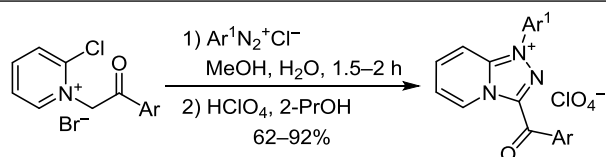


О циклизации илидов *N*-фенацил-2-хлорпиридиния под действием солей арилдиазония

Максим А. Топчий¹, Евгений В. Бабаев^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия
e-mail: babaev@org.chem.msu.ru

Поступило 26.06.2016
Принято после доработки 11.08.2016



Впервые исследована реакция *N*-фенацил-2-хлорпиридиниевых солей с солями диазония в присутствии оснований. Доказано, что эта реакция приводит к образованию солей [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиния. Показано, что замена пиридинового фрагмента на тиазольный приводит к аналогичной циклизации.

Ключевые слова: соли диазония, соль триазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол-4-ия, соли [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиния, соли *N*-фенацил-2-хлорпиридиния, циклизация.

Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (**I**), являясь частью структур молекул антитромбоцитарных, антибактериальных, антибиотических, а также антинейродегенеративных средств, имеет важное значение в фармацевтической химии.¹ Существуют несколько путей построения этой системы, представленных на рис. 1.

Наиболее распространен путь А, который представляет собой циклизацию подходящих α -пиридилгидразидов или -гидразонов.² Другой путь В – циклизация 1,2,4-триазолов при реакции с непредельными галогенкетонами с последующим действием основания.³ Для синтеза солей триазоло[4,3-*a*]пиридиния используют алкилирование свободных оснований.⁴ Известен еще один способ получения этих солей, основанный на взаимодействии пиридинов с нитриллиминами (путь С).⁵ В настоящей работе речь пойдет о новом способе получения солей триазоло[4,3-*a*]пиридиния, основанном

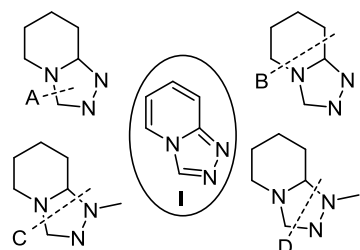


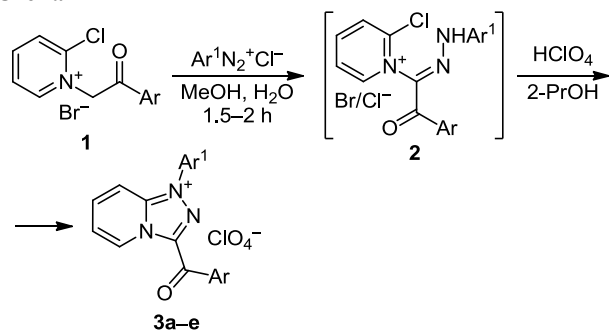
Рисунок 1. Пути построения системы [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина.

на реакции солей *N*-алкилпиридиния с солями диазония (путь D).

Длительный интерес к химии пиридиновых *N*-илидов, содержащих в положении 2 уходящую группу, например галоген,^{6,7} побудил нас изучить их реакционную способность по отношению к солям диазония. В работах, представленных в литературе,⁸ илиды пиридиния (не содержащие активного галогена) генерировали с помощью оснований в водной среде. Этот метод был для нас не приемлем, так как подобная обработка 2-хлорпиридиниевых солей **1** могла привести к образованию *N*-фенацилпиридин-2-онов. Между тем попытка провести реакцию илидов из солей **1** в безводных условиях (Et_3N , CH_2Cl_2) с солями арилдиазония показала, что процесс протекает крайне экзотермично, причем с выделением азота.

