К 85-летию академика РАН М. Г. Воронкова

Ю. И. Нейн, С. В. Гладкова, Т. А. Поспелова, Ю. Ю. Моржерин

1-ГЕТАРИЛТРИАЗЕНЫ В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ МЕЗОИОННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛИЙ-5-ОЛАТОВ

Внутримолекулярной конденсацией синтезированы конденсированные мезоионные 1,2,3-триазолы, содержащие в положение 2 цикла (гет)арильный заместитель.

Ключевые слова: имидазол, мезоионные гетероциклы, триазены, 1,2,3-триазол, внутримолекулярная конденсация.

Известны несколько подходов к синтезу моноциклических мезоионных гетероциклов [1, 2], тогда как число примеров мезоионных конденсированных гетероциклов очень ограничено [3–5]. Мезоионные 1,2,3-триазолы, конденсированные к шестичленному кольцу, известны благодаря своим биологическим свойствам [6–8]. Одним из методов синтеза 1,2,3-триазолий-5-олатов [9] является внутримолекулярная циклизация триазенов [10], однако описан только один пример [11] синтеза конденсированного мезоионного 1,2,3-триазола таким методом.



1,2 a,c,f,g Ar = Ph, b,d Ar = C_6H_4F -4, e Ar = C_6H_4COOEt -4; 3 a Ar = Ph, b Ar = C_6H_4F -4, c Ar = C_6H_4COOEt -4; **1,2** a,b n = 1, c-e n = 2; 5 n = 1; 7 n = 2

Для синтеза 1,2,3-триазолов, содержащих гетероциклические заместители в положении 1 цикла, такие реакции ранее были неизвестны. В данной статье мы представляем метод синтеза конденсированных мезоинных [1,2,3]триазолов 1 исходя из триазенов 2, генерируемых из солей диазония ароматического 3 и диазосоединений гетероциклического ряда 4 и циклических α-аминокислот – 2-азиридинкарбоновой, 2-азетидин-карбоновой, пролина 5, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой 6 и пипеколиновой кислот 7.

Нами было показано, что мезоионные триазолы образуются только в случае аннелирования к пяти- и шестичленным гетероциклам. В случае обработки уксусным ангидридом триазенов, полученных из 2-азиридинкарбоновой, 2-азетидинкарбоновой кислот, мезоионные гетероциклы **8**, **9** не образуются. Мы предполагаем, что это связано с нестабильностью образующихся конденсированных циклов **8**, **9** вследствие напряженности связей С–С в малых циклах.



В случае триазенов **2h**-**m**, содержащих в положение 3 1H-1,2,3-триазол **4a** или 1H-имидазол **4b**, возможно внутримолекулярное ацилирование с образованием 1,2,3,4-тетразепинов **10**. Однако, мы показали, что для таких соединений происходит образование более стабильных мезоионных производных 1,2,3-триазола **1h**-**m**. Так, например, реакцией азосочетания 5-диазоимидазола **4b** с пролином **5** был получен триазен **2h**, выделенный в виде двух изомеров относительно связи N=N. Реакция внутримолекулярного ацилирования в уксусном ангидриде приводит к образованию пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазолио-5-олата **1h**.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **1h**-**m** отсутствует сигнал метинового протона, который должен был бы наблюдаться в спектре соединения **10**, однако сигнал кислого протона при 11–13 м. д. можно отнести как к протону группы NH, так и к протону OH енольной формы соединения **10**. В этом случае в спектре ЯМР ¹³С для соединений **10**, полученных из диазоимидазола **4b**, сигнал карбонильного (енольного) углерода должен наблюдаться в виде дублета, на имидазольном протоне J = 3-5 Гц. Однако в спектрах соединений **1** сигнал атома углерода в положении 3 цикла



1, 2 h,j,l $\mathbf{R} = CO_2Et$, $\mathbf{X} = CH$; **i,k,m** $\mathbf{R} = CONHC_6H_{11}$ -*cyclo*, $\mathbf{X} = N$; **h,i** n = 1, **j-m** n = 2

