

УДК 547.873, 547.772.1

УДОБНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОИЗВОДНЫМ АНТИПИРИНА С ОСТАТКАМИ 1,2,4-ТРИАЗИНОВ И ПИРИДИНОВ

© 2019 г. И. С. Ковалев^a, М. И. Савчук^a, Д. С. Копчук^{a, b}, Г. В. Зырянов^{a, b, *},
Т. А. Поспелова^a, В. Л. Русинов^{a, b}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГБОУ ВО «Уральский Федеральный Университет», 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20

Поступила в редакцию 22 апреля 2019 г.

После доработки 25 апреля 2019 г.

Принята к публикации 25 апреля 2019 г.

Предложен эффективный синтетический подход к производным антипирина, включающим фрагменты 1,2,4-триазина или пиридина, в результате последовательного использования реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов и реакции аза-Дильса-Альдера с участием 2,5-норборнадиена в качестве диенофила.

Ключевые слова: антипирин, нуклеофильное замещение водорода, реакция аза-Дильса-Альдера, 1,2,4-триазины, автоклав.

DOI: 10.1134/S051474921906017X

Производные антипирина (международное название *Phenazone*) представляют интерес благодаря биологической активности различных видов, а именно болеутоляющей [1], противовоспалительной [2], антипаразитарной [3], антибактериальной [4] и антираковой [5], в частности, в отношении рака молочной железы [6], цитотоксической [7], антиоксидантной [8].

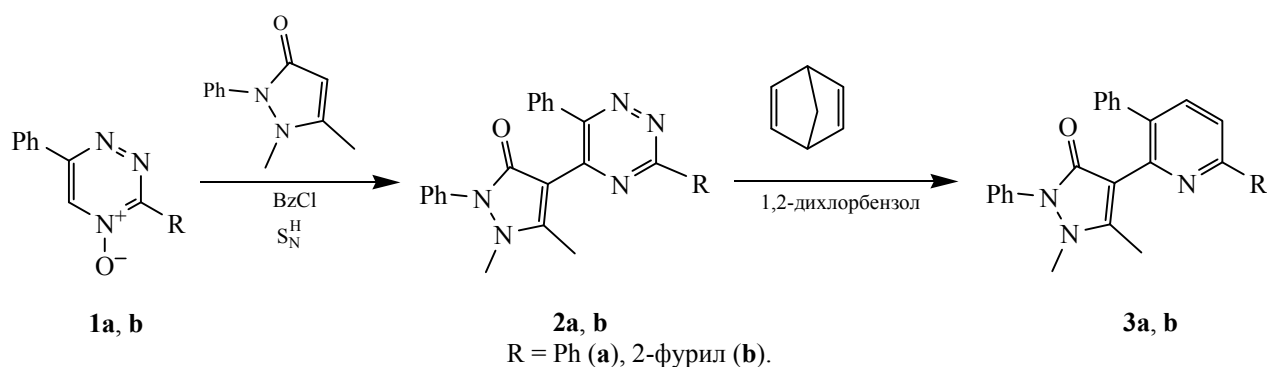
С точки зрения описанных выше применений, достаточно часто были изучены производные антипирина, имеющие в положении C⁴ гетероциклические фрагменты. С целью синтеза таких соединений чаще всего используются различные методы гетероциклизации на основе ряда функциональных групп в данном положении антипирина (например, в работах [9, 10, 11]). Также применяются металл-катализируемые реакции кросс-сочетания, например, Pd- [12] или Co-катализируемые [13]. Отдельного обсуждения заслуживают примеры получения производных

антипирина в результате использования реакций нуклеофильного замещения водорода. В частности, такие процессы были успешно реализованы с участием пиразин-*N*-оксидов [14], хинолин- и изохинолин-*N*-оксидов [15], изохинолина [16, 17], акридина [18], пирилия перхлората [19].

В настоящей статье мы предлагаем удобный синтетический подход к производным антипирина путем прямой модификации 1,2,4-триазинов с последующим получением производных пиридина. В этом аспекте необходимо отметить, что, в частности, соединения ряда 1,2,4-триазинов также представляют существенный интерес с точки зрения биологической активности [20].