Тогда мы решили воспроизвести литературные условия азосочетания⁹ – использовать водные растворы, а в качестве основания использовать ацетат натрия. Оказалось, что в этом случае реакция протекает без выделения N_2 с образованием индивидуального кристаллического соединения. Первоначально мы полагали, что в ходе реакции солей **1** может образоваться аддукт пиридинового илида и соли диазония, существующий в форме гидразона **2** (схема 1). Между тем спектр ЯМР ¹H полученного продукта **3a** (табл. 1) содержал "слишком" слабый дублет при 9.63 м. д. (в моноциклических солях пиридиния химические сдвиги ароматических протонов не превышают 7.5 м. д.) и не содержал

Схема 1

Таблица 1. Выходы и характеристики триазоло[4,3-*a*]пиридиниевых солей **3a–e**

Соединение	Ar	Ar ¹	Выход, %	Спектр ЯМР ¹ H, δ (H-5), м. д.
3a	4-ClC ₆ H ₄	Ph	63	9.63
3b	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	92	9.62
3c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	62	9.68
3d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-AcC ₆ H ₄	86	9.68
3e	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	70	9.63

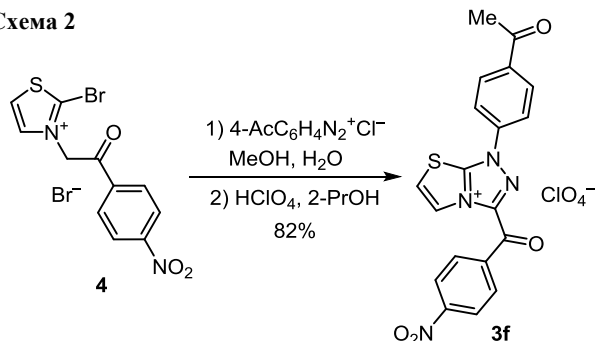
сигналов группы NH. Регистрация масс-спектра соединения **3a** показала, что масса молекулярного иона на 36 единиц массового числа (масса молекулы HCl) меньше массы соответствующего гидразона **2**.

Таким образом, аддукт **2** в ходе реакции циклизуется с потерей молекулы HCl, а структура образующихся продуктов соответствует солям [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиния **3a–e** (табл. 1). В этом случае становится понятным появление слабополюного дублета, отнесенного к протону H-5, из-за *перу*-влияния магнитно-анизотропной ароильной группы. Полученные соли были переведены в перхлораты, данные элементного анализа которых полностью подтвердили их предполагаемый состав. Структура полученных перхлоратов была также подтверждена данными спектров ЯМР ¹³C.

Мы решили проверить, вступают ли в эту реакцию 2-бром-*N*-фенацилтриазолиевые соли. Оказалось, что аналогичная реакция соли **4** протекает с выходом 82% с образованием соли [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиния **3f**, спектры ЯМР ¹H и ¹³C которой не противоречили предложенной бициклической структуре (схема 2).

Таким образом, соли *N*-фенацил-2-хлорпиридиния реагируют с солями диазония с замыканием триазо-

Схема 2



лиевого цикла; соль триазолия ведет себя аналогично. Во всех случаях реакция, по-видимому, начинается с атаки соли диазония по группе CH₂ пиридиниевой соли с последующей циклизацией образующегося гидразона с вытеснением атома α-галогена.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker AM 400 (360 и 90 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (стандарт TMC). Масс-спектр зарегистрирован на приборе Kratos MS-30 с прямым вводом образца при 150–250 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе varioMULTcube. Температуры плавления определены на аппарате Electrothermal IA910. Очистка и абсолютирование растворителей проведены стандартным образом. Соли 2-хлор-*N*-фенацилпиридиния **1**⁷ и арилдиазония⁹ получены по описанным методам.

