



На правах рукописи

Подольникова Анна Юрьевна

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ И ЛИНЕЙНО СВЯЗАННЫХ
СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2016

Работа выполнена на кафедре фундаментальной химии и химической технологии Юго-Западного государственного университета

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Миронович Людмила Максимовна
заведующий кафедрой фундаментальной химии и химической технологии
Юго-Западный государственный университет

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Теренин Владимир Ильич
заведующий лабораторией органических реагентов
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

кандидат химических наук,
Львов Андрей Геннадьевич
научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений №3
Институт органической химии имени им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН»)

Защита состоится "22" апреля 2016 года в 11 час. на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева по адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д.9, в конференц-зале (ауд.443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева. Автореферат диссертации размещен на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

Актуальность темы. Стимулом развития исследований в химии гетероциклических соединений, в том числе производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, является их биологическая активность. Среди производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов найдены соединения, проявляющие противомикробную, антибактериальную, противовоспалительную активности, являются ингибиторами В-Raf киназы. Производные 1,2,4-триазинов применяют в качестве пестицидов, красителей, аналитических реагентов, обладают люминесцентными свойствами. В связи с практической значимостью соединений ряда пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов разработка новых методов синтеза гетероконденсированных систем и различных производных на их основе является **актуальной задачей**.

Ранее синтезированы замещенные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины. В продолжение исследований нами проведена функционализация по аминогруппе с применением методов и приемов органической химии, а также меж(внутри)молекулярная конденсация под действием карбонильных соединений с получением новых гетероконденсированных систем различных классов, содержащих пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент в своем составе.

Цель исследования заключалась в разработке методов синтеза новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных систем на их основе, изучения химических свойств и строения полученных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

-разработка оптимальных методов синтеза функционально замещенных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов;

-изучение и проведение меж(внутри)молекулярной гетероконденсации пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с получением новых гетероконденсированных соединений различных классов;

-изучение химических свойств гетероконденсированных соединений, включающих пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент в своем составе;

-изучение строения полученных соединений.

Объект исследования – реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов и 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.

Предмет исследования – 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны, 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазины и их производные.

Методы исследования – органический синтез (термический и микроволновой), элементный анализ, спектральные методы (УФ-, ИК -, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектрокопия). Ход прохождения реакции и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV – 254.

Научная новизна.

- Впервые получены новые производные по аминогруппе 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов с использованием реакций диазотирования, формилирования, ацилирования, нуклеофильного присоединения-отщепления.

- Разработаны новые синтетические подходы к получению ранее не описанных имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов действием α -дикарбонильных соединений на 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины.

- Впервые синтезированы 3-*трет*-бутил-9-метил-7-фенил-12-*R*-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны конденсацией 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с бензальацетоном.

- Впервые получены 3-*трет*-бутил-9-*R*-6*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитионы и исследована их реакционная способность по тиоксогруппе с получением алкилмеркапто-, гидразинопроводных. На основе гидразинопроводных получен ряд ранее не описанных арилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

- Впервые синтезированы 3-*трет*-бутил-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны и 3-*трет*-бутил-9-*R*-11-азидопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы диазотированием в различных условиях 3-*трет*-бутил-11-гидразино-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионов.

- Усовершенствованы методы синтеза труднодоступных производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с использованием микроволнового синтеза на системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System) фирмы CEM Corporation.

Практическая значимость работы. Разработан ряд препаративно доступных и эффективных способов получения новых функционально замещенных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных соединений, включающих фрагмент триазинового кольца. По результатам работы разработаны и внедрены в учебный процесс методические материалы по курсу «Основы химии гетероциклических соединений».

