

**Khazhieva I. S., Glukhareva T. V.,
Morzherin Yu. Yu.**

*Y-Synthesis, Ltd,
60 Lunacharskogo street, 620027 Ekaterinburg
Phone: +7(343) 375-48-18;
E-mail: his_inna@mail.ru*

Reaction of 4-acetyl-1,2,3-triazol-5-olate with hydrazine derivatives

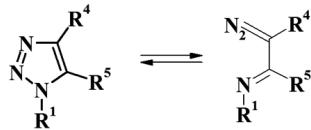
1,2,3-triazoles attract attention because of their ability to ring open leading to α -diazoimin and intramolecular rearrangements to form various heterocyclic systems. Previously, the interaction of the $1H$ -1,2,3-triazole-5-ol sodium salt with amine hydrochloride resulting in the formation of isomeric 1,2,3-triazoles has been studied. In this paper, we present a study of the interaction of 4-acetyl-1,2,3-triazole-5-ol sodium salt with hydrazine derivatives. As result, 5-methyl-1,2,3-triazol-4-phenylcarboxamide-phenylamide and bis 5,5'-dimethyl-[1,1']bi[[1,2,3] triazolyl]-4,4'-dicarboxylic acid derivatives were synthesized.

© Khazhieva I. S., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu., 2015

Introduction

Among 1,2,3-triazoles there are some compounds which exhibit various biological activities (antibacterial, antitumoral, anti-fungal¹, immunosuppressive²), and various technical properties. Currently, the search continues for new 1,2,3-triazole derivatives which have biological activity, and, consequently, there is an increase in number of publications dedicated to 1,2,3-triazoles.

Furthermore, 1,2,3-triazoles exhibit

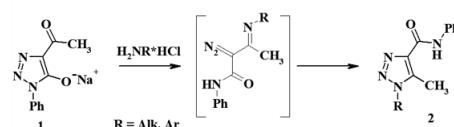


interesting chemical properties, such as ring-chain isomerisation, rearrangement

and transformation of the ring. This is determined by the ability of 1,2,3-triazoles to ring opening with the formation of α -diazoimine.

We have previously shown that reaction of sodium 4-acetyl-1,2,3-triazolate 1 with amine hydrochlorides proceeds with the formation of 5-methyl-1,2,3-triazol-4-carboxamides 2³.

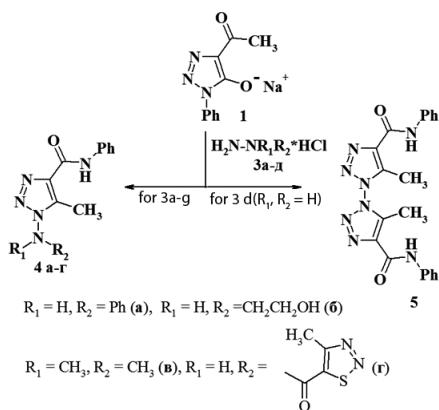
In this study, we investigated reaction of sodium 4-acetyl-1,2,3-triazolate 1 with hydrazine derivatives.



Results and Discussion

It was shown that the reaction of sodium 1,2,3-triazolate 1 with equimolar amount of hydrazine hydrochlorides 3 a-g leads to 1-amino-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl-carboxamides. 4 a-g.

However, bistriazole 5 was isolated using unsubstituted hydrazine in the re-



action. In this case, one molecule of hy-

The experimental part

Reaction monitoring and the individuality of the synthesized compounds was performed by TLC plates SolufolUV 254 in the system: chloroform (Visualisation under UV lamp). IR spectra were recorded on a spectrophotometer Bruker Alpha. NMR ^1H and ^{13}C spectra were recorded on a spectrometer Bruker AvanceII (400 and 100 MHz, respectively), internal standard is TMS, in the Laboratory of comprehensive research and evaluation of organic materials at CCU UFU. Mass spectres were recorded on a spectrometer

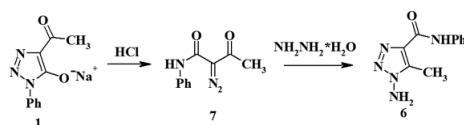
Phenylamide 5-methyl-1-phenylamino-1*H*-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (4a)

White crystalline solid 0.36 g (94.74%). Tm = 147.3 °C. NMR ¹H: (DMSO-D₆,d, ppm, J / Hz): 10.41 (1H, c,

drazine reacts with two molecules of triazolate, accompanied by rearrangement of two triazole rings. Perhaps, this course of the reaction is due to slow dissolving of hydrazine hydrochloride in ethanol.

