

УДК 547.742

СИНТЕЗ 3- ТА 5-АЗИДОПІРАЗОЛІВ

Ю. Остап'юк*, М. Кравець, М. Шегедин, Л. Остап'юк

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com

Описано метод отримання низки нових заміщених 3-азидопіразолів та 5-азидопіразолів взаємодією діазотованих 3- та 5-амінопіразолів, відповідно, з натрію азидом.

Ключові слова: піразолілдіазоній хлориди, 3-піразолілазиди, 5-піразолілазиди, амінопіразоли.

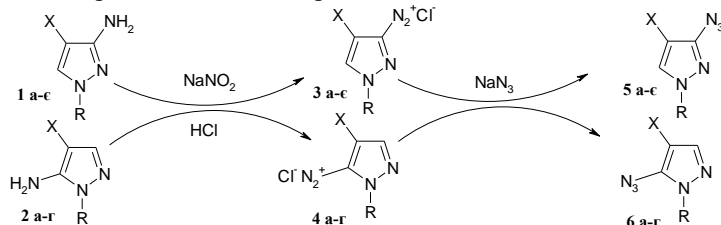
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.305>

Амінопіразоли – важливий клас гетероциклічних сполук, оскільки багато з них проявляють біологічну активність [1–3] та можуть бути використані для введення піразольного фрагмента в цільову молекулу. Зокрема амінопіразоли можуть слугувати попередниками для синтезу азидопіразолів [5], хоча більш поширеним підходом є нулеофільне заміщення [6]. Однак коло описаних азидопіразолів є доволі обмежене. Водночас ці сполуки можна застосувати для введення піразольного кільця в цільову молекулу за допомогою “click”-реакції [5] або взаємодії з метилен-активними сполуками [7].

У цій праці описано метод синтезу 3- та 5-азидопіразолів з використанням діазосолей на основі 3- та 5-амінопіразолів.

Вихідні 3- та 5-амінопіразоли ми отримали взаємодією заміщених гідразинів з акрилонітрильними похідними згідно з описаними методиками [8–10].

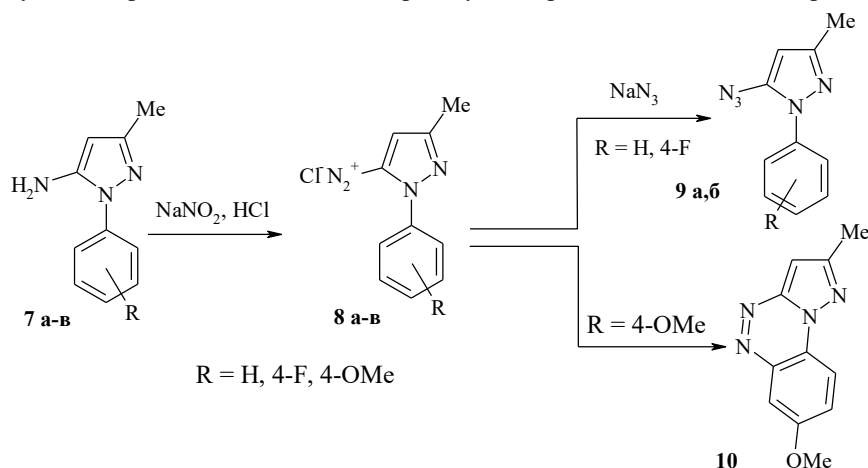
Наші дослідження показали можливість діазотування 3-амінопіразолів **1** та 5-амінопіразолів **2** взаємодією з нітритом натрію в середовищі хлоридної кислоти в температурному інтервалі від –5 до 0 °С. З'ясовано, що 3-амінопіразоли **3** діазотуються швидше та краще (не утворюються смолисті домішки) порівняно з 5-амінопіразолами **4**. Також 3-піразолілдіазоній хлориди виявились більш стійкими ніж 5-піразолілдіазоній хлориди. Наступна взаємодія отриманих діазосолей **3** та **4** з азидом натрію приводить до утворення 3-азидопіразолів **5** і 5-азидопіразолів **6**, відповідно:



1, 3, 5 R = Me, Et, Pr; X = H, COOEt, CN
2, 4, 6 R = Me, Pr; X = COOEt, CN

3-Азидопіразоли **5** і 5-азидопіразоли **6** утворюються з виходами 60–90 % у розрахунку на відповідний амінопіразол.

