

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

М.В. Чудинов, доцент, А.В. Матвеев, аспирант, Н.И. Журило, аспирант,
В.В. Простакова, студент, В.И. Швец, заведующий кафедрой
кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова
e-mail: mikle@irims.ru

Изучены пути синтеза 5-алкил(арил) замещенных производных 1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот, предложен новый эффективный способ получения таких соединений циклизацией бис-ацилированных оксаамидазонов.

Routes of synthesizing 5-alkyl(aryl) derivatives of 1[H]-1,2,4-triazole-3-carboxylic acids were studied. A novel efficient method of preparing such compounds by cyclization of bis-acylated oxalamidrazones was suggested.

Ключевые слова: 1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота, β-ациламидазон, циклизация, способ синтеза.

Key words: 1[H]-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid, β-acylamidrazone, cyclization, synthesis method.

Введение

Гетероциклическая система 1,2,4-триазола входит в состав молекул многих лекарственных препаратов, например, противовирусных (рибавирин, вирамин), противогрибковых (флуконазол), снотворных (триазолам). Для производных 1,2,4-триазола характерен широкий спектр биологической активности. Это обусловило наш интерес к изучению путей синтеза соединений данного ряда.

При всем разнообразии известных способов

построения триазольной системы количество описанных возможных путей получения 1[Н]-1,2,4-триазолов, содержащих в положении 3 карбоксильную группу (или ее аналог) и алкильную (арильную) группу в положении 5, весьма ограничено. Для 3,5-замещенных 1[Н]-1,2,4-триазолов существует несколько универсальных схем получения, в основном сводящихся к циклизации получаемых тем или иным способом β-ациламидазонов, часто без выделения промежуточных продуктов (схема 1, А–D).

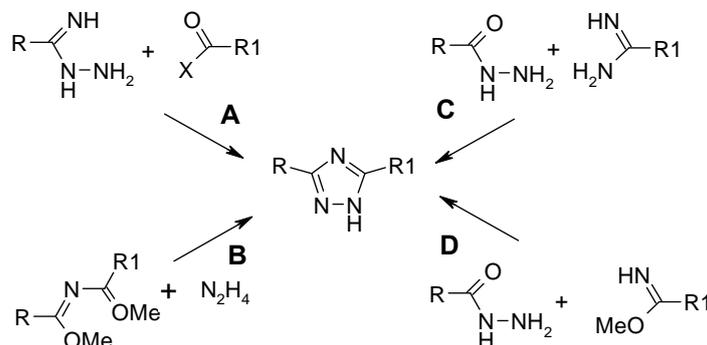


Схема 1.

Однако, если R или R₁ в схеме 1 являются карбоксильной группой, β-ациламидазон представляет собой весьма устойчивое соединение, не склонное к циклизации в мягких условиях. Кроме того, если речь идет о низкомолекулярных соединениях, получение исходных компонентов также может представлять некоторые сложности.

Ранние источники [1, 2] описывают получение 1[Н]-1,2,4-триазол-3-(5)-карбоновых кислот при окислении соответствующих алкил-1,2,4-триазолов перманганатом калия в щелочной среде. При этом выделение их из реакционной массы иногда весьма затруднительно и связано с большими потерями. К тому же, этот способ относительно эффективен только в случае монозамещенного триазола. При необ-

ходимости получения 5-замещенных производных возникает проблема селективного окисления.

Незамещенные и 5-алкил(арил)-замещенные производные 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты могут быть также получены, исходя из различных C2-компонентов, таких как гидразид оксимаковой кислоты [3], эфиры оксикарбонилформимидной [4] или оксикарбонилтиоформимидной [5] кислоты (схема 2).

Методика, основанная на реакции иминоэфира, получаемого из этилцианформата, с гидразидами соответствующих кислот и последующей термической циклизации β-ациламидазонов (путь С на схеме 2), представляется наиболее универсальной, ввиду доступности синтонов. Однако, как указывается в работе [5],

