

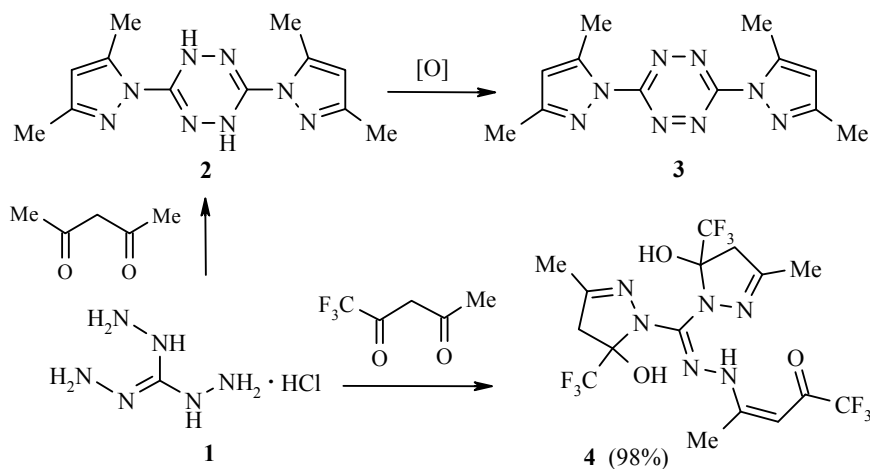
С. Г. Толщина, Н. К. Игнатенко, П. А. Слепухин,
Р. И. Ишметова, Г. Л. Русинов*

СИНТЕЗ (5-ТРИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ
1,2,4,5-ТЕТРАЗИНОВ

Получены неизвестные ранее продукты циклоконденсации 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона с триаминогуанидином и гидразинопроводными 1,2,4,5-тетразина. Образующиеся 5-гидрокси-5-трифторметилпиразолиновые заместители в тетразиновом цикле дегидратируются под действием трифторуксусного ангидрида. Проведено сравнение реакционной способности (5-трифторметилпиразолил)-замещенных 1,2,4,5-тетразинов и их нефторированных аналогов в реакциях нуклеофильного замещения и [4+2]-циклоприсоединения.

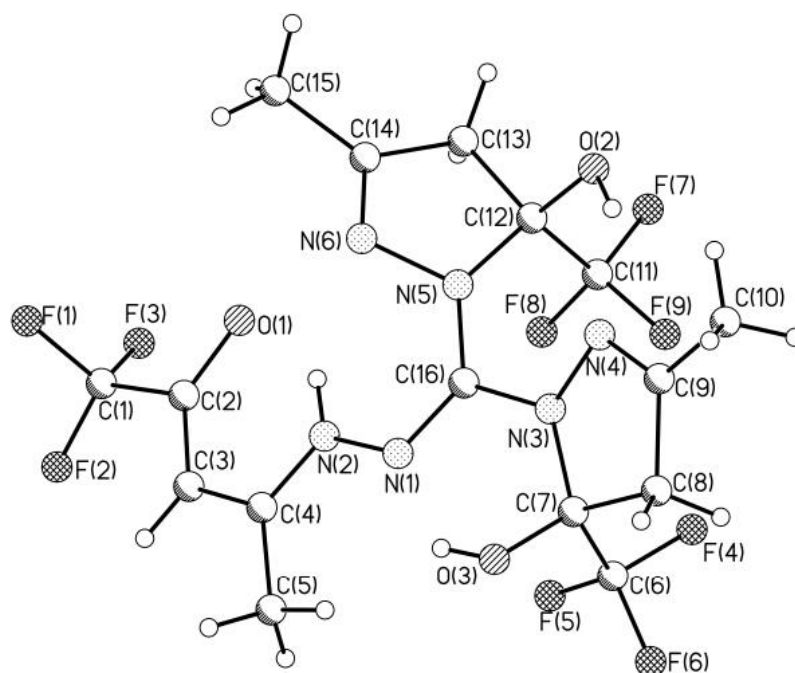
Ключевые слова: 5-гидрокси-5-трифторметилпиразолины, 3,6-ди(3,5-диметил-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин, 3-метил-5-трифторметилпиразол, 1,2,4,5-тетразины, триаминогуанидин, 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион.