1-Amino-1,2,3-triazol 6 was prepared in the reaction of 2-diazoacetoacetanilid hydrazine hydrate 7 obtained after acidification of sodium 1,2,3-triazolate aqueous solution.

Thus we obtained previously un-



described phenylamide derivatives 5-methyl-1-(R-amino)-1 H [1,2,3] triazole-4-carboxylic acid and bis-phenylamid-5,5'-dimethyl-[1, 1'] bi [[1,2,3] triazolyl]-4,4'-dicarboxylic acid.

MAT 11 (EI, 70 eV). Melting points were measured using art StuartSMP3 apparatus and were not corrected. Elemental analysis was performed on a CHNS-analyzer PE 2400 SeriesII.

Methods for preparation of 4 a-g and 5
 (1.43 mmol) hydrazine hydrochloride
 3 a-d is added to an alcohol solution of sodium triazolate 1 0.29 g (1.3 mmol). The reaction mixture was heated for 24 hours. After cooling, the precipitation was filtered off, washed with ethanol and dried.

8,4, m-Ar-H), 7,09 (1H, dd, J = 8,4; J = 7,5, p -Ar-H), 6,92 (1H, dd, J¹ = 8,4; J² = 7,5, p-Ar-H), 6,51 (2H, d, J = 8,4, a-Ar-H), 2,47 (3H, s, CH₃). NMR ¹³C specter: (DMSO-D6,d, ppm): 159.61, 146.76, 139.02, 138.59, 137.67, 124.16, 121.82, 120.88, 113.37, 8.7. Found, %: C 65,50, H 5,17, N 23,91. Calculated for C₁₆H₁₅N₅O, %: C 65,52, H 5,15, N 23,88, O 5,45.

Phenylamide 5-methyl-1-(2-hydroxy-ethylamine)-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid (4b)

Dark yellow oil, 0.36 g (89.45%). NMR ¹H: (DMSO-D6, d, ppm, J / Hz): 9.99 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, d, J = 7,6 o-Ar- H), 7,31 (2H, dd, J = 7,6; J = 8,3, m-Ar-H), 7,20 (1H, t., J = 5,4, -NH), 7.05 (1H, dd., J = 7,4; J = 7,4, p-Ar-H), 4,06 (1H, bs, -OH) 3,56 (2H, b.t., J = 5,5, CH₂), 3.26 (1H, dd, J = 5,5, J = 5,4, CH₂) 2,56 (3H, s, CH₃). Found, %: C 55,15 H 5,80 N 26,80. Calculated for C₁₂H₁₅N₅O₂, %: C 55,16, H 5,79, N 26,80, O 12,25.

Phenylamide 5-methyl-1-dimethylamino-1H-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (4c)

Dark yellow oil, 0.34 g (92.73%). NMR ¹H: (DMSO-D6, d, ppm, J / Hz): 10.06 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, d, J = 7,6, o-Ar -H), 7,29 (2H, dd, J = 7,6; J = 7,4, m-Ar-H), 7,05 (1H, dd, J = 7,4 ; J = 7,4, p-Ar-H), 3,02 (3H, s, CH₃) 3,06 (3H, s, CH₃) 2,54 (3H, s, CH₃). Found, %: C 55,77 H 6,15 N 28,57. Calculated for C₁₂H₁₅N₅O₂, %: C 58,76, H 6,16, N 28,55, O 6,52.%

(5-methyl-4-phenylcarboxamide - [1,2,3] triazole-1-yl)-amide 4-methyl [1,2,3] thiadiazole-5-carboxylic acid (4a)

White crystalline solid of 0.52 g (82.35%). Tm = 175,6°C. NMR ¹H: (DMSO-D6, d, ppm, J / Hz): 13.23 (1H, c, -NH), 10,28 (1H, c, -NH), 7,84 (2H , d, J = 7,8, o-Ar-H), 7,30 (2H, dd, J = 7,8; J = 7,9, m-Ar-H), 7,07 (1H, t., J = 7,9; J = 7,9, p-Ar-H), 2,96 (3H, s, CH₃) 2,55 (3H, s, CH₃). Found, %: C 48,98 H 3,81 N 28,53. Calculated for C₁₄H₁₃N₇O₂S, %: C 48,97; H 3,82, N 28,55; O 9,32, S 9,34.