Цікаво, що при застосуванні у цій реакції 1-арил-5-аміно-3-метилпіразолів **7** реакція проходить неоднозначно. За наявності в арильному фрагменті донорного замісника відбувається внутрішньомолекулярне діазосполучення з утворенням піразоло[5,1-с][1,2,4]бензотріазину **10**. А за наявності акцепторного замісника чи при застосуванні 1-феніл-5-аміно-3-метилпіразолу ми отримали цільові азидопіразоли **9**:



Отже, ми розробили зручний і простий метод отримання ряду раніше не описаних 3- та 5-азидопіразолів з широкою варіативністю замісників, перспективних для дослідження у конструюванні різних піразоловмісних систем.

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker DRX 400 (400 МГц), Bruker DRX 500 (500 МГц), розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Спектр ІЧ знімали на спектрометрі Specord 75 IR у тонкому шарі, у розчині (CHCl₃).

1-Алкіл-3-амінопіразоли **1а-в** синтезували за методикою [8], 3-амінопіразоли **1г-є** - за методикою [9], 5-амінопіразоли **2а-г** - за методикою [10], 5-аміно-1-арил-3-метилпіразоли **7а-в** - за методикою [11].

3-Азидо-1-метилпіразол 5а. У конічну колбу ємністю 100 мл вводять 0,97 г (10 ммоль) 3-аміно-1-метилпіразолу **1а**, 1,8 мл (20 ммоль) концентрованої хлоридної кислоти та ~30 г льоду. До розчину за інтенсивного перемішування додають 0,69 г (10 ммоль) нітриту натрію протягом 3 хв. Перемішування продовжують протягом 3 хв. До утвореного розчину діазосоли **3а** [1] додають невеликими порціями 0,72 г (11 ммоль) натрій азиду, підтримуючи температуру 0–5 °С. Розчин перемішують протягом 30 хв. Утворений маслянистий шар відділяють, водний розчин екстрагують 3x5 мл метилену хлористого. Об'єднану органічну фазу сушать над MgSO₄ (б/в). Розчинник видаляють у вакуумі за температури не вище 25 °С. 3-Азидо-1-метилпіразол – світло-жовта рідина.

Сполуки **5б** та **5в** отримано аналогічно.

3-Азидо-1-метилпіразол 5а. Вихід 85 %, Світло-жовта рідина, Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,65 (д, *J* = 2,1 Hz, 1H, Н-піразол), 5,94 (д, *J* = 2,2 Hz, 1H, Н-піразол), 3,76 (с, 3H, CH₃), ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO) δ 145,86, 133,32, 95,77, 38,75. Знайдено, %: С 38,89; Н 4,06; N 56,03. С₄H₅N₅. Обчислено, %: С 39,02; Н 4,09; N 56,88.

3-Азидо-1-етилпіразол 5б. Вихід 61 %. Світло-жовта рідина. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,64 (д, $J = 2,3$ Hz, 1H, Н-піразол), 5,97 (д, $J = 2,3$ Hz, 1H, Н-піразол), 3,92 (к, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,30 (т, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 43,15; Н 5,06; N 50,67. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5$. Обчислено, %: С 43,79; Н 5,14; N 51,07.

3-Азидо-1-пропілпіразол 5в. Вихід 73 %. Світло-жовта рідина. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,66 (д, $J = 2,3$ Hz, 1H, Н-піразол), 5,93 (д, $J = 2,3$ Hz, 1H, Н-піразол), 3,95 (т, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 1,85–1,73 (м, 2H, CH_2), 0,93 (т, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 47,09; Н 5,86; N 46,00. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5$. Обчислено, %: С 47,67; Н 6,00; N 46,33.