наблюдается в области 156 м. д. в виде синглета. В масс-спектре соединения **1h** наблюдается пик молекулярного иона $[M]^+$ 263* (I = 57%), соответствующий брутто-формуле. Для гетероциклов, содержащих фрагмент N=N, характерно элиминирование молекулы азота и соответствующий пик осколочного иона имеет большую интенсивность [12]. В спектре соединения **1h** молекулярный ион M⁺, элиминируя молекулу азота, распадается с образованием фрагмента Φ_3 235 (2.2%), который далее может распадаться с образованием фрагментов Φ_6 96 (28%) и Φ_7 139 (19%). Также образующийся фрагментарный ион Φ_1 191 (I =23%), на втором этапе распада элиминирует -CH2-CH2-CH2-CH2-CH-C-O с образованием фрагмента Φ_4 111 (86%) и Φ_5 105 (4%). Третье направление расщепления молекулярного иона идет сначала с образованием фрагментарной частицы Ф2 167 (100%), а далее также с выбросом молекулярного азота. В дальнейшем расщепление фрагментарных ионов Φ_4, Φ_5 и Φ_7 происходит с образованием имидазола Φ_8 68 (84%).

^{*} Здесь и далее для масс-спектров приведены значения m/z ($I_{\text{отн}}$, %).



Таким образом, мы показали, что реакцией внутримолекулярного ацилирования триазенов можно получить широкий ряд мезоионных производных 1,2,3-триазола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили с помощью TCX на пластинках Silufol UV-254 в системах: этилацетат–гексан, 1:10, 1:5. Спектры ЯМР зарегистрировали на приборах Bruker WM-250 (250 МГц для ¹H), Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц для ¹H и ¹³C соответственно) в ДМСО-d₆ (спектр ЯМР ¹³C соединения **11**) и в ДМСО-d₆–CCl₄ (остальных соединений), внутренний стандарт TMC; масс-спектры – на спектрометре Varian MAT-311A при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в ионный источник.

Получение цвиттерионных триазолов 1 из триазенов 2 (общая методика). К раствору 1.1 ммоль ароматического амина в 0.54 мл (2.7 ммоль) 5 н. HCl при 0–5 °C и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.186 г (2.7 ммоль) нитрита натрия в минимальном объеме воды. Окончание реакции контролируют по иодкрахмальной бумаге. Полученный желтый раствор диазосоединения прибавляют по каплям к раствору 1.1 ммоль N-замещенной α -аминокислоты в 1 н. растворе NaOH при охлаждении до 0–5 °C. Раствор становится темно-красным. Подкисляют до рН 4 конц. HCl и выпавший осадок отфильтровывают. Полученный триазен растворяют в 5 мл пиридина и 5 мл Ac₂O (при этом происходит резкое потемнение реакционной массы до черно-коричневого цвета), оставляют на 15 ч при комнатной температуре. Затем упаривают растворитель в вакууме, остаток растворяют в воде и экстрагируют хлороформом (3 × 15 мл). Органический экстракт вновь упаривают в вакууме. Осаждают гексаном из минимального объема хлороформа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают гексаном.

1-Фенил-2,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*c***][1,2,3]триазолио-5-олат (1а).** Выход 0.152 г (69%). Т. пл. 107 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 7.43 (2H, д. д, *J* = 8.7, *J* = 7.5, ArH); 7.28 (1H, т, *J* = 7.5, ArH); 4.35 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂); 2.87 (2H, т, *J* = 7.6, CH₂); 2.63 (2H, т. т, *J* = 7.4, *J* = 7.6, CH₂). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*, %): 201 (48). Найдено, %: N 20.53. С₁₁Н₁₁N₃O. Вычислено, %: N 20.89.