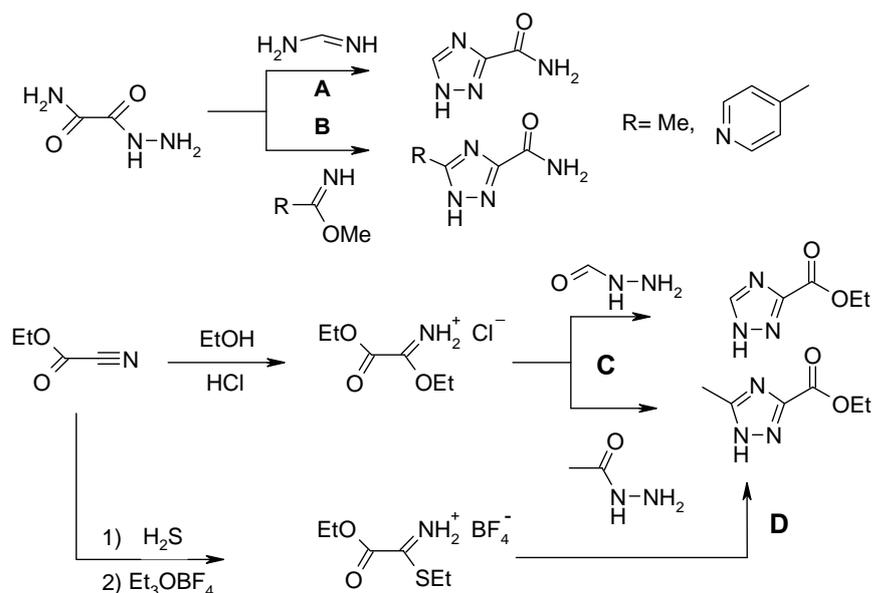


Схема 2.

наилучший выход (70-80%) достигается при циклизации β -формиламидразона (сх. 1, R = H, R₁ = COOEt); для этилового эфира 5-метил-1[H]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты температура реакции повышается со 140 до 215°C, а выход снижается до 44%. Сходным образом из гидразида цианформимидной кислоты был получен 1[H]-1,2,4-триазол-3-карбонитрил, который может быть легко превращен в другие производные 1[H]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты [6]. Однако синтез 5-замещенных карбонитрилов этим способом оказался неэффек-

тивным, даже 5-метилпроизводное было выделено только с выходом 25% [7].

Целью нашей работы стал поиск более эффективных путей получения 5-алкил(арил)-замещенных производных 1[H]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Результаты и их обсуждение

С использованием пути C, представленного на схеме 2, нами был получен ряд β -ациламидразонов **1a-g**, содержащих различные заместители (схема 3).

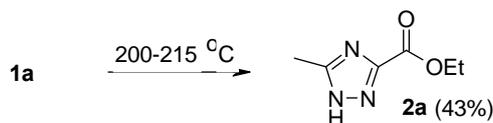
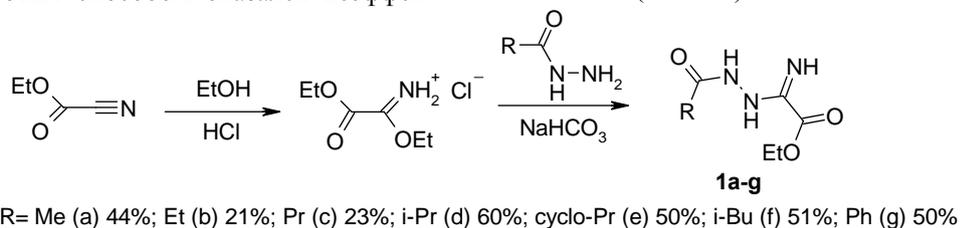


Схема 3.

Как и ожидалось, термическая циклизация оказалась относительно эффективной только для соединения **1a** (выход триазола **2a** 43%), для остальных β -ациламидразонов даже при температурах 250-300°C наблюдалась только возгонка с частичным разложением. Попытка провести циклизацию в высококипящих растворителях (ксилоле, этиленгликоле, хинолине) тоже оказалась неудачной – скорость реакции была очень низкой, меньше скорости разложения исходного соединения, целевой продукт присутствовал только в следовых количествах. Основной идентифицированный продукт реакции – этиловый эфир 5-алкил-1,2,4-оксидиазол-

3-карбоновой кислоты.

Проведя циклизацию соединения **1a** в кипящем уксусном ангидриде, нам удалось повысить выход **2a** до 70%. Однако при попытке циклизовать в этих условиях соединение **1b** мы обнаружили, что в основном продуктом реакции (85%) явился триазол **2a**, присутствовало только 15% целевого соединения **2b** (схема 4).