3-Азидо-4-карбетокси-1-метилпіразол 5г. У конічну колбу ємністю 100 мл вводять 1,69 г (10 ммоль) 3-аміно-4-карбетокси-1-метилпіразолу **1г**, 1,8 мл (20 ммоль) концентрованої хлоридної кислоти та 10 мл води. Суміш нагрівають до 50 °С за перемішування для утворення гідрохлориду амінопіразолу. Суміш охолоджують до –5 °С і, підтримуючи цю температуру, до розчину за інтенсивного перемішування додають 0,69 г (10 ммоль) нітриту натрію протягом 3 хв. Перемішування продовжують протягом 3 хв. У випадку утворення смолистого осаду його відфільтровують. До отриманого розчину діазосолі **3г** додають невеликими порціями 0,72 г (11 ммоль) натрій азиду, підтримуючи температуру 0–5 °С. Розчин перемішують протягом 30 хв. Утворений осад відфільтровують, сушать на повітрі. 3-Азидо-4-карбетокси-1-метилпіразол – світло-жовті кристали.

Сполуки **5д-є** та **6а-г** отримано аналогічно.

3-Азидо-4-карбетокси-1-метилпіразол 5г. Вихід 90 %. $T_{\text{пл}}$ 77 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,23 (с, 1H, Н-піразол), 4,31–4,07 (к, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,79 (с, 3H, CH_3), 1,23 (т, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 161,33, 147,09, 137,30, 103,96, 60,16, 39,65, 14,67. ІЧ: 2130 cm^{-1} (νN_3). Знайдено, %: С 42,15; Н 4,51; N 35,35. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: С 43,08; Н 4,65; N 35,88.

3-Азидо-4-карбетокси-1-пропілпіразол 5д. Вихід 83 %. $T_{\text{пл}}$ 54 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,29 (с, 1H, Н-піразол), 4,18 (к, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2O), 4,01 (т, $J = 6,9$ Hz, 2H, піразоліл CH_2), 1,87–1,67 (м, 2H, CH_2), 1,24 (т, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 0,80 (т, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3), ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 161,42, 147,09, 136,67, 103,79, 60,18, 53,98, 22,99, 14,70, 11,09. Знайдено, %: С 48,00; Н 5,77; N 31,02. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: С 48,42; Н 5,87; N 31,37.

3-Азидо-4-ціано-1-метилпіразол 5е. Вихід 72 %. $T_{\text{пл}}$ 92 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,48 (с, 1H, Н-піразол), 3,83 (с, 1H, CH_3), ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 149,38, 139,25, 112,32, 81,93, 40,20. Знайдено, %: С 39,99; Н 2,70; N 55,93. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_6$. Обчислено, %: С 40,54; Н 2,72; N 56,73.

3-Азидо-4-ціано-1-пропілпіразол 5е. Вихід 65 %. $T_{\text{пл}}$ 64–65 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,52 (с, 1H, Н-піразол), 4,05 (т, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 1,83–1,69 (м, 2H, CH_2), 0,82 (т, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3), ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO) δ : 149,31, 138,54, 112,29, 81,91, 54,56, 22,88, 11,01. Знайдено, %: С 47,15; Н 4,49; N 47,03. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_6$. Обчислено, %: С 47,72; Н 4,58; N 47,70.

5-Азидо-4-карбетокси-1-метилпіразол 6а. Вихід 70 %. $T_{\text{пл}}$ 69 °С. [6] Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,09 (с, 1H, Н-піразол), 4,15 (к, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,59 (с, 3H, CH_3), 1,20 (т, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3). ІЧ: 2135 cm^{-1} (νN_3). Знайдено, %: С 42,25; Н 4,54; N 35,48. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: С 43,08; Н 4,65; N 35,88.

5-Азидо-4-карбетокси-1-пропілпіразол 6б. Вихід 70 %. $T_{пл}$ 51–52 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,15 (с, 1H, Н-піразол), 4,10 (к, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2O), 3,99 (т, $J = 6,7$ Hz, 2H, піразоліл CH_2), 1,70 (м, 2H, CH_2), 1,30 (т, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 0,91 (т, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 47,93; Н 5,80; N 31,02. $C_9H_{13}N_5O_2$. Обчислено, %: С 48,42; Н 5,87; N 31,37.