Взаимодействие триаминогуанидина (1) с ацетилацетоном [1] приводит к 3,6-ди(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразину (2), при окислении которого получают ароматический тетразин 3, широко используемый для модификации тетразинового цикла в реакциях нуклеофильного замещения [2–6]. Замена метильных групп на акцепторные трифторметильные заместители в соединении 3 могла бы способствовать повышению активности данного субстрата в реакциях нуклеофильного замещения и [4+2]-циклоприсоединения с обращенными электронными требованиями. Кроме того, введение атомов фтора в структуру молекул существенно увеличивает липофильность соединений и позволяет создать новые ряды потенциальных биологически активных соединений на основе 1,2,4,5-тетразина и пиридазина.



С целью синтеза трифторметилсодержащего аналога соединения **3** в реакции циклизации с триаминогуанидином был использован 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион. В результате взаимодействия вместо ожидаемого дигидротетразина образуется соединение **4**, строение которого однозначно доказано при помощи РСА (рисунок).

Конденсация трифторацетилацетона с триаминогуанидином протекает по карбонильным группам нефторированных частей трёх молекул дикетона с последующим образованием двух гидроксипиразолиновых циклов. Структура соединения **4** характеризуется наличием плоской системы сопряжения связей иминного и аминovinилкетонного фрагментов с отклонением атомов от среднеквадратичной плоскости в пределах 0.075 Å.



Структура соединения **4**

Т а б л и ц а 1

Параметры водородных связей в кристаллосольвате соединения **4**

D–H	$d(D-H)$, Å	$d(H...A)$, Å	$\angle DHA$, град.	$d(D...A)$, Å	A
O(2S)–H(2SA)	0.82(2)	2.027	178.56	2.847(2)	O(1)
N(2)–H(2)	0.85(2)	1.953	138.19	2.645(2)	O(1)
N(2)–H(2)	0.85(2)	2.240	119.25	2.755(2)	N(6)
O(3)–H(3A)	0.77(3)	2.213	128.64	2.759(3)	N(1)
O(3)–H(3A)	0.77(3)	2.527	125.52	3.038(2)	N(6)
O(2)–H(2A)	0.90(4)	1.927	149.26	2.739(2)	N(4)

Пиразолиновые фрагменты развёрнуты относительно плоскости сопряжения под углом $\sim 30\text{--}40^\circ$ (торсионные углы $\text{N}(6)\text{--}\text{N}(5)\text{--}\text{C}(16)\text{--}\text{N}(1)$ $39.9(3)^\circ$, $\text{N}(4)\text{--}\text{N}(3)\text{--}\text{C}(16)\text{--}\text{N}(1)$ $-149.46(19)^\circ$). При кристаллизации из этанола соединение **4** образует кристаллосольват с молекулами спирта в соотношении 1:1. Сольват и структура в целом стабилизированы системой межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей (ММВС и ВМВС), основные параметры которых приведены в табл. 1. В частности, гидроксильная группа этанола образует водородную связь с кислородом трифторацильной группы $\text{O}(2\text{S})\text{--}\text{H}(2\text{SA})\cdots\text{O}(1)$ 2.027 \AA , что, вероятно, способствует стабилизации енаминокетонной формы. Длины связей $\text{C}(2)\text{--}\text{C}(3)$ $1.375(2)$ и $\text{C}(3)\text{--}\text{C}(4)$ $1.391(2) \text{ \AA}$ енаминокетонного фрагмента выровнены, что указывает на сильную делокализацию электронной плотности.

Таким образом, введение в дикетон фторированного заместителя в условиях метода [1] препятствует циклизации в соответствующий тетразин и приводит к соединению **4**, что можно объяснить устойчивостью к дегидратации образующихся гидроксипиразолиновых циклов и стабилизацией структуры **4** водородными связями.