Это позволило нам предположить, что в данном случае происходит вторичное N-ацилирование β -ациламидразона и замыкание триазольного цикла двумя возможными путями. Судя по соотношению продуктов реакции, скорость циклизации по направлению **a** существ-

венно выше, чем по направлению **b**.

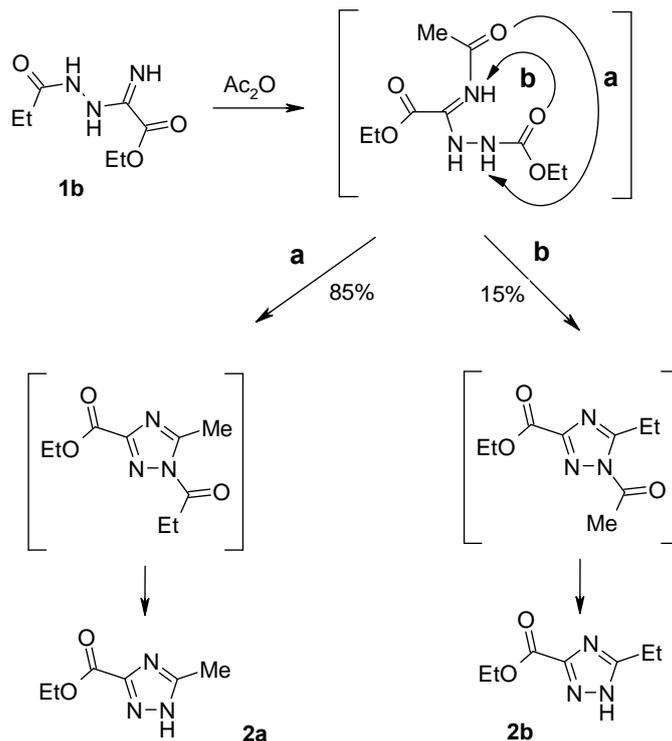


Схема 4.

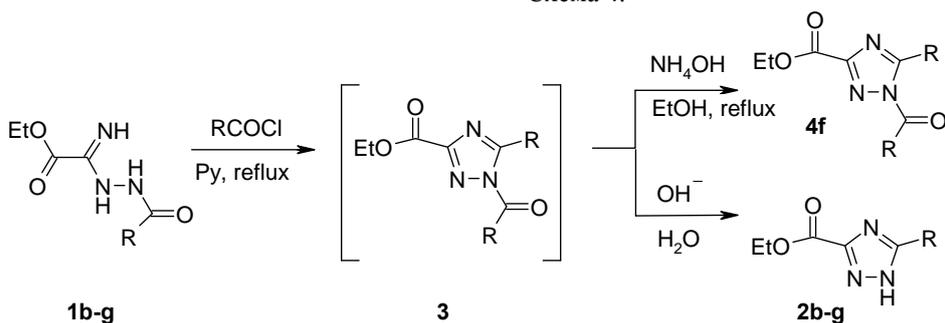


Схема 5.

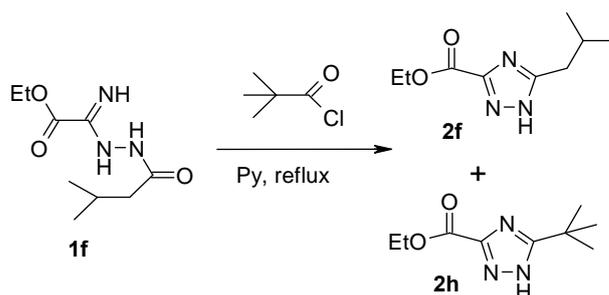


Схема 6.

Попытка получить соединения **2**, проводя N-ацилирование эфира оксикарбонилформимидной кислоты и конденсацию промежуточного N-ацилиминоэфира с гидразином (путь **B** на схеме 1) оказалась неудачной, возможно, ввиду высокой реакционной способности интермедиатов.

Мы предположили, что эффективным способом построения гетероциклической системы 1,2,4-триазола может быть реакция β -ацил-

амидразонов **1** с 1 экв. соответствующего хлорангидрида или ангидрида в избытке основания при повышенной температуре (например, в кипящем пиридине) или двухстадийный процесс – N-ацилирование β -ациламидразона с последующей термической циклизацией. Проведенные эксперименты подтвердили это предположение, циклизация β -ациламидразонов в таких условиях протекала быстро и с высокими выходами.