Личный вклад автора. Непосредственно автором осуществлен синтез новых производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазинов и гетероконденсированных систем на их основе. Проведено установление структуры и анализ результатов с оформлением публикаций; самостоятельно проведено обобщение отдельных этапов исследований и диссертационной работы в целом. Совместно с научным руководителем д.х.н. Миронович Л.М. проводилось планирование этапов проведения работы и обсуждение полученных результатов.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на II и III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012, 2014); The 6th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Харьков, 2012); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты химической науки, товарной экспертизы и образования» (Чебоксары, 2013); 5-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013» (Воронеж, 2013); VI Международной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН (Москва, 2014); 3-й Международной молодежной научной конференции «Поколение будущего: «Взгляд молодых ученых» (Курск, 2014); Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015); Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века» (Нефтекамск, 2015); Международной молодежной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (Курск, 2015); Международном Конгрессе «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений (Москва, 2015).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 5 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях и 12 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

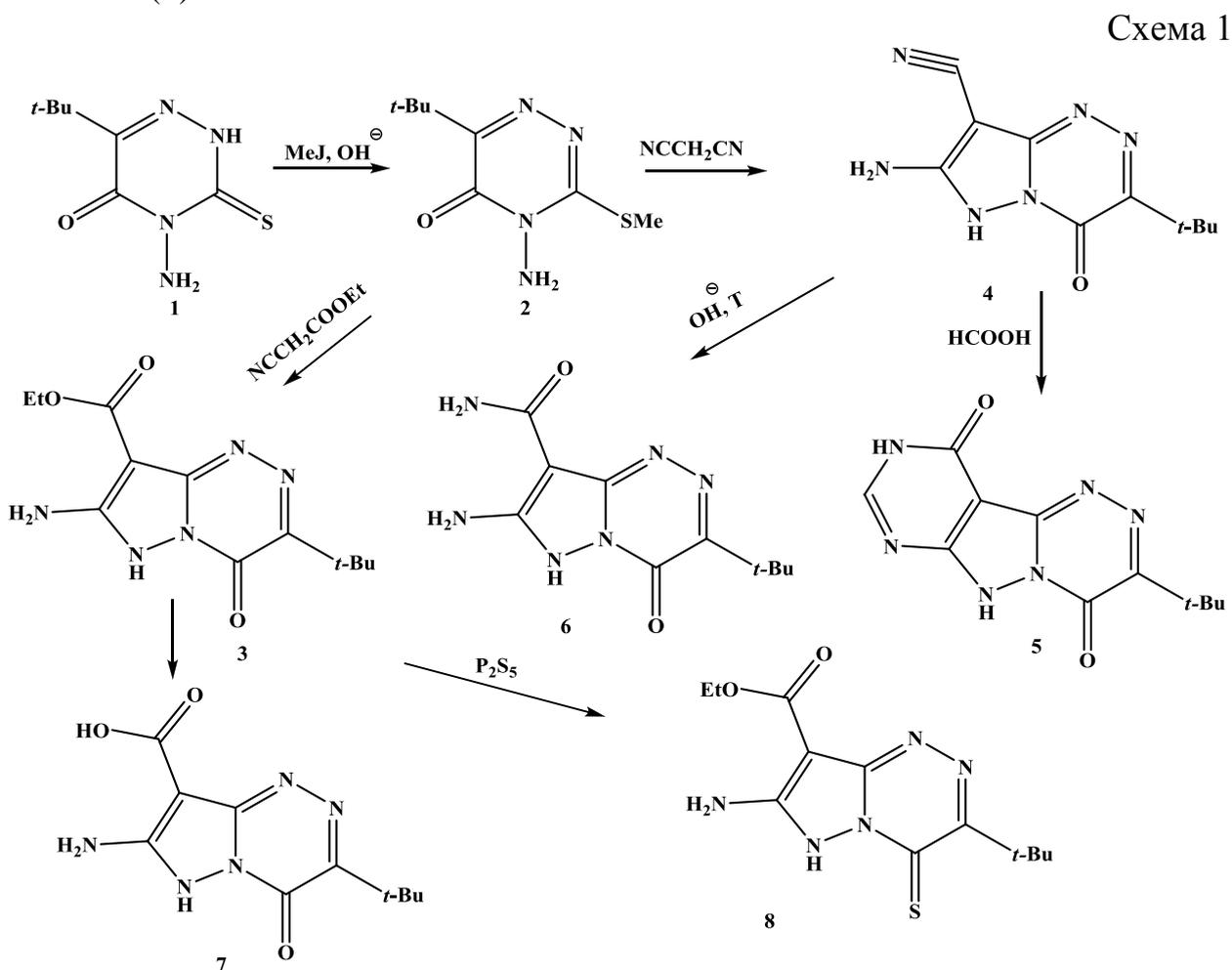
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка цитируемой литературы. Текст изложен на 140 страницах, включает 61 схему, 28 рисунков. Список литературных источников содержит 171 библиографических наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследована реакционная способность производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, включающая функционализацию по амино-, тиоксо-, гидразиновой группам и внутри(меж)молекулярную конденсацию с карбонильными соединениями.