2-(4-Фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*с***][1,2,3]триазолий-5-олат (1b). Выход 0.16 г (68%). Т. пл. 57 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (***J***, Гц): 8.00 (2H, д. д,** *J* **= 12.1,** *J* **= 6.4, ArH); 7.20 (2H, д. д,** *J* **= 9.3,** *J* **= 8.7, ArH); 4.36 (2H, т,** *J* **= 7.3, CH₂); 2.87 (2H, т,** *J* **= 6.4, CH₂); 2.64 (2H, т. т,** *J* **= 7.3,** *J* **= 6.4, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С, б, м. д.: 161.43 (д. т, ¹***J***_F = 243.8,** *J* **= 6.0, C-***p***); 153.81 (с, C₍₃₎); 134.27 (д. т, ⁴***J***_F = 2.7,** *J* **=7.9, C-***i***); 123.20 (д. д. д. ^{3}_{JF} = 8.4,** *J* **= 173.6,** *J* **= 7.4, C-***o***); 122.67 (т. т. т,** *J* **= 148.6,** *J* **= 2.6,** *J* **= 2.7, C₍₆₎); 25.90 (т. т. т,** *J* **= 135.5,** *J* **= 3.1,** *J* **= 2.7, C₍₄)); 22.73 (т. т. т,** *J* **= 136.1,** *J* **= 3.4,** *J* **= 2.3, C₍₅₎). Масс-спектр,** *m/z* **(***I***, %): 219 (87). Найдено, %: N 18.60. C₁₁H₁₀FN₃O. Вычислено, %: N 19.17.**

2-Фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридиний-3-олат (1с). Выход 0.117 г (47%). Т. пл. 118 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 8.00 (2H, д. д, *J* = 8.7, *J* = 1.2, ArH); 7.51 (2H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 7.6, ArH); 7 .36 (1H, т, *J* = 7.4, ArH); 4.25 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 2.55 (2H, т, *J* = 6.3, CH₂); 2.03–1.96 (2H, м, CH₂); 1.86–1.81 (2H, м, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 215 (70). Найдено, %: N 19.33. C₁₂H₁₃N₃O. Вычислено, %: N 19.52.

2-(4-Фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-*а***]пиридиний-3-олат (1d). Выход 0.182 г (71%). Т. пл. 135 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (***J***, Гц): 8.10–8.00 (2H, м, ArH); 7.30–7.12 (2H, м, ArH); 4.22 (2H, т,** *J* **= 6.1, CH₂); 2.61 (2H, т,** *J* **= 6.1, CH₂); 2.15–1.99 (2H, м, CH₂); 1.98–1.83 (2H, м, CH₂). Масс-спектр,** *m/z* **(***I***, %): 233 (74). Найдено, %: N 18.32. С₁₂H₁₂FN₃O. Вычислено, %: N 18.02.**

1-(4-Этоксикарбонилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридиний-3олат (1е). Выход 0.174 г (55%). Т. пл. 135 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 8.22 (2Н, д, *J* = 8.8, ArH); 8.05 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 4.33 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 4.25 (2H, т, *J* = 6.4, CH₂); 2.62 (2H, т, *J* = 6.4, CH₂); 2.22–2.02 (2H, м, CH₂); 2.00–1.82 (2H, м, CH₂); 1.39 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 287 (39). Найдено, %: N 14.26. C₁₅H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: N 14.62.

7,8-Диметокси-2-фенил-5,10-дигидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-b]изохинолиний-3-олат (1f). Выход 0.220 г (62%). Т. пл. 107 °С. Спектр ЯМР ¹H, б, м. д. (*J*, Гц): 8.03 (2H, д, *J* = 7.6, C₆H₅); 7.51 (1H, с, ArH); 7.50 (2H, д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.6, C₆H₅); 7.41 (1H, с, ArH); 7.38 (1H, т, *J* = 7.6, C₆H₅); 6.94 (2H, с, CH₂); 5.43 (2H, с, CH₂); 3.92 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃). Массспектр, *m/z* (*I*, %): 323 (28). Найдено, %: N 12.81. C₁₈H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: N 13.00.

7,8-Диметокси-2-(4-фторфенил)-5,10-дигидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-b]изохинолиний-3-олат (1g). Выход 0.274 г (73%). Т. пл. 242 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 8.13– 8.06 (2H, м, ArH); 7.30–7.21 (2H, м, ArH); 6.96 (1H, с, ArH); 6.94 (1H, с, ArH); 5.39 (2H, с, CH₂); 3.88 (2H, с, CH₂); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 341 (95). Найдено, %: N 12.46. C₁₈H₁₆FN₃O₃. Вычислено, %: N 12.32.

