

Калиевая соль нитроацетонитрила в синтезе азотистых гетероциклов

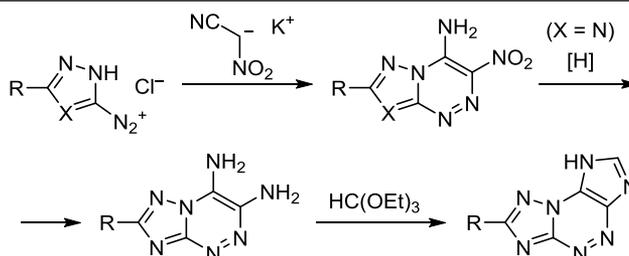
Егор К. Воинков¹, Евгений Н. Уломский^{1,2*}, Владимир Л. Русинов^{1,2},
Олег Н. Чупахин^{1,2}, Евгений Б. Горбунов^{1,2}, Роман А. Дрокин¹, Виктор В. Федотов¹

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: ulomsky@yandex.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия

Поступило 12.11.2015

Принято 11.12.2015



Разработаны методы синтеза 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов с последовательным превращением последних в [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,4-диамины и циклизацией одного из них в 8*H*-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин с использованием стабильной калиевой соли нитроацетонитрила.

Ключевые слова: азолотриазины, азотистые гетероциклы, нитроацетонитрил, азосочетание, диазотирование, стабильность.

Одной из актуальных проблем современного органического синтеза является нестабильность некоторых ключевых интермедиатов для получения актуальных продуктов. К таким не слишком устойчивым соединениям, содержащим в составе молекулы одновременно нуклеофильные и электрофильные реакционноспособные центры, относится ряд нитросоединений: нитроацетальдегид, метаэтановая кислота, а также нитроацетонитрил (НАН). Нитроацетонитрил при всем своем очевидном потенциале в качестве синтетического "строительного" элемента незаслуженно редко применяется в органическом синтезе. Основной, если не единственной, тому причиной является низкая термодинамическая стабильность этого соединения,¹ заставляющая исследователя работать предельно осторожно или, что чаще, искать альтернативный, менее опасный, путь. Поэтому большинство работ с нитроацетонитрилом ограничиваются такими реакциями, как азосочетание,² конденсация Кневенагеля^{3–11} и родственные процессы.^{12–14} В то же время известны широкие возможности использования НАН в процессах замыкания циклов с образованием как моноциклических структур – 4-нитропиперазол-3-аминов,¹⁵ 6-азаурацилов,¹⁶ 4-нитроизоксазолов,¹⁷ 2,4,6-трицианопиридин-*N*-оксидов,¹⁸ так

и конденсированных – хроменов^{19,20} и азоло[5,1-с]-[1,2,4]триазинов.²¹

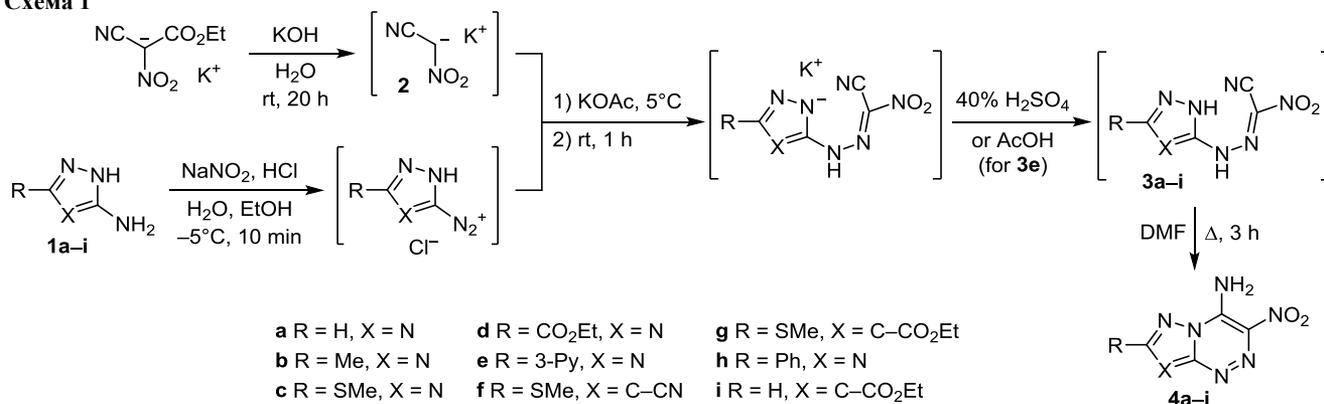
В настоящей работе нами впервые показана возможность синтеза азотистых гетероциклов с применением калиевой соли нитроацетонитрила (**2**) как легкодоступного и удобного реагента. Процесс получения, а также преимущества калиевой соли НАН были описаны нами в предыдущей работе*.