Объектами исследования выбраны производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, синтез которых приведен на схеме 1. 4-Амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5-он (2) получали метилированием йодистым метилом 4-амино-6-*трет*-бутил-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она (1) в водно-метанольной щелочи. 7-Амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны (3,4) выделены при кипячении в пиридине соединения 2 с метиленактивными соединениями. Кипячение 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4) с муравьиной кислотой приводит к получению 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диола (5), а при кипячении соединения 4 в щелочной среде выделен 7-амино-3-

tert-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбамид (6). Кипячение в щелочной среде этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) с последующей нейтрализацией калиевой соли соединения 7 приводит к выделению 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (7).



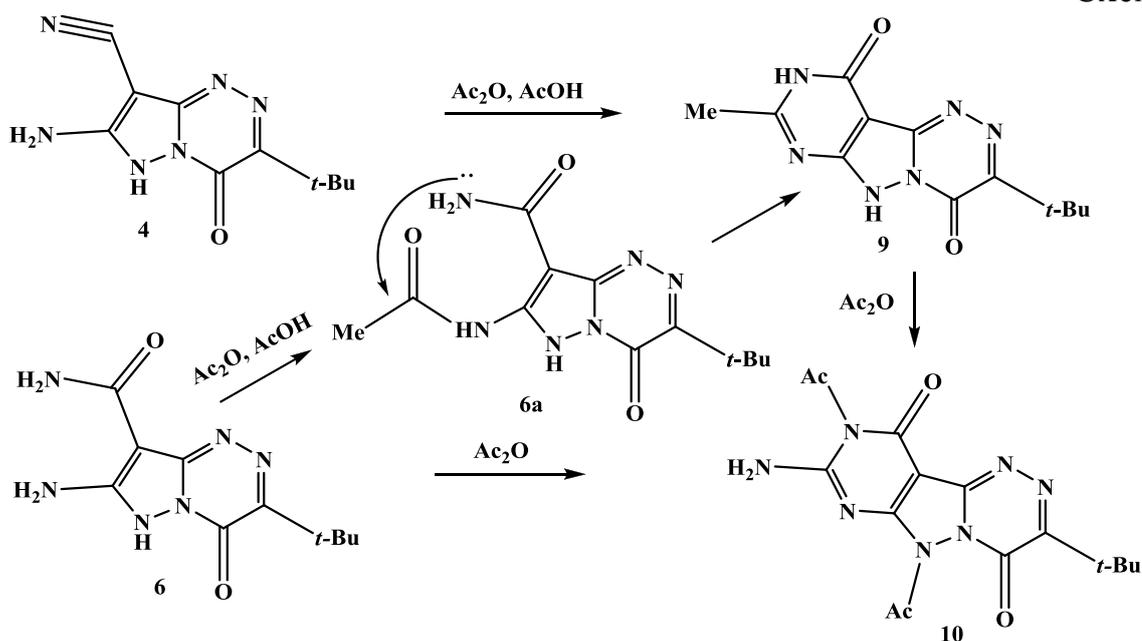
Замещение оксогруппы на тиоксогруппы соединения 3 привело к выделению этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (8). Реакцию проводили при кипячении соединения 3 в пиридине с пентасульфидом фосфора. Температуры плавления и спектральные характеристики объектов исследования соответствовали литературным данным.

Синтез новых гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе 3-*tert*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов(тионов)

Проведены реакции конденсации 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онон (4,6) с карбоновыми кислотами и их производными. Кипячение в ледяной уксусной кислоте в присутствии

уксусного ангидрида соединений 4,6 приводит к ацилированию по аминогруппе гетероцикла с последующей внутримолекулярной циклизацией продукта ацилирования (6a) и выделением 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (9). Замыкание цикла не происходит в случае кипячения с уксусной кислотой. Ацетилирование уксусным ангидридом соединения 6, наряду с замыканием нового цикла, ведет к дальнейшему ацетилированию по атомам азота с получением 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона (10) (схема 2).