Bis-phenylamide 5,5'-dimethyl-[1,1 '] bi [[1,2,3] triazolyl]-4,4'-dicarboxylic acid (5)

White crystalline solid 0.30 g (84.35%). Tm = 217 ° C (180°C years). NMR ¹H: (DMSO-D6, d, ppm, J / Hz): 9.02 (2H, c, -NH), 7,74 (4H, d, o-Ar-H J = 8, 0), 7.44 (4H, dd, J = 7,6; J = 8,4 m-Ar-H), 7,23 (2H, dd, J= 7,2, p-Ar -H). IR, (v, cm⁻¹) 3308,98 (-NH), 1666,04 (C = O). Mass specter (EI, 70 eV), m / z (Ires (%)): [M]⁺ 402 (9.14). Found, %: C 59,71 H 4,47 N 18,04. Calculated for C₂₀H₈N₈O₂, %: C 59,70; H 4,48 N 27,86; O 7,96.

Synthesis of 6

Hydrazine hydrate 0.07g (1.43 mmol) is added to an alcohol solution of 2- diazoacetanilid 7 0.26 g (1.3 mmol). The reaction mixture was refluxed for a day. After cooling the precipitate was filtered, washed with ethanol, and dried.

Phenylamid 5-methyl-1-amino-1H-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (4c)

White crystalline solid of 0.32 g (83.39%). Tm = 199 ° C (120°C years). NMR ^1H : (DMSO-D6, d, ppm, J / Hz): 9,96 (1H, b.c., -NH), 7,80 (2H, d., O-Ar-H J = 8,0), 7,2 (2H, dd, J = 8,0 m-Ar-H), 7,04 (2H, dd, J = 8,0, p-Ar -H), 6,76 (2H, c., -NH2), 2,54 (1H, c, -3). Mass spectrum3 (EI, 70 eV), m / z (Irel (%)): [M]+217. Found, %: C 55,28 H 5,07 N 25,80. Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, %: C 55,29; H 5,06 N 25,81; O 7,37

1. Tome A. C. Five-Membered Hetarenes with Three or More Heteroatoms. *Science of Synthesis*. 2004; 13:415–602. [Google Scholar].
2. Alvarez R., Velazquez S., Felix A., Aquaro S., Clercq E., Perno C.-F., Karsson A., Balzarini J., Camarasa M.J. 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5"--(4"-amino-1",2"-oxathiole 2",2"-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *Journal of Medical Chemistry*. 1994; 37(37):4185–4194. doi: 10.1021/jm00050a015. [Google Scholar].
3. Khazhieva I.S., Glukhareva T.V., Morzherin Yu.Yu. XXIII Russian molodezhnaya scientific conference «Problems of theoretical and experimental chemistry». Ekaterinburg, UrFU: 23–26 April 2013:506–507. [Google Scholar].

**И. С. Хажиева, Т. В. Глухарева,
Ю. Ю. Моржерин**

ООО «У-Синтез»
620027, г. Екатеринбург, ул. Луначарского, 60;
тел.: (343) 375-48-18;
E-mail: his_inna@mail.ru

Исследование реакции 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олата натрия с производными гидразина

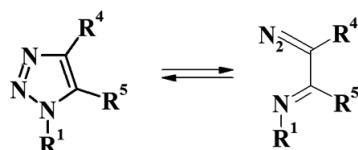
1,2,3-Триазолы привлекают внимание своей способностью к раскрытию цикла с образованием α -диазоимина и внутримолекулярным перегруппировкам и трансформациям с образованием различных гетероциклических систем. Ранее нами было изучено взаимодействие 1,2,3-триазолата натрия с гидрохлоридами аминов, приводящее к образованию изомерных 1,2,3-триазолов. В данной работе мы представляем исследование взаимодействия 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олата натрия с производными гидразина. Были получены производные 5-метил-1,2,3-триазол-4-фенилкарбоксамидов и бис-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазолил]-4,4'-дикарбоновой кислоты.

© Хажиева И. С., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю., 2015

Введение

Среди производных 1,2,3-триазола обнаружены вещества, обладающие различными видами биологической активности: бактерицидной, противоопухолевой, фунгицидной [1], иммуноподавляющей [2], а также разнообразными техническими свойствами. В последнее время активно продолжается поиск новых производных 1,2,3-триазола, обладающих биологической активностью, и, как следствие этого, наблюдается рост количества публикаций, посвященных 1,2,3-триазолам.

Кроме того, 1,2,3-триазолы проявляют интересные химические свойства, такие как кольчачто-цепная изомерия, перегруппировки и трансформации цикла. Это обусловлено способностью 1,2,3-триазолов к раскрытию кольца с образованием α -диазоимина.