Проводя реакцию описанным выше образом, нам удалось в некоторых случаях выделить промежуточные продукты – N-ацилированные эфиры 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **3**. Они очень легко (обычно в процессе хроматографического разделения) гидролизировались до эфиров 5-замещенных 1[H]-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **2b-f** (выходы 75-85%). Также из неочищенного соединения **3f** в одну стадию аммонолизом в спиртовом растворе были получены амиды **4f** с выходом 90% (схема 5).

Для изучения влияния стерических факторов на направление пути циклизации мы провели дополнительный модельный эксперимент: обработали соединение **1f** 1 экв. пивалоилхлорида в кипящем пиридине, с последующим гидролизом на силикагеле (схема 6). Продуктом реакции явилась смесь соединений **2f** и **2h** в соотношении 1:2 (по данным ВЭЖХ). Это показывает, что направление циклизации по пути **a** (схема 4) является предпочтительным, и даже значительные стерические затруднения относительно мало влияют на соотношение скоростей реакций.

Таким образом, предлагаемый способ синтеза позволяет достаточно просто получать труднодоступные производные 5-алкилзамещенной 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Экспериментальная часть

В работе использовались этилцианформат, хлористый ацетил, гидразингидрат (100%), этиловые эфиры и хлорангидриды пропионовой, масляной, изомасляной, изовалериановой и циклопропанкарбоновой кислот (Sigma-Aldrich), растворители отечественного производства, очищенные по стандартным методикам.

¹H ЯМР-спектры зарегистрированы на приборе Bruker DPX-300 с рабочей частотой 300 МГц. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (δ , м.д.), константы спин-спинового расщепления – в Герцах.

Масс-спектр зарегистрирован на приборе API 150EX (Perkin-Elmer Instruments) (ионизация – электроспрей).

ВЭЖХ проводили на хроматографе Waters 740 с использованием колонки Symmetry C₁₈ (4.6×25 см), 5 мкм, при элюировании со скоростью 1 мл/мин. Детекция при 254 нм. Раствор А: H₂O, раствор В: H₂O–CH₃CN, 3:7; градиент В: 0% 4 мин, 0–15 % 12 мин.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel F₂₅₄ (Merck, Германия), для тонкослойной хроматографии – пластинки Сорбфил (отечественного производства) и Merck F₂₅₄ (Германия).

Гидразиды карбоновых кислот были получены из соответствующих этиловых эфиров и гидразингидрата по стандартной методике, гидрохлорид диэтилового эфира карбонилформимидной кислоты получен по методике [8].

Этил β -изобутирилоксаламидразон (1d). К раствору 1.13 г (0.011 моль) гидразида изомасляной кислоты в 5 мл безводного метанола добавили 2 г (0.011 моль) гидрохлорида диэтилового эфира карбонилформимидной кислоты при перемешивании и охлаждении льдом. По прохождении реакции (контроль по ТСХ, система хлороформ–метанол, 9:1), к реакционной массе прибавили раствор 1 г (0.012 моль) гидрокарбоната натрия в 10 мл воды. Метанол из реакционной массы удалили на ротаторном испарителе. Выпавшие белые кристаллы отфильтровали, осторожно промыли водой и диэтиловым эфиром и высушили на воздухе. Выход 1.2 г (60%). ¹H ЯМР-спектр (DMCO-*d*₆): 0.84-0.92 (6H, дд, $J_1 = 3.5$, $J_2 = 6.7$, CH(CH₃)₂); 1.24 (3H, дт, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.9-2.12 (2.2H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.34-2.43 (0.8H, д, $J = 7.0$, CH₂CH(CH₃)₂); 4.20 (2H, д кв, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 7.1$, OCH₂CH₃); 6.30-6.51 (2H, уш. м, NHNH); 9.54-9.86 (1H, уш. м, =NH).

Аналогично были получены: этил β -ацетилоксаламидразон (**1a**) (44% из гидразида уксусной кислоты), этил β -пропионилоксаламидразон (**1b**) (21% из гидразида пропионовой кислоты), этил β -бутирилоксаламидразон (**1c**) (23% из гидразида масляной кислоты), этил β -циклопропанкарбонилоксаламидразон (**1e**) (50% из гидразида циклопропанкарбоновой кислоты), этил β -изовалерилоксаламидразон (**1f**) (51% из гидразида изовалериановой кислоты) и этил β -бензоилоксаламидразон (**1g**) (50% из гидразида бензойной кислоты).