2-(4-Этоксикарбонил-1Н-имидазол-5-ил)-2,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-

с][1,2,3]триазо- лий-3-олат (1h). Выход 0.225 г (78%). Т. пл. 132 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.5 (1H, уш. с, NH); 7.95 (1H, с, CH); 4.37 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂); 4.15 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂); 2.78 (2H, т, *J* = 7.2, CH₂); 2.59 (2H, т. т, *J* = 7.5, *J* = 7.2, CH₂); 1.15 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*, %): 263 (57). Найдено, %: N 26.80. С₁₁Н₁₃N₅O₃. Вычислено, %: N 26.60.

2-(4-Циклогексиламинокарбонил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,4,5,6-тетрагидропирроло-[1,2-с][1,2,3]триазолий-3-олат (1i). Выход 0.094 г (27%). Т. пл. 71 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.54 (1H, д, *J* = 5.6, CONH); 7.39 (1H, уш. с, NH); 4.96 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂); 2.98–2.88 (1H, м, CH); 2.85–2.74 (2H, м, CH₂); 2.00–1.92 (8H, м, CH₂); 1.61–1.22 (4H, м, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 317 (60). Найдено, %: N 30.73. С₁₄Н₁₉N₇O₂. Вычислено, %: N 30.90.

2-(4-Этоксикарбонилимидазол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-*a***]-пиридиний-3-олат (1j)**. Выход 0.189 г (62%). Т. пл. 150 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.6 (1H, уш. с, NH); 7.76 (1H, с, CH); 4.59 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂); 4.22 (2H, т, *J* = 7.2, OCH₂); 2.79 (2H, т, *J* = 7.2, CH₂); 2.15–1.86 (4H, м, CH₂); 1.18 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д. (*J*, Гц): 172.05 (к, *J* = 6.6, CO₂); 159.19 (уш. с, C_{im-4}); 156.07 (т, *J* = 1.5. $C_{(3)}$); 149.19 (уш. с, $C_{(7)}$); 148.62 (уш. с, $C_{(6)}$); 138.13 (д, *J* = 213.0, CH_{im-2}); 122.83 (уш. с, $C_{(8a)}$); 121.27 (уш. с, C_{im-5}); 118.91 (уш. с, $C_{(4a)}$); 113.00 (д, *J* = 162.0, $C_{(5)}$); 112.53 (д, *J* = 170.8, $C_{(8)}$); 110.66 (уш. с, $C_{(3a)}$); 61.04 (т. к, *J* = 148.5, *J* = 4.3, OCH₂); 56.60 (к, *J* = 144.4, OCH₃); 56.61 (к, *J* = 144.4, ОСН₃); 50.72 (т. д, *J* = 143.5, *J* = 5.5, C₍₉₎); 25.00 (т. д, *J* = 133.2, *J* = 0.8, C₍₄₎); 14.64 (к. т, *J* = 127.1, *J* = 2.7, CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 277 (60). Найдено, %: N 25.13. C₁₂H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: N 25.27.

2-(4-Циклогексиламинокарбонил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-[1,2,3]-триазоло[1,5-*а***]пиридиний-3-олат (1k**). Выход 0.098 г (27%). Т. пл. 82 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 8.54 (1H, д, *J* = 5.6, CONH); 7.38 (1H, уш. с, NH); 4.96 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂); 2.98–2.70 (3H, м, CH+CH₂); 2.10–1.74 (10H, м, CH₂); 1.61–1.22 (4H, м, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 331 (55). Найдено, %: N 29.22. C₁₅H₂₁N₇O₂. Вычислено, %: N 29.59.