Использование калиевой соли НАН **2** в реакциях с 3-аминоазолами **1a–i** позволило получить азолигидразоны **3a–i**, которые затем с хорошими выходами были превращены в 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амины **4a–i** (схема 1), представляющие интерес в качестве биологически активных соединений.²² Преимуществом разработанной нами методики, в сравнении с опубликованными ранее методами,^{21,22} является стабильность, безопасность и удобство работ с солью **2**.

Использование предложенной нами калиевой соли НАН **2** сделало более доступными соединения **4** – ключевые интермедиаты в синтезе имидазо[4,5-е]азоло-

* Voinkov, E. K.; Ulomskiy, E. N.; Rusinov, V. L.; Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Gorbunov, E. B.; Isenov, M. L.; Eltsov, O. S. *Mendeleev Commun.* In press.

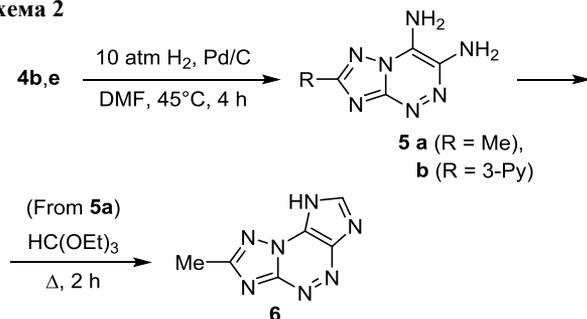
Схема 1



[5,1-*c*][1,2,4]триазинов – структурных аналогов потенциальных ингибиторов аденозиновых рецепторов.²³

Восстановление 3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-аминов **4b,e** приводит к [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-диаминам **5a,b** (схема 2).

Схема 2



Такие восстанавливающие реагенты, как цинк в растворах уксусной и соляной кислот или дитионит натрия, оказались непригодны для восстановления нитрогруппы в триазолотриазинах **4b,e**. Наиболее приемлемым способом восстановления оказалось гидрирование в присутствии палладия на угле в растворе ДМФА под давлением 10 атм.

Наконец, завершающим звеном работы стала циклизация *орто*-диамина **5a** с образованием имидазольного цикла. Реакцию проводили при кипячении в триэтилортоформате, в результате с выходом 47% получен 2-метил-8*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (**6**), относящийся к неизвестной гетероциклической группе триазоло-6-азапуринов (схема 2). Строение триазолотриазиндиамина **5a,b** и имидазотриазолотриазина **6** установлено на основании спектров ИК, ЯМР ¹H, а также данных элементного анализа.

Таким образом, нами был разработан эффективные способы синтеза азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с использованием калиевой соли нитроацетонитрила в качестве стабильного и удобного ключевого интермедиата.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha, ZnSe (НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц

соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 CHN. Содержание серы определено методом бариметрического титрования. Температуры плавления определены на приборе Staffordshire ST15 OSA. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент EtOAc). Калиевая соль этилнитроциануксусного эфира получена по известной методике.²⁴

Синтез 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-аминов 4a-i (общая методика).

Раствор А. Раствор 0.56 г (0.01 моль) КОН и 1.96 г (0.01 моль) калиевой соли этилового эфира нитроциануксусной кислоты в 8 мл H₂O перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и оставляют на ночь. К полученному раствору добавляют 8 мл (0.03 моль) 4 М водного раствора KOAc и охлаждают до 5 °С.