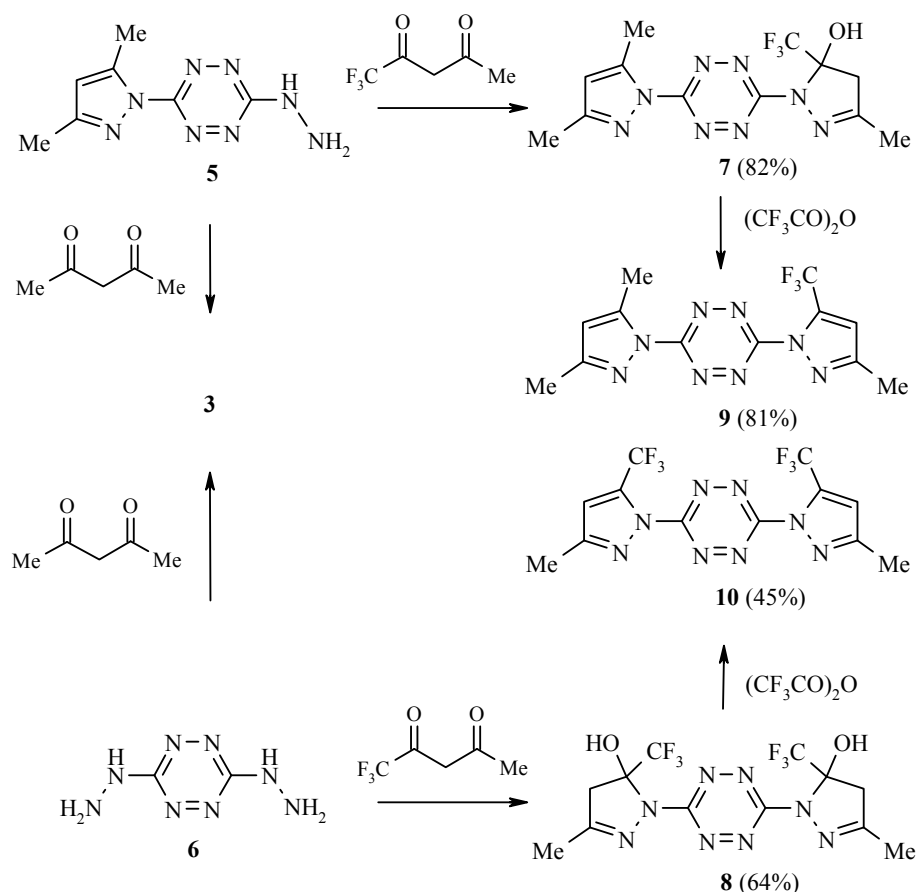
Т а б л и ц а 2

Основные параметры РСА соединения **4**

Брутто-формула	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$
Молекулярная масса	558.42
Температура эксперимента, К	295(2)
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	$P\bar{1}$
a , Å	9.5890(16)
b , Å	10.5318(15)
c , Å	12.6545(13)
α , град.	73.996(11)
β , град.	86.911(11)
γ , град.	80.529(13)
V , Å^3	1211.6(3)
Z	2
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.531
Коэффициент поглощения, μ , мм ⁻¹	0.154
Область сканирования	$2.72 \leq \theta \leq 26.37$
Полнота сканирования на $\theta \leq 26.37$, %	98.9
Количество измеренных отражений*	4900
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	2587
Число уточняемых параметров	404
S	1.000
$R1$ (по $I > 2\sigma(I)$)	0.0507
$wR2$ (по $I > 2\sigma(I)$)	0.1274
$R1$ (по всем отражениям)	0.0972
$wR2$ (по всем отражениям)	0.1401
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$, $e \cdot \text{Å}^{-3}$	0.444/−0.334

* При обработке набора интенсивностей рефлексов в структурном эксперименте была применена процедура усреднения всех эквивалентных отражений (Merge all equivalents including Friedel opposites).