7,8-Диметокси-2-(4-этоксикарбонил-1Н-имидазол-5-ил)-5,10-дигидро-2Н-[1,2,3]триазоло[1,5-*b***]изохинолиний-3-олат (11). Выход 0.250 г (59%). Т. пл. 163 °С. Спектр ЯМР ¹Н, \delta, м. д. (***J***, Гц): 12.2 (1H, уш. с, NH); 7.74 (1H, с, CH_{im}); 6.95 (1H, с, ArH); 6.94 (1H, с, ArH); 5.38 (2H, с, CH₂N); 4.15 (2H, к,** *J* **= 7.2, OCH₂); 3.86 (2H, с, CH₂); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 1.12 (3H, т,** *J* **= 7.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С, \delta, м. д. (***J***, Гц): 159.19 (уш. с, С₍₃₎); 156.07 (т,** *J* **= 1.5. CO₂); 149.19 (уш. с, С₍₇₎); 148.62 (уш. с, С₍₆₎); 138.13 (д.** *J* **= 213.0, CH_{im-2}); 122.83 (уш. с. С_{(8a}); 121.27 (уш. с, С_{im-4}); 118.91 (уш. с, С_{(4a})); 113.00 (д.** *J* **= 162.0, С₍₅)); 112.53 (д.** *J* **= 170.8, С₍₈₎); 111.42 (уш. с, С_{im-5}); 110.66 (уш. с, С_{(3a})); 61.04 (т. к,** *J* **= 148.5,** *J* **= 4.3, OCH₂); 56.60 (к,** *J* **= 144.4, OCH₃); 56.61 (к,** *J* **= 144.4, OCH₃); 50.72 (т. д,** *J* **= 143.5,** *J* **= 5.5, С₍₉₎); 25.00 (т. д,** *J* **= 133.2,** *J* **= 0.8, С₍₄₎); 14.04 (к. т,** *J* **= 127.1,** *J* **= 2.7, CH₃). Массспектр,** *m/z* **(***I***, %): 384 [M–1] (25). Найдено, %: N 18.06. С₁₈H₁₉N₅O₅. Вычислено, %: N 18.17.**

7,8-Диметокси-2-(4-циклогексиламинокарбонил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5,10-дигидро-2H-[1,2,3]триазоло[1,5-b]изохинолиний-3-олат (1m). Выход 0.352 г (73%). Т. пл. 137 °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 11.21 (1H, уш. с, NH); 8.90 (1H, д, *J* = 5.6, CONH); 7.31 (1H, с, ArH); 6.99 (1H, с, ArH); 5.40 (2H, с, CH₂); 4.30 (2H, с, CH₂); 3.94 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.90–3.02 (1H, м, CH); 2.05–1.54 (8H, м, CH₂); 1.50–1.04 (2H, м, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 439 (28). Найдено, %: N 22.11. C₂₁H₂₅N₇O₄. Вычислено, %: N 22.31.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (04-03-96104-р, 04-03-96116-р).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. W. D. Ollis, S. S. Ptanforth, C. A. Ramsden, Tetrahedron, 41, 2239 (1985).
- 2. A. Taha, A. M. Kiwan, New J. Chem., 502 (2001).
- 3. S. Araki, H. Hattori, H. Yamamura, M. Kawai, J. Heterocycl. Chem., 37, 1129 (2000).
- 4. X. Ye, J. Andraos, H. Bibas, M. W. Wong, C. Wentrup, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 401 (2000).
- 5. D. Moderhack, D. Decker, B. Holtmann, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 729 (2001).
- M. Abu-El-Haj, J. McFarland, US Pat. 3933843 (1976); (http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u =%2Fnetahtml%2FPTO%2Fsearch-adv.htm&r=9&p=1&f=G&l=50&d= PTXT&S1=3933843&OS=3933843&RS=3933843).
- E. Nagano, R. Yoshida, Eur. Pat. 0116928 (1984); (http://register1.epoline.org/espacenet/regviewer?AP=84101449&CY=EP&LG=en &DB=REG).
- P. A. Abbott, R. V. Bonnert, M. V. Caffrey, P. A. Cage, A. J. Cooke, D. K. Donald, M. Furber, S. Hill, J. Withnall, *Tetrahedron*, 58, 3185 (2002).
- 9. G. Newton, A. Ramsden, Tetrahedron, 38, 2965 (1982).
- 10. M. J. Abu-el-Haj, J. W. McFarland, US Pat. 4002636; Chem. Abstr., 86, 155663 (1977).
- 11. Ю. И. Нейн, Т. А. Поспелова, В. А. Бакулев, Ю. Ю. Моржерин, *XTC*, 1107 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 940 (2005)].
- V. Bakulev, W. Dehaen, *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles*, John Wiley & Sons, Inc. USA, 2004.

Уральский государственный технический университет – УПИ, Екатеринбург 620002, Россия e-mail: morzherin@htf.ustu.ru Поступило 07.08.2006

_