Смесь 0.010 моль 3-аминоазоло **1a-i**, 10 мл EtOH, 10 мл H₂O и 2.5 мл (0.030 моль) конц. HCl обрабатывают раствором 0.759 г (0.011 моль) NaNO₂ в 3 мл H₂O при -5 °С. Реакционную смесь выдерживают при той же температуре в течение 10 мин и добавляют к раствору А. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, выпавший осадок отфильтровывают и обрабатывают 10 мл 40% H₂SO₄ (в синтезе соединения **4e** используют 10 мл AcOH), отфильтровывают и высушивают. Полученный гидразон **3a-i** кипятят в ДМФА в течение 3 ч, растворитель упаривают, остаток растирают с водой, отфильтровывают и высушивают.

3-Нитро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-амин (4a). Выход 1.09 г (60%), оранжево-коричневый порошок, т. пл. >315 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 772, 839, 1081, 1152, 1186, 1219, 1251, 1291, 1336, 1422, 1477, 1499, 1555, 1644, 1660, 3103, 3328. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.73 (1H, с, H-7); 9.65 (1H, уш. с) и 10.10 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: С 26.27; Н 1.77; N 54.35. С₄H₃N₇O₂. Вычислено, %: С 26.53; Н 1.67; N 54.14.

Гидрат 7-метил-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-амин (4b). Выход 1.07 г (55%), светло-желтый порошок, т. пл. 214–215 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 766, 801, 848, 1217, 1248, 1258, 1319, 1347, 1405, 1440, 1503, 1553, 1622, 1680, 2998, 3377, 3626. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.62 (3H, с, CH₃); 9.43 (1H, уш. с) и 10.01 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: С 28.64; Н 3.19;

N 45.97. $C_5H_5N_7O_2 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 28.17; H 3.31; N 46.00.

7-(Метилсульфанил)-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-амин (4с). Выход 1.09 г (48%), оранжевый порошок, т. пл. 283–285 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 627, 693, 702, 765, 842, 1199, 1242, 1300, 1325, 1361, 1410, 1475, 1503, 1540, 1645, 3069, 3382. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.74 (3H, с, SCH₃); 9.67 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 26.49; H 2.36; N 43.13; S 14.11. $C_5H_5N_7O_2S$. Вычислено, %: C 26.43; H 2.22; N 43.15; S 14.11.

Гидрат этил-4-амино-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-7-карбоксилата (4d). Выход 1.26 г (50%), коричневый порошок, т. пл. 213–215 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 747, 771, 844, 1017, 1199, 1249, 1290, 1326, 1356, 1401, 1479, 1507, 1555, 1653, 1722, 1747, 2921, 3108, 3256, 3410, 3607. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.51 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 10.00 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 31.37; H 3.17; N 36.28. $C_7H_7N_7O_4 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 31.00; H 3.35; N 36.15.

3-Нитро-7-(пиридин-3-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (4е). Выход 1.42 г (55%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 312–314 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 630, 666, 682, 703, 731, 770, 845, 962, 1026, 1081, 1121, 1139, 1218, 1325, 1349, 1392, 1426, 1450, 1495, 1512, 1543, 1582, 1599, 1660, 2570, 2719, 2846, 3074, 3369. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.63 (1H, д. д, $J = 7.9$, $J = 4.8$, H Py); 8.59 (1H, д. т, $J = 7.9$, $J = 1.9$, H Py); 8.76 (1H, д. т, $J = 4.8$, $J = 1.5$, H Py); 9.44 (1H, д, $J = 1.7$, H Py); 9.68 (1H, уш. с) и 10.13 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 41.58; H 2.55; N 43.58. $C_9H_6N_8O_2$. Вычислено, %: C 41.87; H 2.34; N 43.40.