Перхлораты 1-арил-3-ароил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-1-ия **3a–e** (общая методика). Для получения арилдиазониевой соли в трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой, термометром и охлаждающей баней, помещают раствор 2 ммоль соответствующего анилина в смеси 10 мл воды и 2 мл концентрированной HCl. Раствор охлаждают до –5 °С и при перемешивании добавляют раствор 0.138 г (2 ммоль) NaNO₂ в 10 мл воды. Температуру реакционной смеси поддерживают в интервале –5–0 °С. Потом смесь выдерживают 15 мин при 5 °С. Соответствующую *N*-фенацил-2-хлорпиридиниевую соль **1** (2 ммоль) растворяют в 20–40 мл смеси MeOH–H₂O, 1:1, а затем добавляют полученный ранее раствор арилдиазониевой соли и избыток насыщенного водного раствора MeCO₂Na. Смесь перемешивают в течение 1.5–2.0 ч, затем полученный осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Полученную соль переосаждают в виде перхлората. Для этого осадок растворяют в смеси 10 мл изопропанола и 10 мл HClO₄, полученный раствор при интенсивном перемешивании выливают в 50 мл диэтилового эфира (*Осторожно! Экзотермическая реакция!*). Осадок отфильтровывают, промывают эфиром (2 × 10 мл) и высушивают.

Перхлорат 1-фенил-3-(4-хлорбензоил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-1-ия (3a**)**. Выход 1.12 г (63%), т. пл. 244–245 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.63 (1H, д, *J* = 7.1, H-5); 8.48–8.50 (2H, м, H Ar); 8.33–8.36 (2H, м, H Ar); 7.96–7.98 (1H, м, H Ar); 7.92–7.94 (2H, м, H Ar); 7.75–7.77 (5H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.8; 143.1; 141.0; 140.4; 140.0; 134.4; 133.0; 132.6; 131.3; 130.5; 129.6; 129.3; 124.9; 121.2; 111.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 334 [M⁺] (21), 194 (100), 139 (77). Найдено, %: C 52.34; H 3.18; N 9.48. C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₅. Вычислено, %: C 52.55; H 3.02; N 9.68.

Перхлорат 1-(4-бромфенил)-3-(4-хлорбензоил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-1-ия (3b**)**. Выход 0.92 г (92%), т. пл. 285–286 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.62 (1H, д, *J* = 7.1, H-5); 8.50–8.52 (2H, м, H Ar); 8.32–8.34 (2H, м, H Ar); 7.98–8.00 (3H, м, H Ar); 7.88–7.90 (2H, м, H Ar); 7.77–7.79 (2H, м, H Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 179.7; 143.2; 141.1; 140.4; 140.1; 133.6; 133.4; 132.9; 132.6; 129.7; 129.3; 127.0; 124.5; 121.2; 111.5. Найдено, %: С 44.23; Н 2.44; N 7.98. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.47; Н 2.36; N 8.19.

Перхлорат 1-(4-метилфенил)-3-(4-нитробензил)-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридиния (3с). Выход 0.75 г (62%), т. пл. 300–302 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.68 (1H, д, $J = 6.9$, H-5); 8.48–8.50 (6H, м, H Ar); 7.99–8.01 (1H, м, H Ar); 7.82–7.84 (2H, м, H Ar); 7.58–7.60 (2H, м, H Ar); 2.48 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 180.4; 151.3; 143.6; 141.9; 141.6; 140.4; 139.5; 132.6; 132.4; 131.3; 130.1; 125.1; 124.5; 121.9; 112.1; 21.3. Найдено, %: С 52.50; Н 3.34; N 12.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 52.36; Н 3.30; N 12.21.

Перхлорат 1-(4-ацетилфенил)-3-(4-нитробензил)-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридиния (3d). Выход 0.85 г (86%), т. пл. 310–312 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.68 (1H, д, $J = 6.9$, H-5); 8.64 (1H, д, $J = 9.3$, H Ar); 8.56–8.58 (1H, м, H Ar); 8.53–8.55 (2H, м, H Ar); 8.49–8.51 (2H, м, H Ar); 8.29–8.31 (2H, м, H Ar); 8.12–8.14 (2H, м, H Ar); 8.03–8.05 (1H, м, H Ar); 2.70 (3H, с, CH_3CO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 197.6; 180.2; 151.3; 143.6; 142.1; 140.8; 139.4; 138.8; 138.1; 132.7; 130.7; 130.3; 125.4; 124.5; 122.1; 112.3; 27.6. Найдено, %: С 51.43; Н 3.17; N 11.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 51.81; Н 3.11; N 11.51.