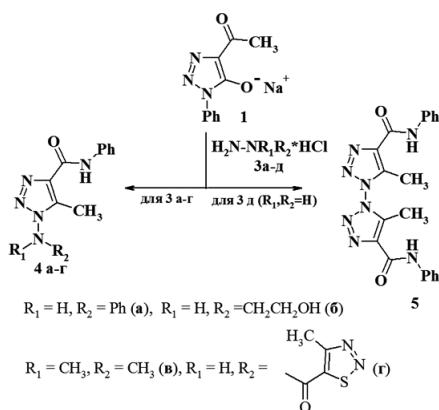


Ранее нами было показано, что взаимодействие 4-ацетил-1,2,3-триазолата натрия 1 с гидрохлоридами аминов протекает с образованием 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов 2³.

В данной работе было исследовано взаимодействие 4-ацетил-1,2,3-триазо-

Результаты и обсуждение

Было показано, что реакция 1,2,3-триазолата натрия 1 с эквимолярным количеством гидрохлоридов гидразинов 3 а-г приводит к 1-амино-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил-карбоксамидам 4 а-г.

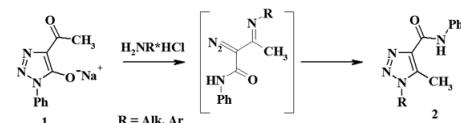


Однако при использовании незамещенного гидразина гидрохлорида в результате реакции был выделен бистриазол 5. В данном случае одна молекула гидразина взаимодействует с двумя

Экспериментальная часть

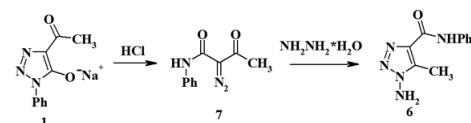
Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинах SolufolUV 254 в системе: хлороформ (проявление УФ лампой). ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker

лата натрия 1 с производными гидразина.



молекулами триазолата, что сопровождается перегруппировкой двух триазольных циклов. Возможно такое протекание реакции связано с медленным растворением гидразина гидрохлорида в этаноле.

1-Амино-1,2,3-триазол 6 удалось получить при взаимодействии с гидразингидратом 2-диазоацетоацетанилида 7, полученного подкислением водного раствора 1,2,3-триазолата натрия.



Таким образом, нами были получены неописанные ранее производные фениламидов 5-метил-1-(R-амино)- $1H$ -[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты и *бис*-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазолил]-4,4'-дикарбоновой кислоты.

AvanceII (400 и 100 МГц соответствен-но), внутренний стандарт – ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертоной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Массспектры зарегистрированы на спектро-метре MAT 11 (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на приборе

StuartSMP3 и не исправлены. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 SeriesII.

Методика получения 4 а-г и 5

К спиртовому раствору триазолата натрия 1 0,29 г (1,3 ммоль) добавляют

(1,43 ммоль) гидрохлорида гидразина 3 а-д. Реакционную массу кипятят в течение суток. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Прохождение реакции отслеживают методом ТСХ.

Фениламид 5-метил-1-фениламино-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4а)

Осадок белый кристаллический 0,36 г (94,74 %). $T_{\text{пл}} = 147,3$ °C. Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 10,41 (1H, с, -NH), 10,39 (1H, с, -NH), 7,85 (2H, д, J=8,4, o-Ar-H), 7,33 (2H, д.д., J = 7,5; J = 8,4, m-Ar-H), 7,23 (2H, д.д., J = 7,5; J = 8,4, m-Ar-H), 7,09 (1H, д.д., J = 8,4; J = 7,5, p-Ar-H), 6,92 (1H, д.д.,

J¹ = 8,4; J² = 7,5, p-Ar-H), 6,51 (2H, д, J = 8,4, o-Ar-H), 2,47 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C : (DMSO-D₆, d, м.д.): 159,61, 146,76, 139,02, 138,59, 137,67, 124,16, 121,82, 120,88, 113,37, 8,7. Найдено, %: C 65,50, H 5,17, N 23,91. Вычислено для C₁₆H₁₅N₅O, %: C 65,52, H 5,15, N 23,88, O 5,45.