Полугидрат 4-амино-7-(метилсульфанил)-3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4f). Выход 1.13 г (45%), оранжевый порошок, т. пл. >315 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 609, 655, 673, 690, 718, 762, 813, 865, 1089, 1197, 1222, 1279, 1325, 1362, 1407, 1500, 1559, 1651, 2232, 3128, 3180, 3232, 3338. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.61 (3H, с, SCH₃); 10.60 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 32.10; H 2.35; N 37.71; S 12.04. $C_7H_5N_7O_2S \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: C 32.31; H 2.32; N 37.68; S 12.32.

Этил-4-амино-7-(метилсульфанил)-3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (4g). Выход 1.25 г (42%), светло-коричневый порошок, т. пл. 302–304 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 783, 828, 1017, 1056, 1158, 1209, 1296, 1323, 1343, 1406, 1484, 1552, 1640, 1696, 1711, 3001, 3191, 3240, 3345. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 2.68 (3H, с, SCH₃); 4.39 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 9.51 (1H, уш. с) и 9.65 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 36.41; H 3.17; N 28.11; S 10.52. $C_9H_{10}N_6O_4S$. Вычислено, %: C 36.24; H 3.38; N 28.17; S 10.75.

3-Нитро-7-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-амин (4h). Выход 1.62 г (63%), коричневый порошок, т. пл. >315 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 565, 624, 666, 692, 718, 747, 767, 845, 1025, 1065, 1124, 1178, 1214, 1247, 1278, 1327, 1347, 1398, 1441, 1504, 1519, 1537, 1646,

3122, 3170, 3369. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.50–7.66 (3H, м, H Ph); 8.31 (2H, д. д, $J = 3.4$, H Ph); 9.58 (1H, уш. с) и 10.04 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 46.82; H 3.02; N 38.38. $C_{10}H_7N_7O_2$. Вычислено, %: C 46.70; H 2.74; N 38.12.

Этил-4-амино-3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (4i). Выход 1.21 г (48%), бледно-желтый осадок, т. пл. 309–310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 557, 630, 665, 688, 747, 781, 826, 860, 1035, 1093, 1138, 1183, 1210, 1252, 1286, 1304, 1330, 1344, 1368, 1393, 1424, 1452, 1503, 1566, 1644, 1707, 2984, 3058, 3400. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.39 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 8.69 (1H, с, H-7); 9.79 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 38.29; H 3.56; N 33.28. $C_8H_8N_6O_4$. Вычислено, %: C 38.10; H 3.20; N 33.32.

Синтез [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,4-диаминов 5a,b (общая методика). Растворяют 3.4 ммоль нитропроизводного 4b,e в 10 мл ДМФА, добавляют 0.15 г 5% палладия на угле. Восстановление ведут в автоклаве при 45 °С и давлении водорода 10 атм в течение 4 ч. После восстановления реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Осадок заливают 10 мл ДМСО, нагревают до кипения, смесь фильтруют горячей. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой в 3 раза, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе.

Гидрат 7-метил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,4-диамина (5a). Выход 0.36 г (64%), серо-серебристый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 636, 732, 766, 1148, 1204, 1316, 1362, 1409, 1472, 1497, 1603, 1651, 1660, 3037, 3182, 3334. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.37 (3H, с, CH₃); 5.77 (2H, уш. с, NH₂); 8.75 (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 32.48; H 4.86; N 53.30. $C_5H_7N_7 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 32.79; H 4.95; N 53.53.

7-(Пиридин-3-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,4-диамин (5b). Выход 0.62 г (81%), коричневый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 649, 697, 735, 752, 818, 830, 963, 1029, 1115, 1139, 1158, 1304, 1351, 1414, 1431, 1454, 1490, 1575, 1593, 1645, 1681, 2948, 3196, 3253, 3299, 3389. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.91 (2H, уш. с, NH₂); 7.50 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 4.8$, H Py); 8.44 (2H, д, $J = 7.0$, 2H Py); 8.65 (1H, д. д, $J = 4.8$, $J = 1.6$, H Py); 9.29 (1H, уш. с) и 12.50 (1H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 47.15; H 3.52; N 48.92. $C_9H_8N_8$. Вычислено, %: C 47.37; H 3.53; N 49.10.