Производные 1,2,4-триазинов были получены в результате дезоксигенативного нуклеофильного замещения водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов **1** (схема 1). Данные реакции с участием C–H-активных соединений и ранее были использованы для прямой функционализации 1,2,4-триазино-

Схема 1.



вого ядра [21, 22]. Традиционно, превращение по дезоксигенативному пути протекает в присутствии ацилирующих агентов, например, бензоилхлорида, при этом, как и в ранее описанных случаях [15–19], не потребовалось использования основания для активации антипирина. Структура продуктов **2** была доказана на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, спектры ЯМР ^1H содержат сигналы протонов заместителей 1,2,4-триазина в положениях C^3 и C^6 , а также фрагмента антипирина (в частности, сигналы протонов двух метильных групп).

Производные антипирина **3**, содержащие фрагмент функционализированного пиридина, были получены в результате дальнейшей реакции продуктов нуклеофильного замещения водорода **2** с 2,5-норборнадиеном в качестве диенофила. Подобные процессы традиционно использовались, как эффективный синтетический подход к разнообразным производным пиридинов [23, 24, 25], в особенности путем последовательного сочетания реакций $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}/\text{S}_\text{N}^{\text{ipso}}$ и аза-Дильса-Альдера, при этом номенклатура получаемых продуктов может быть расширена еще значительно [26, 27, 28].

Трансформация триазинового цикла в данном случае была реализована в условиях повышенных температуры и давления (в автоклаве), что было успешно реализовано ранее в ряде случаев [29, 30], в частности, при наличии в положении C^5 1,2,4-триазина электронодонорных заместителей, таких как остатки алифатических спиртов или аминов [31]. Структура продуктов **3** была доказана на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ^1H необходимо отметить появление сигналов протонов нового пиридинового цикла в

виде двух дублетов при сильнопольном смещении сигналов остальных функциональных групп.

Таким образом, нами предложен эффективный синтетический подход к производным антипирина, включающим фрагменты 1,2,4-триазина или пиридина, в результате последовательного использования реакций нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^{\text{H}}$) в ряду 1,2,4-триазинов и реакций аза-Дильса-Альдера с участием 2,5-норборнадиена в качестве диенофила.

Общая методика синтеза триазинов 2. Соответствующий 1,2,4-триазин-4-оксид **1** (1 ммоль) и антипирин (0.21 г, 1.1 ммоль) растворяют в ДМФА (15 мл), добавляют бензоилхлорид (0.23 мл, 2 ммоль) и нагревают полученную смесь в течение 30 мин при 100°C . Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают водным раствором аммиака, затем добавляют изопропанол (15 мл), нагревают полученную смесь до кипения, а затем охлаждают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат.

4-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-он (2a). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.61 с (3H, Me), 3.36 с (3H, Me), 7.22 м (2H, Ph), 7.35 м (1H, Ph), 7.40–7.51 м (5H, Ph), 7.60 м (3H, Ph), 7.81 м (2H, Ph), 8.54 м (2H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420.18 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 74.33; H 4.94; N 16.82. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 74.45; H 5.05; N 16.69. $M + \text{H}$ 420.18.

1,5-Диметил-2-фенил-4-(6-фенил-3-(2-фурил)-1,2,4-триазин-5-ил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2b). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 с (3H, Me), 3.35 с (3H, Me), 6.75 м (1H, фурил), 7.20 м (2H, Ph), 7.35 м (1H, Ph), 7.39–7.52 м (6H, Ph, фурил), 7.77 м

(2H, Ph), 7.95 м (1H, фурил). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 410.16 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 70.27; Н 4.53; N 17.23. C₂₄H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 70.40; Н 4.68; N 17.10. $M + H$ 410.16.

Метод синтеза 2,2'-бипиридинов 3. Соответствующий 1,2,4-триазин **2** (0.5 ммоль) был суспендирован в 1,2-дихлорбензоле (20 мл), а затем был добавлен 2,5-норборнадиен (4 ммоль). Полученная смесь перемешивалась в автоклаве в атмосфере аргона при 215°C в течение 20 ч. Растворитель был удален при пониженном давлении, образовавшийся продукт был очищен методом флэш-хроматографии (силикагель, хлористый метилен в качестве элюента).

