

УДК 547.791.6

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-2-АРИЛ-2Н-[1,2,3]ТРИАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ.

В. Горішній¹, Д. Фролов², В. Матійчук²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна;

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: matichyk@mail.lviv.ua

Взаємодією арилазомалонодинітрилів з вторинними циклічними амінами отримано ряд нових похідних 3-аміно-2-арилазоакрилонітрилу. Показано, що вони циклізуються при дії купрум(II) ацетату з утворенням 5-аміно-2-арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбонітрилів, гідролізом яких отримано цільові 2-арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбонові кислоти.

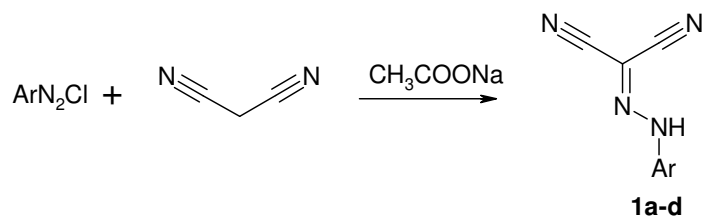
Ключові слова: 1,2,3-триазол, азосполучення, малонодинітрил, гетероциклізація

За останні десятиріччя похідні 1,2,3-триазолу стали одними з найпривабливіших об'єктів дослідження в хімії гетероциклічних сполук [1–4]. Вони володіють антимікробною, протівірусною, антипроліферуючою та багатьма іншими видами біологічної активності [3, 4]. Похідні 1,2,3-триазолу використовують як інсектициди, фунгіциди, регулятори росту рослин [5].

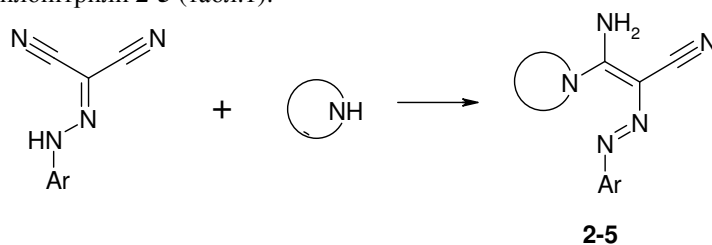
Великі можливості для отримання широкого спектра речовин з потенційною біологічною активністю пов'язані з використанням методів комбінаторної хімії. Доступність комбінаторних бібліотек органічних сполук визначають наявністю простих та ефективних методів синтезу будівельних блоків, які містять функціональну групу з високою реакційною здатністю. До таких, безумовно, належить карбоксильна група. Зважаючи на це, пошук нових підходів до синтезу карбонітрилів, насамперед гетероциклічних, є актуальним завданням сьогодення.

Цю працю присвячено синтезу заміщених 5-аміно-2-арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбонових кислот. В літературі [6] описано отримання тільки одного представника цього класу сполук, що не дає змоги визначити межі та область застосування запропонованого авторами підходу до синтезу вищезгаданого класу сполук.

Вихідними реагентами слугували арилазомалонодинітрили **1a-d**, які отримували з відповідних ароматичних діазонієвих солей методикою, описаною в [7].

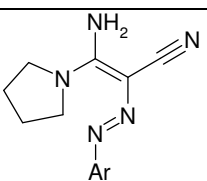
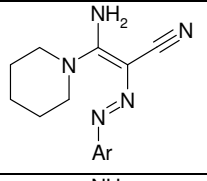
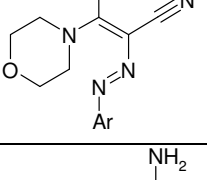
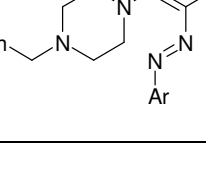


Ми дослідили взаємодію **1** із вторинними амінами – піролідином, піперидином, морфоліном та бензилпіперазином. Найкращі виходи простежували під час проведення реакції в середовищі киплячого етилового спирту. Внаслідок приєднання вторинної аміногрупи до нітрильної синтезували нові 3-аміно-2-арилазоакрилонітрили **2-5** (табл.1):



Таблиця 1

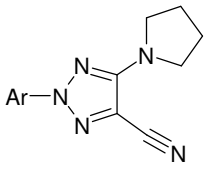
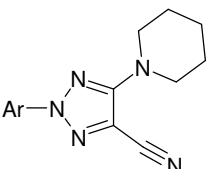
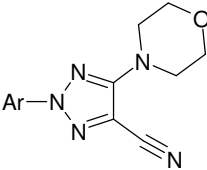
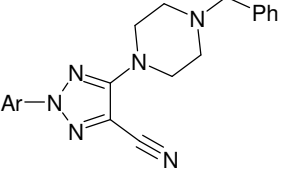
Виходи та температури плавлення 3-аміно-2-арилазоакрилонітрилів **2-5**

Структура	№ сполуки	Ar	Вихід %	Т пл., °C
	2a	C ₆ H ₅	69	154–155
	2b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86	215 розкл.
	2c	4-ClC ₆ H ₄	86	207–208
	3a	C ₆ H ₅	98	158–160
	3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	75	158–159
	3c	4-ClC ₆ H ₄	70	176–178
	4a	C ₆ H ₅	60	171–173
	4b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	83	155 розкл.
	4c	4-ClC ₆ H ₄	77	193–195
	5a	C ₆ H ₅	87	144–146
	5b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	74	173–176
	5c	4-ClC ₆ H ₄	62	180 розкл.