Перхлорат 1-(4-бромфенил)-3-(4-метилбензил)-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридиния (3е). Выход 0.94 г (70%), т. пл. 236–238 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.63 (1H, д, $J = 6.9$, H-5); 8.47–8.49 (2H, м, H Ar); 8.20–8.22 (2H, м, H Ar); 7.99–8.01 (2H, м, H Ar); 7.95–7.97 (1H, м, H Ar); 7.87–7.89 (2H, м, H Ar); 2.46 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 180.7; 147.0; 143.7; 141.5; 140.7; 134.1; 133.9; 132.2; 131.5; 130.2; 127.5; 124.9; 121.5 (2C); 111.9; 22.0. Найдено, %: С 48.70; Н 2.93; N 8.78. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 48.75; Н 3.07; N 8.53.

Перхлорат 1-(4-ацетилфенил)-3-(4-нитробензил)-1H-[1,3]триазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-4-ия (3f) получают аналогичным способом из бромида 2-бром-*N*-(4-нитрофенацил)триазолия (4) и хлорида 4-ацетилфенил-диазония. Выход 0.33 г (82%), т. пл. 285–287 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.84 (1H, д, $J = 4.0$, H-5(6)); 8.50–8.70 (4H, м, H Ar); 8.23 (1H, д, $J = 4.0$, H-6(5)); 7.84–8.03 (2H, м, H Ar); 7.58–7.60 (2H, м, H Ar); 2.46 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 178.5; 155.5; 151.4; 141.9; 141.4; 138.5; 132.9; 132.5; 131.6; 131.5; 127.3; 124.7; 122.0; 120.8; 21.3. Найдено, %: С 46.02; Н 2.71; N 11.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 46.30; Н 2.66; N 11.37.

Список литературы

- (a) Yoshimura, Y.; Tomimatsu, K.; Nishimura, T.; Miyake, A.; Hashimoto, N. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 721. (b) Sadana, A. K.; Mirza, Y.; Aneja, K. R.; Prakash, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 533. (c) Иващенко, А. А.; Савчук, Н. Ф.; Ткаченко, С. Е. RU Patent 2534804. (d) Lawson, E. C.; Hoekstra, W. J.; Addo, M. F.; Andrade-Gordon, P.; Damiano, B. P.; Kauffman, J. A.; Mitchell, J. A.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2619.
- (a) Schmidt, M. A.; Qian, X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5721. (b) Reichelt, A.; Falsey, J. R.; Rzasa, R. M.; Thiel, O. R.; Achmatowicz, M. M.; Larsen, R. D.; Zhang, D. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 792. (c) Nakka, M.; Tadikonda, R.; Rayavarapu, S.; Sarakula, P.; Vidavalur, S. *Synthesis* **2015**, 517. (d) Shawali, A. S. *ARKIVOC* **2010**, (i), 33.
- (a) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 742. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 919.] (b) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 1436. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1725.] (c) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Shelepyuk, A. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 343. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 364.]
- Paudler W. W.; Brumbaugh, R. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 29.
- (a) Fathi, T.; Dinh An, N.; Schmitt, G.; Vebrel, J.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*(2), 145. (b) Gunic, E.; Tabakovic, I. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5081. (c) Schantl, J. G.; Hebeisen, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*(2), 395. (d) Grubert, L.; Jugelt, W.; Bres, H. J.; Köppel, H.; Strietzel, U.; Dombrowski, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 885.
- Babaev, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 666. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 666.]
- Бабаев, Е. В. Дис. докт. хим. наук; Москва, 2007.
- Kröhnke, F. *Ber.* **1935**, *68*, 1177.
- Венткатараман, К. *Химия синтетических красителей*; ГНТИ хим. лит.-ры: Ленинград, 1956, т. 1, с. 250.