Альтернативным путём получения целевых 1,2,4,5-тетразинов с трифтометилпиразолильными заместителями является циклоконденсация гидразинопроизводных 1,2,4,5-тетразина с фторированными дикетонами. Мы показали, что гидразиновые группы в 3-гидразино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразине (**5**) и 3,6-дигидразино-1,2,4,5-тетразине (**6**) при действии 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона превращаются в 5-гидрокси-3-метил-5-трифтометил-4,5-дигидропиразолильные заместители. Процесс циклизации гидразинотетразинов **5**, **6** с ацетилацетоном, напротив, приводит к соединению **3** с ароматическими пиразолильными группами.



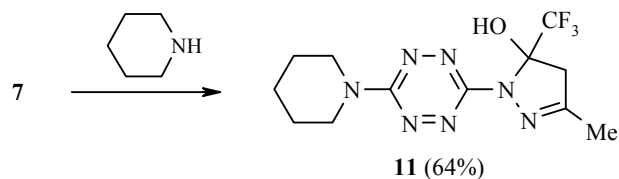
Спектры ЯМР 1H тетразинов **7**, **8** характеризуются наличием АВ-системы диастереотопных протонов метиленовой группы гидроксипиразолинового цикла в области 3.3–3.5 м. д. с геминальной КССВ 19 Гц, что соответствует литературным данным для 5-гидроксипиразолинов [7].

5-Гидроксипиразолиновые заместители в соединениях **7** и **8** не удалось подвергнуть дегидратации под действием уксусного ангидрида или соляной кислоты по известным методикам [8, 9]. Использование в качестве дегидратирующего агента трифторуксусного ангидрида позволило получить целевые соединения **9** и **10**, содержащие, соответственно, один и два 3-метил-5-трифтометилпиразолильных заместителя в тетразиновом цикле.

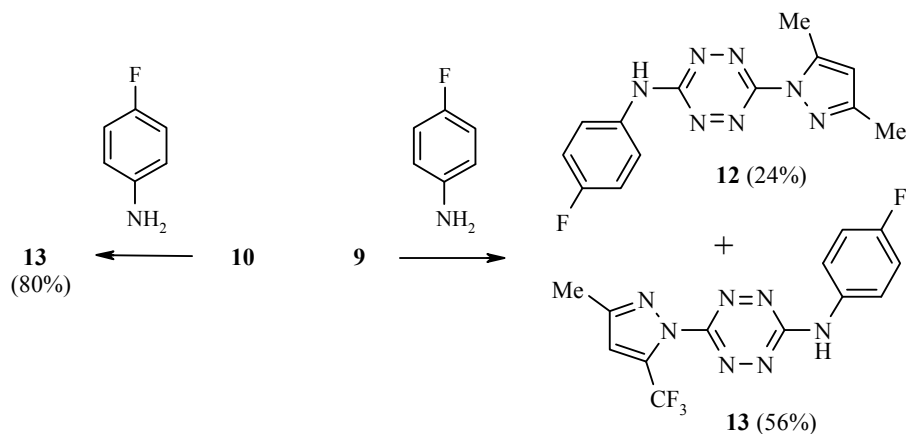
С целью выявления возможностей модификации полученных фтор-

содержащих производных 1,2,4,5-тетразина и сравнения их реакционной способности с нефторированными аналогами исследованы реакции нуклеофильного замещения и [4+2]-циклоприсоединения соединений **7–10**.

На примере взаимодействия с пиперидином, которое полностью проходит в течение 5 мин при комнатной температуре в ацетонитриле, показано, что 3,5-диметилпиразолильная группа в соединении **7** способна замещаться нуклеофилами. Однако взаимодействие со слабыми нуклеофилами затруднено. Так, например, кипячение тетразина **7** с 4-фторанилином в ацетонитриле в течение 8 ч не приводит к образованию каких-либо продуктов реакции.