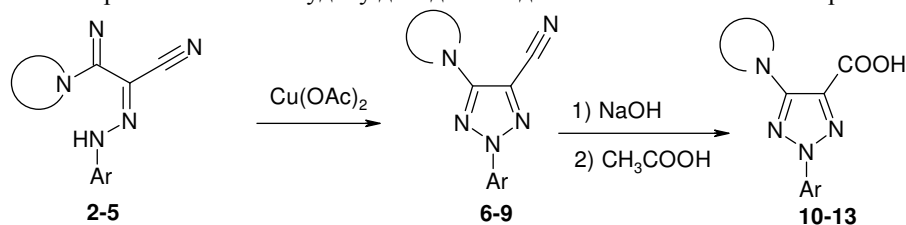
Окиснювальну гетероциклізацію сполук **2-5** проводили їх кип'ятінням з двократним мольним надлишком ацетату міді(II) в піридині. Унаслідок такої реакції з високим виходом виділено 5-аміно-2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонітрили **6-9**.

Таблиця 2

Виходи та температури плавлення 5-аміно-2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонітрилів **6-9**.

Структура	№ сполуки	Ar	Вихід %	T пл., °C
	6a	C ₆ H ₅	87	113–114
	6b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	96	105–106
	6c	4-ClC ₆ H ₄	99	140–142
	7a	C ₆ H ₅	91	94–95
	7b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	93	102–104
	7c	4-ClC ₆ H ₄	96	98–100
	8a	C ₆ H ₅	93	126–128
	8b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	99	127–128
	8c	4-ClC ₆ H ₄	98	145–147
	9a	C ₆ H ₅	81	99–101
	9b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	91	121–123
	9c	4-ClC ₆ H ₄	90	133–134

Цільові кислоти **10-13** (табл. 3) отримано лужним гідролізом нітрилів **6-9**. Це високоплавкі речовини світло-жовтого кольору, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх будову доведено за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії.



Отже, розроблено зручний і простий метод отримання 2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонових кислот – важливих будівельних блоків для комбінаторної хімії.

Експериментальна частина

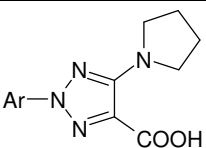
Загальна методика синтезу 2-арилазоакрилонітрилів 2-5. Суміш 0,02 моль відповідного арилгідрозомалононітрилу, 2 мл вторинного аміну в 40 мл етанолу нагрівають на водяній бані протягом 0,5 год. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з етанолу.

Загальна методика синтезу 2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонітрилів 6-9. Розчиняють 0,01 моль 2-арилазоакрилонітрилу **2-5** і 4г купрум(II) ацетату в 15 мл піридину. Суміш перемішують за температури 110°C протягом 0,5 год. Після охолодження до реакційної суміші за інтенсивного перемішування додають 80 мл води. Залишають на 2 год. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують зі спирту.

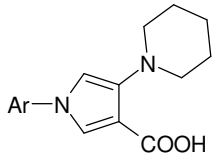
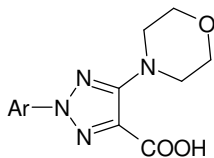
Загальна методика синтезу 2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонових кислот 10-13. Кип'ятять 20 мл 20% спиртового розчину гідроксиду калію та 0,01 моль нітрилу **6-9** протягом 1 год. Отриману калієву сіль відфільтровують, розчиняють в 20 мл води та підкислюють крижаною оцтовою кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з води.

Таблиця 3

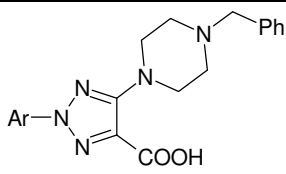
Характеристики 2-арил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбонових кислот **10-13**

Структура	№ сполуки	Ar	Вихід %	Т пл., °C	Дані спектрів ЯМР 1H
	10a	C ₆ H ₅	58	178–180	1,91 (4H, с, піролідин); 3,46 (4H, с, піролідин); 7,39 (1H, т, <i>J</i> = 7,6 Гц, C ₆ H ₅); 7,55 (2H, т, <i>J</i> = 8,0 Гц, C ₆ H ₅); 7,93 (2H, д, <i>J</i> = 8,0 Гц, C ₆ H ₅)
	10b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	65	187–188	1,89 (4H, с, піролідин); 2,35 (с 3H, CH ₃); 3,45 (4H, с, піролідин); 7,33 (д, 2H, <i>J</i> = 8,0 Гц, C ₆ H ₄); 7,81 (д, 2H, <i>J</i> = 8,0 Гц, C ₆ H ₄)
	10c	4-ClC ₆ H ₄	61	187–188	1,90 (4H, с, піролідин); 3,45 (4H, с, піролідин); 7,60 (д, 2H, <i>J</i> = 8,4 Гц, C ₆ H ₄); 7,93 (д 2H, <i>J</i> = 8,4 Гц, C ₆ H ₄)