4-(3,6-Дифенилпиридин-2-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-он (3a). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.04 с (3H, Me), 3.08 с (3H, Me), 7.26 м (2H, Ph), 7.29–7.36 м (2H, Ph), 7.38 м (4H, Ph), 7.44–7.56 м (5H, Ph), 7.81 м (2H, Ph), 7.92 д [1H, *J* 8.0 Гц, H-5 (пиридин)], 8.02 д [1H, *J* 8.0 Гц, H-4 (пиридин)], 8.15 м (2H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418.19 [$M + H$]⁺ (100). Найдено, %: С 80.42; Н 5.63; N 10.19. C₂₈H₂₃N₃O. Вычислено, %: С 80.55; Н 5.55; N 10.06. $M + H$ 418.19.

1,5-Диметил-2-фенил-4-(3-фенил-6-(2-фурил)-пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3(2H)-он (3b). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.00 с (3H, Me), 3.07 с (3H, Me), 6.70 м (1H, фурил), 7.16 м (1H, фурил), 7.26 м (2H, Ph), 7.28–7.40 м (6H, Ph, фурил), 7.45–7.53 м (2H, Ph), 7.79 д [1H, H-5 (пиридин), *J* 8.0 Гц], 7.90 д [1H, H-4 (пиридин), *J* 8.0 Гц]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408.17 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 76.52; Н 5.02; N 10.18. C₂₆H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 76.64; Н 5.19; N 10.31. $M + H$ 408.17.

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe₄. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. 1,2,4-Триазин-4-оксиды **1** были получены по описанной методике [32].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 18-73-10119).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brune K. *Acute Pain*. **1997**, *1*, 33. doi 10.1016/S1366-0071(97)80033-2
2. Baytas S., Inceler N., Mavaneh., Uludag M.O., Abacioglu N., Gokce M. *Turk. J. Chem.* **2012**, *734*. doi:10.3906/kim-1111-29
3. Mohanram I., Meshram J. *Int. Sch. Res. Notices*. **2014**, Article ID 639392. doi 10.1155/2014/639392
4. Bondock S., Rabie R., Etman H.A., Fadda A.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2122. doi 10.1016/j.ejmech.2007.12.009
5. Al-Rawi M.S., Hassan H.A., Hassan D.F. *Iraq. Nat. J. Chem.* **2017**, *17*, 140.
6. Ghorab M.M., El-Gazzar M.G., Alsaid M.S. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 7539. doi 10.3390/ijms15057539
7. Alam M.S., Lee D.-U., Bari Md.L. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2014**, *57*, 613. doi 10.1007/s13765-014-4201-2
8. Schneider I., Elstner E.F. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48c*, 542.
9. Al-Matar H.M., Khalil K.D., Al-Kanderi M.F., Elnagdi M.H. *Molecules*. **2012**, *17*, 897. doi 10.3390/molecules17010897
10. Klosa J. *Arch. Pharm.* **1955**, *288*, 217. doi 10.1002/ardp.19552880503
11. Arcadi A., Di Giuseppe S., Marinelli F., Rossi E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 443. doi 10.1002/1615-4169(200107)343:5<443::AID-ADSC443>3.0.CO;2-#
12. Gong H., Yang Y., Wang Z., Kuang C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2033. doi 10.3762/bjoc.9.240
13. Adak L., Yoshikai N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7563. doi 10.1021/jo201174r
14. Русинов В.Л., Ковалев И.С., Кожевников Д.Н., Устинова М.М., Чупахин О.Н., Покровский А.Г., Иличева Т.Н., Беланов Е.Ф., Бормотов Н.И., Серова О.А., Волков Г.Н. *ХФЖ*. **2005**, *39*, 12. Rusinov V.L., Kovalev I.S., Kozhevnikov D.N., Ustinova M.M., Chupakhin O.N., Pokrovskii A.G., Ilicheva T.N., Belanov E.F., Bormotov N.I., Serova O.A., Volkov G.N. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 630. doi 10.1007/s11094-006-0034-6
15. Hamana M., Noda H. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1380. doi 10.1248/cpb.15.1380
16. Шейнкман А.К., Ступникова Т.В., Жеребченко В.И., Клюев Н.А. *ХТС*. **1977**, 1394. [Sheinkman A.K.,