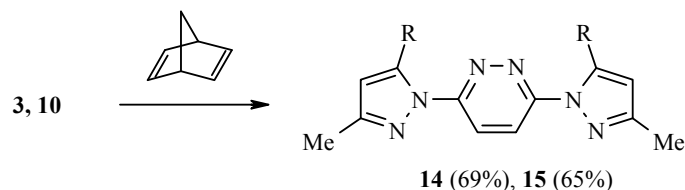


Ранее нами было показано, что соединение **3** образует продукт замещения одной 3,5-диметилпиразолильной группы 4-фторанилином (**12**) при 50 °С в течение 2 ч [3]. Взаимодействие соединения **9** с 4-фторанилином проходит за 1 ч при комнатной температуре с образованием смеси соединений **12** и **13** в соотношении ~ 1:2 с выходами 24 и 56% соответственно.



Соединение **13** можно также получить из соединения **10** с выходом 80%, при этом, по данным ТСХ, взаимодействие завершается в течение 5 мин при комнатной температуре. Таким образом, введение в пиразолильные заместители трифторметильных групп значительно ускоряет реакции 1,2,4,5-тетразинов со слабыми нуклеофилами. Для синтеза продуктов замещения удобнее использовать симметрично дизамещённый тетразин **10**.

Взаимодействие дипиразолил-1,2,4,5-тетразинов с диенофилами также ускоряется введением акцепторных трифторметильных групп. Так реакции [4+2]-циклоприсоединения норборнадиена с соединениями **3** и **10** проходят при кипячении в толуоле за 3 ч и 20 мин, соответственно, с образованием пиридазинов **14** и **15**.



14 R = Me, 15 R = CF₃

Таким образом, введение трифторметильной группы приводит к изменению реакционной способности пиразолил-1,2,4,5-тетразинов по сравнению с нефторированными аналогами и требует изменения способов их синтеза. Повышение реакционной способности 1,2,4,5-тетразинов с трифторметилпиразолильными заместителями делает их перспективными исходными соединениями для построения новых производных 1,2,4,5-тетразина и пиридазина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-400 (400 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль хода реакций и чистоты полученных соединений проводился при помощи ТСХ на пластинках с закрепленным слоем Sorbfil, элюент бензол–ацетонитрил, 1:1. Соединения **3**, **5**, **6**, **12**, **14** описаны ранее [1, 2, 10, 3, 11].

(Z)-4-[2-(Бис(5-гидрокси-3-метил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-метилиден)гидразинил]-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-он (4). К 7.08 г (50 ммоль) гидрохлорида триаминогуанидина в 48 мл воды добавляют 15.41 г (100 ммоль) 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона и перемешивают 30 мин, поддерживая температуру не выше 30 °С. Затем нагревают 3 ч при 70 °С. Выпавший при охлаждении до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают метанолом. Выход 17.1 г (98%). Т. пл. 143–144 °С (из метанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.12, 2.15, 2.23 (все по 3H, с, 3CH₃); 3.08, 3.52 (по 1H, оба д, J = 18.5, CH₂); 3.13, 3.36 (2H, АВ-система, J = 19.0, CH₂); 5.33 (1H, с, CH); 7.20, 7.50 (по 1H, оба уш. с, 2OH); 13.50 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 37.41; Н 3.32; N 16.21. C₁₆H₁₇F₉N₆O₃. Вычислено, %: С 37.51; Н 3.35; N 16.40.

3-(5-Гидрокси-3-метил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин (7). К раствору 309 мг (1.5 ммоль) 3-гидразино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина (**5**) в 10 мл метанола добавляют 231 мг (1.5 ммоль) трифторацетилацетона и 0.05 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из метанола. Выход 419 мг (82%). Т. пл. 147–150 °С (из метанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.24, 2.37, 2.64 (по 3H, все с, 3CH₃); 3.37, 3.51 (2H, АВ-система, J = 18.8, CH₂); 6.15 (1H, с, CH, пиразолил); 6.18 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 42.34; Н 3.86; N 32.68. C₁₂H₁₃F₃N₈O₂. Вычислено, %: С 42.11; Н 3.83; N 32.74.