¹H ЯМР-спектры (DMCO-*d*₆):

1a: 1.24 (3H, м, OCH₂CH₃); 1.89 и 2.07 (1.3H и 1.6H, 2с, C(O)CH₃); 4.20 (2H, м, OCH₂CH₃); 6.39 (2H, уш. д, $J = 15.2$, NHNH); 9.76 (1H, уш. д, $J = 9.4$, =NH).

1b: 0.81-0.92 (3H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.20-1.27 (3H, м, OCH₂CH₃); 1.54 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.12 и 2.47 (1H и 1H, 2т, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₃); 4.13-4.26 (2H, м, OCH₂CH₃); 6.3-6.55 (2H, уш. м, NHNH); 9.56-9.83 (1H, уш. м, =NH).

1c: 0.87 (3H, дт, $J_1 = 7.37$; $J_2 = 4.95$, CH₂CH₂CH₃); 1.24 (3H, дт, $J_1 = 7.06$, $J_2 = 3.57$, OCH₂CH₃); 1.54 (2H, дт, $J_1 = J_2 = 7.37$, CH₂CH₂CH₃); 2.13 и 2.47 (1H и 1H, 2т, $J = 7.37$, CH₂CH₂CH₃); 4.20 (2H, д кв, $J_{\text{кв}} = 7.06$; $J_{\text{д}} = 2.88$, OCH₂CH₃); 6.37 и 6.45 (2H, 2 уш. с, NHNH); 9.74 (1H, уш. с, NH).

1e: 0.69-0.81 (4H, м, -CH₂-CH₂- с-Pr); 1.24 (3H, т, $J = 7.10$, OCH₂CH₃); 1.61 и 2.53 (0.5H и 0.5H, 2 м, -CH- с-Pr); 4.21 (2H, д, $J = 7.06$; OCH₂CH₃); 6.42 (2H, уш. д, $J = 8.0$, NHNH); 9.92 (1H, д, $J = 9.95$, =NH).

1f: 0.88 (6H, дд, $J_1 = 6.63$, $J_2 = 3.47$, -CH(CH₃)₂); 1.23 и 1.24 (3H, 2т, $J_1 = 7.06$; $J_2 = 7.10$, OCH₂CH₃); 1.96-2.10 (2.2H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.39 (0.8H, д, $J = 7.03$, -CH₂CH(CH₃)₂); 4.15-4.25 (2 H, м, OCH₂CH₃); 6.35-6.42 (2H, уш.

м, NHNH); 9.62-9.81 (1H, уш. м, =NH).

1g: 1.27 (3H, т, $J = 7.05$, OCH_2CH_3); 4.25 (2H, кв, $J = 7.05$, OCH_2CH_3); 6.76 (2H, уш. с, NHNH); 7.42-7.58 (3H, м, PhH); 7.77-7.86 (2H, м, PhH); 10.06 (1H, уш. с, =NH).

Этиловый эфир 5-изопропил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (2d). К перемешиваемой суспензии 1 г (5 ммоль) соединения **1d** в 5 мл абсолютного пиридина прибавили 0.53 г (5 ммоль) хлорангидрида изомасляной кислоты и нагрели до кипения. Кипятили 24 ч, затем растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на открытой колонке с силикагелем (18 г, элюент хлороформ). Фракции, содержащие целевой продукт, объединили, растворитель удалили в вакууме, остаток высушили в вакууме 10 мм рт. ст. в течение 3 ч. Выход 1.03 г (82%). ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): 1.33 (3H, т, $J = 7.14$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1.36 (6H, д, $J = 6.98$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.24 (1H, м, $J = 6.98$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.41 (2 H, кв, $J = 7.14$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Аналогично были получены: этиловый эфир 5-этил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**2b**) (85% из пропионилхлорида), этиловый эфир 5-циклопропил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**2e**) (75% из хлорангидрида циклопропанкарбоновой кислоты), этиловый эфир 5-фенил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**2g**) (68% из бензоилхлорида).