5-Азидо-4-ціано-1-метилпіразол 6в. Вихід 70 %. $T_{пл}$ 105 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,32 (с, 1H, Н-піразол), 3,85 (с, 1H, CH_3). Знайдено, %: С 40,10; Н 2,69; N 55,94. $C_5H_4N_6$. Обчислено, %: С 40,54; Н 2,72; N 56,73.

5-Азидо-4-ціано-1-пропілпіразол 6г. Вихід 60 %. $T_{пл}$ 53–54 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,40 (с, 1H, Н-піразол), 3,95 (т, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH_2), 1,6 (м, 2H, CH_2), 0,91 (т, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 47,20; Н 4,40; N 47,11. $C_7H_8N_6$. Обчислено, %: С 47,72; Н 4,58; N 47,70.

5-Азидо-3-метил-1-фенілпіразол 9а. У конічну колбу ємністю 50 мл вводять 0,87 г (5 ммоль) 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу **7а**, 0,9 мл (10 ммоль) концентрованої хлоридної кислоти та 5 мл води. Суміш нагрівають до 50 °С, перемішуючи для утворення гідрохлориду амінопіразолу. Суміш охолоджують до –5 °С і, підтримуючи цю температуру, до розчину, інтенсивно перемішуючи, додають 0,35 г (5 ммоль) нітриту натрію протягом 3 хв. Перемішування продовжують протягом 3 хв. У випадку утворення смолистого осаду його відфільтровують. До отриманого розчину діазосолі **3г** додають невеликими порціями 0,41 г (6 ммоль) натрій азиду, підтримуючи температуру 0–5 °С. Розчин перемішують протягом 30 хв. Утворений осад відфільтровують, сушать на повітрі. 5-Азидо-3-метил-1-фенілпіразол – рожеві кристали.

Сполуки **9б** та **10** отримано аналогічно.

5-Азидо-3-метил-1-фенілпіразол 9а. Вихід 76 %. $T_{пл}$ 126 °С. [12] Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,39–7,22 (ш.с, 5H, C_6H_5), 6,05 (с, 1H, pyrazol), 2,25 (с, 3H, CH_3), Знайдено, %: С 59,50; Н 4,49; N 35,02. $C_{10}H_9N_5$. Обчислено, %: С 60,29; Н 4,55; N 35,15.

5-Азидо-3-метил-1-(4-фторфеніл)піразол 9б. Вихід 84 %. $T_{пл}$ 132 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,35 (дд, $J_{HH} = 8,5$, $J_{HF} = 5,6$ Hz, 2H, C_6H_4), 7,16 (т, $J = 8,8$ Hz, 2H, C_6H_4), 6,09 (с, 1H, pyrazol), 2,24 (с, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 54,97; Н 3,63; N 32,05. $C_{10}H_8FN_5$. Обчислено, %: С 55,30; Н 3,71; N 32,24.

7-Метокси-2-метил-бензо[е]піразоло[5,1-с][1,2,4]триазин 10. Вихід 70 % (з EtOH\ДМФА). $T_{пл}$ 216 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,95 (с, 1H, C_6H_4), 7,65 (д, $J = 7,6$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,37 (д, $J = 7,6$ Hz, 1H, C_6H_4), 6,56 (с, 1H, pyrazol), 4,01 (с, 3H, OCH_3), 2,41 (с, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 60,95; Н 4,65; N 26,02. $C_{11}H_{10}N_4O$. Обчислено, %: С 61,67; Н 4,71; N 26,15.

1. *Ranjana A., Vinod K., Rajiv K.* Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2011. Vol. 7. P. 179–197.
2. *Ashraf S., Taghrid S., Souad A.* Synthesis, characterization and cytotoxicity of some new 5-aminopyrazole and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // Scientiapharmaceutica. 2014. Vol. 5. P. 27–39.