3,6-Ди(5-гидрокси-3-метил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин (8). К суспензии 142 мг (1 ммоль) 3,6-дигидразино-1,2,4,5-тетразина (**6**) в 10 мл метанола добавляют 308 мг (2 ммоль) трифторацетилацетона и 0.05 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 10 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают,

остаток промывают изопропиловым спиртом. Выход 264 мг (64%). Т. пл. 195–198 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (6H, с, 2CH₃); 3.31, 3.48 (4H, АВ-система, $J = 19.0$, 2CH₂); 6.05 (2H, уш. с, 2ОН). Найдено, %: С 34.68; Н 3.04; N 26.99. C₁₂H₁₂F₆N₈O₂. Вычислено, %: С 34.79; Н 2.92; N 27.05.

3-R-6-(3-Метил-5-трифторметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразины 9, 10. К раствору 1 ммоль 3-R-6-(5-гидрокси-3-метил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина **7, 8** в 10 мл сухого толуола добавляют 1 мл (2 мл для синтеза **10**) трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь нагревают 1–6 ч при 40 °С. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток промывают эфиром.

3-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-6-(3-метил-5-трифторметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин (9). Выход 81%. Т. пл. 151–154 °С (из эфира). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.41, 2.49, 2.75 (по 3H, все с, 3CH₃); 6.23 (1H, с, СН, пиразолил); 6.90 (1H, с, СН, трифторметилпиразолил). Найдено, %: С 44.46; Н 3.55; N 34.45. C₁₂H₁₁F₃N₈. Вычислено, %: С 44.45; Н 3.42; N 34.56.

3,6-Ди(3-метил-5-трифторметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин (10). Выход 45%. Т. пл. 152–155 °С (из эфира). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (6H, с, 2CH₃); 6.94 (2H, с, 2CH). Найдено, %: С 38.05; Н 1.94; N 29.54. C₁₂H₈F₆N₈. Вычислено, %: С 38.11; Н 2.13; N 29.63.

3-(5-Гидрокси-3-метил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-6-(N-пиперидино)-1,2,4,5-тетразин (11). К раствору 171 мг (0.5 ммоль) тетразина **7** в 6 мл ацетонитрила добавляют 43 мг (0.5 ммоль) пиперидина, перемешивают 10 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из пентана. Выход 106 мг (64%). Т. пл. 136–138 °С (из пентана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.66–1.78 (6H, м, 3CH₂); 2.16 (3H, с, CH₃); 3.21, 3.42 (2H, АВ-система, $J = 18.8$, CH₂); 3.87 (4H, т, $J = 5.3$, CH₂NCH₂); 6.41 (1H, уш. с, ОН). Найдено, %: С 43.55; Н 4.81; N 29.51. C₁₂H₁₆F₃N₇O. Вычислено, %: С 43.50; Н 4.87; N 29.59.

3-(3-Метил-5-трифторметилпиразол-1-ил)-6-(4-фторфенил)амино-1,2,4,5-тетразин (13). А. К раствору 207 мг (0.5 ммоль) тетразина **10** в 10 мл ацетонитрила добавляют 67 мг (0.6 ммоль) *n*-фторанилина, перемешивают 5 мин при ~20 °С. Растворитель удаляют, остаток промывают пентаном. Выход 136 мг (80%). Т. пл. 161–162 °С (из пентана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.46 (3H, с, CH₃); 6.82 (1H, с, СН, трифторметилпиразолил); 7.12–7.18 (2H, м, Ar); 7.65–7.69 (2H, м, Ar); 7.87 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 45.70; Н 2.61; N 28.40. C₁₃H₉F₄N₇. Вычислено, %: С 46.02; Н 2.67; N 28.90.