^1H ЯМР-спектры (CDCl_3):

2b: 1.33 (3H, т, $J = 7.64$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.35 (3H, т, $J = 7.14$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.92 (2H, кв, $J = 7.64$, CH_2CH_3); 4.42 (2H, кв, $J = 7.14$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

2e: 1.05-1.21 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ с-Pr); 1.38 (3H, т, $J = 7.12$, OCH_2CH_3); 2.13 (1H, м, $-\text{CH}-$ с-Pr); 4.45 (2H, д, $J = 7.12$; OCH_2CH_3).

2g: 1.31 (3H, т, $J = 7.14$, OCH_2CH_3); 4.40 (2H, кв, $J = 7.17$, OCH_2CH_3); 7.35-7.44 (3H, м, PhH);

8.03 (2H, м, PhH).

Этиловый эфир 5-метил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (2a). 0.87 г (5 ммоль) β -ацетилксаламидазона (**1a**) кипятили при перемешивании в 5 мл уксусного ангидрида 8 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток суспендировали в 1 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, отфильтровали, промыли водой (1 мл), высушили на воздухе. Выход 0.54 г (70%). ^1H ЯМР-спектр (ацетон- d_6): 1.33 (3H, т, $J = 7.12$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.45 (3H, с, 5- CH_3); 4.33 (2 H, кв, $J = 7.12$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Амид 5-изобутил-1[Н]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (4f). К перемешиваемой суспензии 1.1 г (5 ммоль) соединения **1f** в 5 мл абс. пиридина прибавили 0.60 г (5 ммоль) хлорангидрида изовалериановой кислоты и нагревали до кипения. Кипятили 24 ч, затем растворитель удалили в вакууме, остаток растворяли в этиловом спирте (5 мл), прибавляли 1 мл 30% водного аммиака, нагревали до кипения. Кипятили 72 ч, через каждые 12 ч прибавляя 0.25 мл 30% водного аммиака, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и диэтиловым эфиром, высушивали на воздухе. Выход 0.76 г (90%). ^1H ЯМР-спектр ($\text{DMCO}-d_6$): 0.88 (6H, уш. д, $J = 6.88$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.88-2.07 (2.4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.56 (0.6H, уш.д, $J = 6.88$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7.38-7.77 (0.5H, уш. м, CONH_2); 9.61 (0.6H, с, 1-NH). Молекулярный ион m/z : 169.6.

Данная научно-исследовательская работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы и при финансовой поддержке фонда РФФИ (грант № 10-04-01020-а).

ЛИТЕРАТУРА:

- Potts K.T. The chemistry of 1,2,4-triazoles // Chem. Rev. 1961. V. 2. P. 113–124.
- Верещагина Т.Н., Лопырев В.А. Синтез и превращения карбоновых кислот ряда 1,2,4-триазола. III. Получение и свойства 3-метил-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты // Химия гетероцикл. соединений. 1970. № 12. С. 1695–1696.
- Чудинов М.В., Константинова И.Д., Рыжова О.И., Есипов Р.С., Юркевич А.М., Швец В.И., Мирошников А.И. Новый эффективный способ синтеза 5-замещенных производных 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов и рибавирина // Хим.-фарм. журн. 2005. № 4. С. 43–46.
- Vemishetti P., Leiby R.W., Abushanab E., Panzica R.P. A practical synthesis of ethyl 1,2,4-triazole-3-carboxylate and its use in the formation of chiral 1',2'-*seco*-nucleosides of ribavirin // J. Het. Chem. 1988. V. 25. P. 651–654.
- Oliver J.E., Sonnet P.E. Improved routes to methyl 4-methylimidazole-2-carboxylate and methyl 5-methyl-1,2,4-triazole-3-carboxylate // J. Org. Chem. 1973. V. 38. P. 1437–1438.
- Witkowski J.T., Robins R.K. 1,2,4-Triazole-3-carboxamides as antiviral agents: пат. 3976545 США. № 05/6117432; заявл. 29.09.1975; выдан 24.08.1976.
- Matsuda K., Morin L. Preparation and reactions of 1-cyanoformimidic acid hydrazide // J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 3783–3787.
- McKillop A., Chattopadhyay S.K., Henderson A., Avendano C. Applications of ethyl carboethoxyformimidate to heterocyclic synthesis: Preparation of condensed pyrazinones and 1,4-oxazinones // Synthesis. 1997. № 3. P. 301–304.