- Stupnikova T.V., Zhrebchenko V.I., Klyuev N.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, *13*, 1118.] doi 10.1007/BF00480150
17. Шейнкман А.К., Дейкало А.А., Ступникова Т.В., Баранов С.Н. *ХТС.* **1972**, 284. [Sheinkman A.K., Deikalo A.A., Stupnikova T.V., Baranov S.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1972**, *8*, 260.] doi 10.1007/BF00472375
 18. Ishihara Y., Ito T., Saito H., Takano J. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 963. doi 10.1002/jhet.5570420533
 19. Жданов Ю.А., Звездина Е.А., Стаценко С.М., Максимова А.Н. *ХТС.* **1987**, 182. [Zhdanov Yu.A., Zvezdina E.A., Statsenko S.M., Maksimova A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 149.] doi 10.1007/BF00663851
 20. Kumar R., Sirohi T.S., Singh H., Yadav R., Roy R.K., Chaudhary A., Pandeya S.N. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 168. doi 10.2174/1389557514666140131111837
 21. Кожевников Д.Н., Ковалёв И.С., Прохоров А.М., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Изв. АН, сер. хим.* **2003**, *52*, 1504. [Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull., In. Ed.* **2003**, *52*, 1588.] doi 10.1023/A:1025601311393
 22. Кожевников Д.Н., Ковалев И.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ХТС.* **2001**, 1239. [Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1136.] doi 10.1023/A:1013287918408
 23. Кожевников Д.Н., Прохоров А.М. *ХТС.* **2012**, 1237. [Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153.] doi 10.1007/s10593-012-1117-9
 24. Pabst G.R., Pfüller O.C., Sauer J. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8045. doi 10.1016/S0040-4020(99)00422-6
 25. Rykowski A., Branowska D., Kielak J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3657. doi 10.1016/S0040-4039(00)00436-6
 26. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M., Ustinova M.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. Koenig B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 869. doi 10.1016/j.tetlet.2005.12.006
 27. Kovalev I.S., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 117. doi 10.1016/j.mencom.2014.03.018
 28. Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Khasanov A.F., Taniya O.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 4141. doi 10.1002/slct.201800220
 29. Kumar N.S., Shafikov M.Z., Whitwood A.C., Donnio B., Karadakov P.B., Kozhevnikov V.N., Bruce D.W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8215. doi 10.1002/chem.201505072
 30. Краюшкин М.М., Седишев И.П., Яроненко В.Н., Заварзин И.В., Котовская С.К., Кожевников Д.Н., Чарушин В.Н. *ЖОХ.* **2008**, *44*, 411. [Krayushkin M.M., Sedishev I.P., Yarovenko V.N., Zavarzin I.V., Kotovskaya S.K., Kozhevnikov D.N., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 407.] doi 10.1134/S1070428008030160
 31. Савчук М.И., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Копчук Д.С., Носова Э.В., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 1728. [Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Kopchuk D.S., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2213.] doi 10.1134/S1070363218100316
 32. Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Сидоров Е.О., Клюев Н.А. *ЖОХ.* **1998**, *34*, 423. [Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Sidorov E.O., Klyuev N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 393.]

Convenient Synthetic Approach to the Antipyrine Derivatives with 1,2,4-Triazines and Pyridine Moieties

© 2019 г. I. S. Kovalev^a, M. I. Savchuk^a, D. S. Kopchuk^{a, b}, G. V. Zyryanov^{a, b, *},
T. A. Pospelova^a, V. L. Rusinov^{a, b}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya 22/20

Received April 22, 2018; revised April 25, 2019; accepted April 25, 2019

An effective synthetic approach to an antipyrine derivative with fragments of 1,2,4-triazine and pyridine as a result of the sequential use of nucleophilic hydrogen evolution (S_N^H) in the 1,2,4-triazine-4-oxides and aza-Diels-Alder reactions with the 2,5-norbornadiene as dienophile is proposed.

Keywords: antipyrin, nucleophilic substitution of hydrogen, aza-Diels-Alder reaction, 1,2,4-triazines, autoclave