3. *Wedad M., Maryam A., Naowara M.* Synthesis of new pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines from 5-aminopyrazole and study biological activity and cytotoxicity // *International Journal of Photochemistry and photobiology.* 2017. Vol. 2. P. 41–48.
4. *James R., Stephen A., Micheal A.* A new synthesis of 1-aryl-5-cyano-1H-pyrazole-4-carboxylic acid, ethyl esters // *J. Heterocyclic Chem.* 1988. Vol. 25. P. 955–958.
5. *Nagender P. et al.* Synthesis, cytotoxicity, antimicrobial and anti-biofilm activities of novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrimidine functionalized 1,2,3-triazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Letters.* 2014. V. 24. P. 2905–2908.
6. *Pedro M., Antonio A., Vinader M.* Fused pyrimidines by a tandem aza-witting/electrocyclic ring closure strategy: Synthesis of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine and triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. P. 4654–4663.
7. *Antonino L., Chiara P., Noemi G.* Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidine: a new ring system through dimroth rearrangement // *Tetrahedron Letters.* 2008. Vol. 48. P. 5125–5128.
8. *Ege G., Arnold P.* Aminopyrazole; II. C-Unsubstituierte 1-Alkyl-3-aminopyrazole aus 2-Chloroacrylnitril bzw. 2,3-Dichlorpropannitril und Alkylhydrazinen // *Synthesis.* 1976. P. 52–53.
9. *Guccione S., Raffaelli A., Barretta G.* Potential of alkyl orthoformates as alkylating agents of non-electron rich nitrogen heterocycles // *Heterocyclic Chem.* 1995. No. 32. P. 1149–1158.
10. *Katte T. A., Reekie T. A., Jorgensen W. T., Kassiou M.* The formation of seven-membered heterocycles under mild pictet–spengler conditions: a route to pyrazolo[3,4]benzodiazepines // *J. Org. Chem.* 2016. V. 81. No. 11. P. 4883–4889. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00710>
11. Synthesis of heterocyclic compounds. Yerevan. 1975. Vol. 10. 77 p.
12. *Bhardwaj A., Kaur J., Wuest M., Wuest F.* In situ click chemistry generation of cyclooxygenase-2 inhibitors // *Nature Comm.* 2017. V. 8. No. 1. Art. No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-016-0009-6>

SYNTHESIS OF 3- AND 5-AZIDOPYRAZOLES

Y. Ostapiuk*, M. Kravets, M. Shehedyn, L. Ostapiuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str. 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

Aminopyrazoles are an important class of heterocyclic compounds because a lot of them display biological activity and can be used for inclusion of a pyrazole fragment into the targeted molecule. Aminopyrazoles can serve as synthetic precursors for synthesis of azidopyrazoles. However nucleophilic substitution is a more widely used way for obtaining azidopyrazoles. The number of azidopyrazoles that are currently in use is limited. In the same time these compounds can be used for inclusion of a pyrazole fragment into the targeted molecule by click-reaction or interaction with active methylene compounds.

In this paper method of 3- and 5-azidopyrazoles synthesis by using pyrazolyldiazonium salts is described. Initial 3- and 5-aminopyrazoles were received by interaction of substituted hydrazines with acrylonitrile derivatives.

Our research indicates the possibility of 3- and 5-aminopyrazoles diazotization by interaction with sodium nitrite in hydrochloric acid medium at 0-5 °C. It was ascertained that 3-aminopyrazoles react easily (resinous co-products donot form) compared to 5-aminopyrazoles. 3-Pyrazolyldiazonium hydrochlorides reveal more stable than 5-pyrazolyldiazonium hydrochlorides.

Following interaction of received pyrazolyldiazonium hydrochlorides with sodium azide leads to corresponding azidopyrazoles formation in 60-90 % yields.

When 1-aryl-5-amino-3-methylpyrazoles are used, the reaction develops ambiguously. At the presence of a donor substituent in aryl fragment pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazines are formed by intramolecular diazocoupling reaction. At the presence of an acceptor substituent in aryl fragment or when 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-amine is used the targeted azidopyrazoles are formed.

We have elaborated a convenient method of obtaining of non-described previously 3-azidopyrazoles and 5-azidopyrazoles with a broad variability of substitutes. 3-Azidopyrazoles and 5-azidopyrazoles are perspective reagents for pyrazole derivative synthesis.

Keywords: pyrazolediazonium chlorides, 3-pyrazolilazides, 5-pyrazolilazides, aminopyrazoles, Sandmeyer reaction.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018