Б. К раствору 162 мг (0.5 ммоль) тетразина **9** в 6 мл ацетонитрила добавляют 67 мг (0.6 ммоль) *n*-фторанилина, перемешивают 1 ч при ~20 °С. Полученную смесь соединений **12** и **13** делят на колонке с силикагелем Lancaster 0.040–0.063 мм (230–400 меш), элюент этилацетат–гексан, 1:2 (R_f 0.83 (**13**), R_f 0.50 (**12**)). Выход соединения **12** – 24%, соединения **13** – 56%.

3,6-Ди(3-метил-5-R-пиразол-1-ил)пиридазины 14, 15. К раствору 1 ммоль соответствующего тетразина **3, 10** в 10 мл толуола добавляют 92 мг (1 ммоль) норборнадиена, кипятят 20 мин – 3 ч до обесцвечивания реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 5 мл ацетонитрила, добавляют 2–5 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок.

3,6-Ди(3-метил-5-трифторметилпиразол-1-ил)пиридазин (15). Выход 65%. Т. пл. 112–114 °С (из смеси H₂O–MeCN, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (6H, с, 2CH₃); 6.77 (2H, с, 2CH, трифторметилпиразолил); 8.16 (2H, с, пиридазин). Найдено, %: С 44.73; Н 2.67; N 22.05. C₁₄H₁₀F₆N₆. Вычислено, %: С 44.69; Н 2.68; N 22.34.

Рентгеноструктурное исследование. Анализ соединения **4** проведен для обломка монокристалла неправильной формы (0.48 × 0.36 × 0.25 мм, бесцветный). Кристаллы выращены из EtOH. PCA выполнен на дифрактометре "Xcalibur 3" с

CCD-детектором (MoK α , графитовый монохроматор, ω -сканирование) по стандартной процедуре. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS97 и уточнены по программе SHELXL97 [12] МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы по пикам пространственного распределения электронной плотности. Часть атомов водорода, участвующих в водородных связях (см. табл. 1), уточнена в изотропном приближении, остальные включены в уточнение в изотропном приближении в модели "наездника". Поправка на поглощение не вводилась ввиду её малости.

Основные структурные параметры приведены в табл. 2.

Результаты рентгеноструктурного исследования соединения **4** зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 727102). Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 07-03-96112-р_урал_а, 07-03-96113-р_урал_а), ГК 02.740.11.0260 и в рамках государственной программы поддержки ведущих научных школ (НШ-65261.2010.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Coburn, G. A. Buntain, B. W. Harris, M. A. Hiskey, K.-Y. Lee, D. G. Ott, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 2049 (1991).
2. Г. Л. Русинов, И. Н. Ганебных, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **35**, 1379 (1999).
3. Г. Л. Русинов, Н. И. Латош, И. Н. Ганебных, Р. И. Ишметова, Н. К. Игнатенко, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **42**, 772 (2006).
4. Н. И. Латош, Г. Л. Русинов, И. Н. Ганебных, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **35**, 1392 (1999).
5. G. L. Rusinov, R. I. Ishmetova, I. N. Ganebnykh, O. N. Chupakhin, *Heterocycl. Commun.*, **12**, 99 (2006).
6. Z. Novák, B. Bostai, M. Csékei, K. Lőrincz, A. Kotschy, *Heterocycles*, **60**, 2653 (2003).
7. K. N. Zelenin, A. R. Tugusheva, S. I. Yakimovich, V. V. Alekseev, E. V. Zerova, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 668 (2002).
8. A. B. Denisova, V. Ya. Sosnovskikh, W. Dehaen, S. Toppet, L. Van Meervelt, V. A. Bakulev, *J. Fluorine Chem.*, **115**, 183 (2002).
9. S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía, *J. Org. Chem.*, **73**, 3523 (2008).
10. D. E. Chavez, M. A. Hiskey, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1329 (1998).
11. G. L. Rusinov, R. I. Ishmetova, N. I. Latosh, I. N. Ganebnych, O. N. Chupakhin, V. A. Potemkin, *Russ. Chem. Bull.*, **49**, 355 (2000).
12. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
Екатеринбург 620041, Россия
e-mail: rusinov@ios.uran.ru

Поступило 18.05.2009