Фениламид 5-метил-1-(2-гидрокси-этиламино)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4б)

Темно-желтое масло 0,36 г (89,45 %). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 9,99 (1H, с, -NH), 7,82 (2H, д, J = 7,6 o-Ar-H), 7,31 (2H, д.д., J = 7,6; J = 8,3, m-Ar-H), 7,20 (1H, т, J = 5,4, -NH), 7,05 (1H, д.д., J = 7,4; J = 7,4, p-Ar-

H), 4,06 (1H, уш.с., -OH) 3,56 (2H, уш.т., J = 5,5, -CH₂), 3,26 (1H, д.д., J = 5,5, J = 5,4, -CH₂) 2,56 (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 55,15 H 5,80 N 26,80. Вычислено для C₁₂H₁₅N₅O₂, %: C 55,16, H 5,79, N 26,80, O 12,25.

Фениламид 5-метил-1-диметиламино-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4в)

Темно-желтое масло 0,34 г (92,73 %). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 10,06 (1H, с, -NH), 7,82 (2H, д, J = 7,6, o-Ar-H), 7,29 (2H, д.д., J = 7,6; J = 7,4, m-Ar-H), 7,05 (1H, д.д.,

J = 7,4; J = 7,4, p-Ar-H), 3,02 (3H, с, CH₃) 3,06 (3H, с, CH₃) 2,54 (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 55,77 H 6,15 N 28,57. Вычислено для C₁₂H₁₅N₅O, %: C 58,76, H 6,16, N 28,55, O 6,52%.

(5-метил-4-фенилкарбоксамоил-[1,2,3]триазол-1-ил)-амид 4-метил-[1,2,3]тиадиазол-5-карбоновой кислоты (4г)

Осадок белый кристаллический 0,52 г (82,35 %). $T_{\text{пл}} = 175,6$ °C. Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 13,23 (1H, с, -NH), 10,28 (1H, с, -NH), 7,84 (2H, д, J = 7,8, o-Ar-H), 7,30 (2H, д.д., J = 7,8; J = 7,9, m-Ar-H), 7,07 (1H,

т, J = 7,9; J = 7,9, p-Ar-H), 2,96 (3H, с, CH₃) 2,55 (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 48,98 H 3,81 N 28,53. Вычислено для C₁₄H₁₃N₇O₂S, %: C 48,97; H 3,82, N 28,55; O 9,32, S 9,34.

Бис-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазолил]-4,4'-дикарбоновой кислоты (5)

Осадок белый кристаллический 0,30 г (84,35 %). $T_{\text{пл}} = 217$ °С (лет 180 °С). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 9,02 (2H, с, -NH), 7,74 (4H, д, о-Ar-H J=8,0), 7,44 (4H, д.д., J = 7,6; J = 8,4 м-Ar-H), 7,23 (2H, д.д., J = 7,2, p-Ar-H) ИК спектр, ν, см⁻¹ 3308,98 (-NH), 1666,04 (C=O) Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн (%)): [M]+402(9,14). Найдено, %: C 59,71 H

4,47 N 18,04. Вычислено для C₂₀H₈N₈O₂, %: C 59,70; H 4,48 N 27,86; O 7,96.

Методика получения 6

К спиртовому раствору 2-диазо-ацетанилида 7 0,26 г (1,3 ммоль) добавляют 0,07 г (1,43 ммоль) гидразин гидрата. Реакционную массу кипятят в течение суток. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Прохождение реакции отслеживают методами ТСХ.

Фениламид 5-метил-1-амино-1*H*-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4в)

Осадок белый кристаллический 0,32 г (83,39 %). $T_{\text{пл}} = 199$ °С (лет 120 °С). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO-D₆, d, м.д., J/Гц): 9,96 (1H, уш.с., -NH), 7,80 (2H, д., о-Ar-H J = 8,0), 7,2 (2H, д.д., J = 8,0 м-Ar-H), 7,04 (2H, д.д., J = 8,0,

p-Ar-H), 6,76 (2H, с., -NH₂), 2,54 (1H, с, -3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн (%)): [M]+217. Найдено, %: C 55,28 H 5,07 N 25,80. Вычислено для C₁₀H₁₁N₃O, %: C 55,29; H 5,06 N 25,81; O 7,37.

1. Tome A. C. // Five-Membered Hetarenes with Three or More Heteroatoms // Science of Synthesis. 2004 V. 13. New York. P. 415–602.
2. Alvarez R., Velazquez S., Felix A. S., Aquaro S., De Clercq E., Perno C.-F. Karlsson A., Balzarini J. and Camarasa M. J. // Journal of Medicinal Chemistry. 1994. № 37. P. 4185–4194.
3. Хажиева И. С., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. // XXIII Рос. молодеж. науч. конф. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», Екатеринбург, 23–26 апреля 2013 г. : сб. тезисов докладов. Екатеринбург: Урал. ун-т, 2013. С. 506–507.