G. Senatore, *Farmaco*, **51**, 13 (1996).
13. M. K. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1345, (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1443 (2013).]
14. *Синтезы органических препаратов*. Сб. 1, Иностранная литература, Москва, 1949, с. 498.
15. M. Schellhase, R. Boehm, R. Pech, *Pharmazie*, **39**, 19 (1984).

<sup>1</sup> Буковинский государственный  
медицинский университет,  
пл. Театральная, 2, Черновцы 58002, Украина  
e-mail: bratenko@gmail.com

Поступило 24.07.2014

<sup>2</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: mvovk@i.com.ua