Схема 2



Встречным синтезом – ацетилированием уксусным ангидридом в отсутствие растворителя соединения 9 выделен 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-дион (10). В спектре ЯМР ¹H соединения 9 отсутствует синглет протонов аминогруппы при 6.25 м.д. В ИК спектрах характеристические колебания групп С=О находятся при 1741, 1709, 1676, 1636 см⁻¹ (10) и 1690,1675 см⁻¹(9). Масс спектр соединения 10 подтверждает его структуру: [M⁺] 358 (11.6).

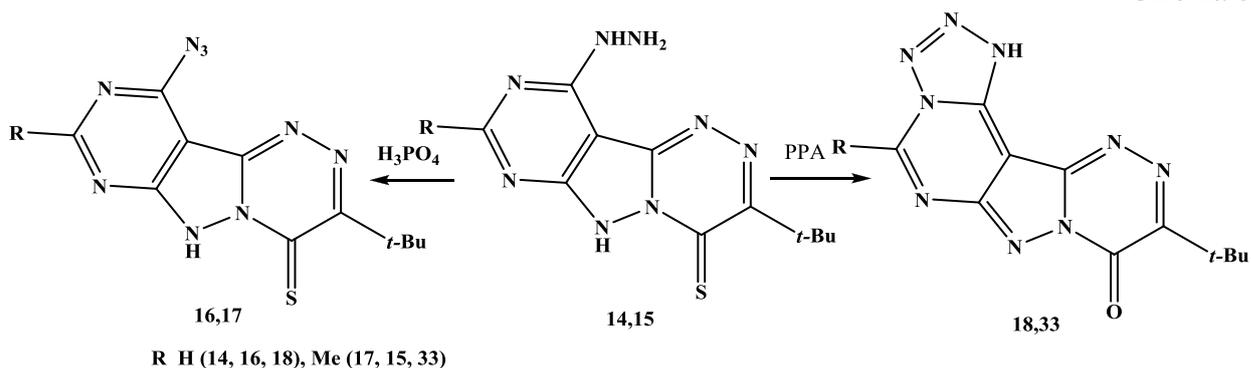
Кипячение пентасульфида фосфора в среде пиридина с 3-*трет*-бутил-9-*R*-6*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионами (5,9) привело к замещению оксогрупп на тиоксогруппы с выделением 3-*трет*-бутил-9-*R*-6*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитионов (11,12).

В качестве побочного продукта из фильтрата выделили с невысоким выходом (8 %) 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тион (13), в случае соединения 9 получены следы продукта, которые не выделяли (схема 3).

Масс-спектр соединения 14 подтверждает структуру: 291,1135 [$M + H$]⁺, 313,0954 [$M + Na$]⁺, 329,0694 [$M + K$]⁺. В спектре ЯМР ¹H при 6,5-6,6 м.д. расположены сигналы протонов гидразиновой группы интенсивностью 3H, синглет протона при C⁹ гетероцикла расположен при 8,4 м.д. (14), а синглет протонов метильной группы соединения 15 – при 2,45 м.д.