Продовження табл. 3

	11a	C ₆ H ₅	60	174–175	1,63 (6H, ш. с, піперидин); 3,33 (6H, с, піперидин); 7,41 (1H, т, $J = 7,6$ Гц, C ₆ H ₅); 7,56 (2H, т, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₅); 7,94 (2H, д, $J = 8,0$, C ₆ H ₅).
	11b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	75	161–163	1,63 (6H, ш. с, піперидин); 2,36 (с 3H, CH ₃); 3,32 (4H, с, піперидин); 7,35 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, C ₆ H ₄); 7,83 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, C ₆ H ₄).
	11c	4-ClC ₆ H ₄	45	157–159	1,62 (6H, ш. с, піперидин); 3,33 (6H, с, піперидин); 7,40 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₄); 7,75 (д 2H, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₄).
	12a	C ₆ H ₅	64	173–174	3,38 (4H, с, морфолін); 3,75(4H, с, морфолін); 7,43 (1H, т, $J = 7,2$ Гц, C ₆ H ₅); 7,57 (2H, т, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₅); 7,95 (2H, д, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₅).
	12b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86	251–253	2,39 (с 3H, CH ₃); 3,36 (4H, с, морфолін); 3,71 (4H, с, морфолін); 7,34 (д, 2H, $J = 7,6$ Гц, C ₆ H ₄); 7,78 (д, 2H, $J = 7,6$ Гц, C ₆ H ₄).

Закінчення табл. 3

	12c	4-ClC ₆ H ₄	72	214–216	3,38 (4H, с, морфолін); 3,74 (4H, с, морфолін); 7,62 (д, 2H., $J = 8,8$ Гц, C ₆ H ₄); 7,95 (д 2H, $J = 8,8$ Гц, C ₆ H ₄).
	13a	C ₆ H ₅	67	118–120	3,40 (6H, ш. с, CH ₂ + піперазин); 3,56 (4H, с, піперазин); 7,25–7,45 (6H, м, C ₆ H ₅); 7,56 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, C ₆ H ₅); 7,94 (2H, д, $J = 7,6$ Гц, C ₆ H ₅).
	13c	4-ClC ₆ H ₄	60	136–138	3,40 (6H, ш.с, CH ₂ + піперазин); 3,56 (4H, с, піперазин); 7,25–7,55 (5H, м, C ₆ H ₅); 7,61 (д, 2H., $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₄); 7,93 (д 2H, $J = 8,0$ Гц, C ₆ H ₄).

1. *Кривопалов В. П., Шкурко О. П.* 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца // Успехи химии. 2005. Вып. 74. С. 369–410.
2. *Sandip G. Agalave, Suleman R. Maujan, Vandana S. Pore.* Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores // Chem. Asian J. 2011. Vol. 6. P. 2696–2718.
3. *Haider S., Alam M. S., Hamid H.* 1,2,3-Triazoles: scaffold with medicinal significance // Inflammation & Cell Signaling 2014, Vol. 26. N 1. P. 1–10.
4. *Neha Singhal, Sharma P.K., Rupesh Dudhe, Nitin Kumar* Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance // J. Chem. Pharm. Res. 2011. Vol. 3. N 2. P. 126–133.
5. *Fletcher R. A., Hofstra G., Jian-guo Gao* Comparative Fungitoxic and Plant Growth Regulating Properties of Triazole Derivatives // Plant Cell Physiol. 1986. Vol. 27. N 2. P. 367–371.
6. *Schaffer H., Gewald K., Bellman P., Gruner M.* Synthese und Reaktionen von 2-Arylhydrazono-2-Cyan-N,N-Dialkyl-Acetamidinen // Monatsh. Chem. 1991. Vol. 122. P. 195–207
7. *Беккер Г. и др.* Органикум. Т. 2 // Пер. с нем. М.: Мир, 1992. 474 с.

**SYNTHESIS OF 5-AMINO-2H-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBOXYLIC
ACID DERIVATIVES****V. Gorishnii¹, D. Frolov², V. Matychuk²**¹*Danylo Halatsky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine;*²*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: matychuk@mail.lviv.ua*

The reaction of 2-arylhydrazonomalononitrile with pyrrolidine, piperidine, morpholine and benzylpiperazine were investigated. A general and convenient method for the synthesis of 3-amino-2-arylazoacrylonitrile, containing secondary amines moiety, was elaborated. A series of 5-amino-2-aryl-2H-[1,2,3]-triazole-4-carbonitriles was successfully prepared by oxidation of these amidines with copper acetate in pyridine. By the hydrolysis of them it was synthesized of 5-amino-2-aryl-2H-[1,2,3]-triazole carboxylic acids – important building blocks for combinatorial chemistry

Key words: 1,2,3-triazole, azocoupling, malononitrile, heterocyclization.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2016
Прийнята до друку 04.01.2017