Дигидрат 2-метил-8H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина (6). Смесь 50 мг (0.3 ммоль) соединения 5a и 3 мл HC(OEt)₃ кипятят в течение 2 ч, упаривают на воздухе, остаток растирают с метил-*tert*-бутиловым эфиром, отфильтровывают и высушивают. Выход 25 мг (47%), коричневый порошок, т. пл. 257–259 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 762, 838, 994, 1047, 1156, 1303, 1358, 1426, 1531, 1557, 1613, 1646, 1703, 2919, 3156, 3209, 3310, 3429. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.69 (3H, с, CH₃); 8.95 (1H, с, H-7). Найдено, %: C 34.10; H 4.30; N 46.81. $C_6H_5N_7 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: C 34.13; H 4.30; N 46.43.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 14-13-01301).

Список литературы

1. Asahrara, H.; Muto, K.; Nishiwaki, N. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6522.
2. Nikitin, V. M.; Zavodov, A. V.; Vereshchagin, A. L.; Vereshchagin, L. I. *J. Org. Chem. USSR* **1992**, 28, 1885. [*Журн. орган. химии* **1992**, 28, 2334.]
3. Fringuelli, F.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 23, 3928.
4. Ried, W.; Koehler, E. *Liebigs. Ann. Chem.* **1956**, 598, 145.
5. Fringuelli, F.; Girotti, R.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5741.
6. Brillon, D.; Sauve, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1838.
7. Valizadeh, H.; Mamaghani, M.; Badrian, A. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 785.
8. Baichurin, R. I.; Aboskalova, N. I.; Trukhin, E. V.; Berestovitskaya, V. M. *Rus. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 1854. [*Журн. общ. химии* **2015**, 85, 1288.]
9. Абоскалова, Н. И.; Полянская, А. С.; Перекалин, В. В.; Демирева, З. И.; Соколова, Л. Н. *Журн. орган. химии* **1972**, 8, 1332.
10. Полянская, А. С.; Перекалин, В. В.; Абоскалова, Н. И.; Демирева, З. И.; Соколова, Л. Н. *Журн. орган. химии* **1979**, 15, 2057.
11. Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2001**, 3, 229.
12. Wolfbeis, O. S. *Ber.* **1981**, 114, 3471.
13. Reidlinger, G. H.; Junek, H. *Synthesis* **1991**, 835.
14. Garming, A.; Redwan, D.; Gelbke, P.; Kern, D.; Dierkes, U. *Liebigs. Ann. Chem.* **1975**, 1744.
15. Kanishchev, M. I.; Korneeva, N. V.; Shevalev, S. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1986**, 35, 2145. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1986**, 2342.]
16. Rusinov, V. L.; Dragunova, T. V.; Zyryanov, V. A.; Aleksandrov, G. G.; Klyuev, N. A.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 455. [*Химия гетероцикл. соединений* **1984**, 557.]
17. Zlotin, S. G.; Varnaeva, G. N.; Luk'yanov, O. A. *Rus. Chem. Rev.* **1989**, 58, 470. [*Успехи химии* **1989**, 58, 796.]
18. Gundermann, K.-D.; Alles, H.-U. *Angew. Chem.* **1966**, 78, 906.
19. Kislyi, V. P.; Nesterov, V. N.; Shestopalov, A. M.; Semenov, V. V. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 1135. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1999**, 6, 1146.]
20. Lanari, D.; Ballini, R.; Palmieri, A.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 15, 2874.
21. Rusinov, V. L.; Petrov, A. Yu.; Chupakhin, O. N.; Klyuev, N. A.; Aleksandrov, G. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, 21, 576. [*Химия гетероцикл. соединений* **1985**, 682.]
22. Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, 985. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 967.]
23. Саватеев, К. В.; Уломский, Е. Н.; Русинов, В. Л.; Иسنнов, М. Л.; Чупахин, О. Н. *Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 64, 1378.
24. Darapsky, A.; Hillers, D. *J. Prakt. Chem.* **1915**, 2, 325.