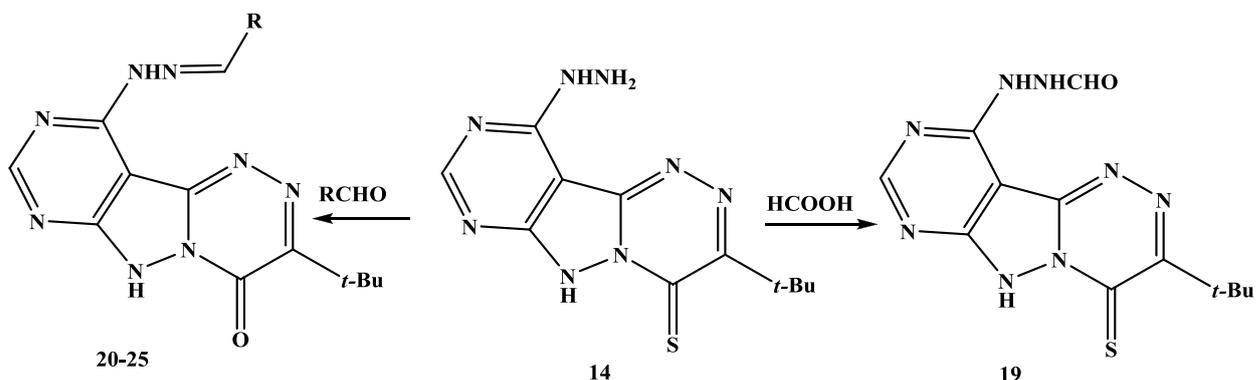
Исследованы реакции взаимодействия нитрита натрия в среде ортофосфорной кислоты или полифосфорной кислоты с гидразинопроизводными 1,2,4-триазина. При обработке нитритом натрия при 0°C в среде полифосфорной кислоты соединений 14,15 выделены 3-*трет*-бутил-9-*R*-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4-оны (18,33). Одновременно с замыканием нового цикла проходит гидролиз тиоксогруппы в положении 4 гетероцикла (схема 5). Проведение реакции в среде ортофосфорной кислоты приводит к 3-*трет*-бутил-9-*R*-11-азидопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионам (16,17). В ИК спектрах соединений 16,17 при 2137 см⁻¹ находится валентное колебание азидной группы. Масс спектр соединения 18 подтверждает структуру: 286,1162 [$M + H$]⁺, 308,0979 [$M + Na$]⁺, 324,0718 [$M + K$]⁺.

Схема 5



Кипячение соединения 14 с муравьиной кислотой не приводит к замыканию нового цикла, а происходит формилирование по гидразиновой группе с получением 3-*трет*-бутил-11-(2-формилгидразино)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*)-тиона (19) (схема 6). В спектре ЯМР ¹H имеется синглет протона при 10,48 м.д. (CHO), а валентное колебание группы C=O (CHO) в ИК спектре находится при 1679 см⁻¹.

Схема 6

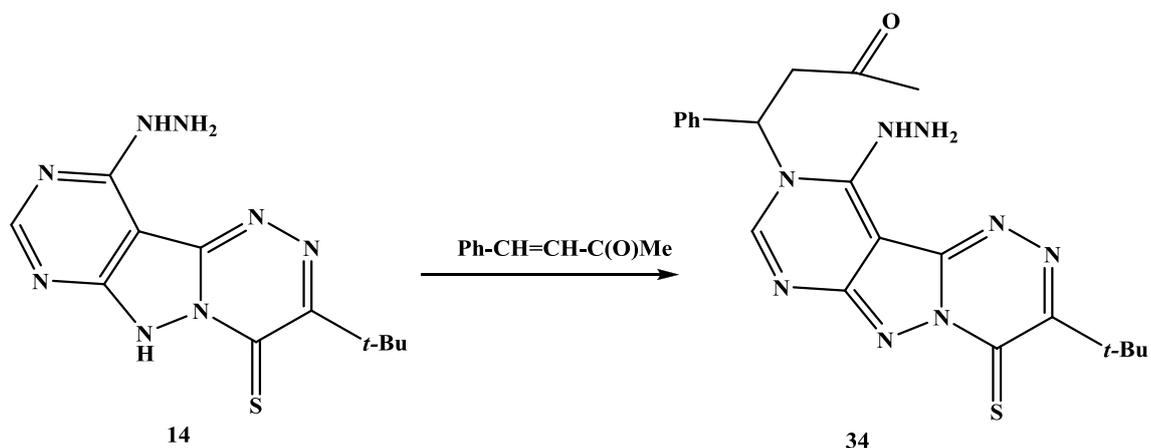


R Ph(20), p-Br-C₆H₄-(21), p-NO₂-C₆H₄-(22), p-Cl-C₆H₄-(23), p-Me₂N-C₆H₄-(24), 3-ОН-4-ОН-С₆Н₃-(25).

Кипячение соединения 14 с ароматическими альдегидами в спиртовой среде в присутствии каталитических количеств H₂SO₄ позволило получить соответствующие гидразоны – 3-*tert*-бутил-11-арилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны (20-25). В условиях эксперимента – кислая среда происходит гидролиз тионной группы. В ИК спектрах соединений 20-25 появляется интенсивная полоса поглощения группы C⁴=O при 1687-1700 см⁻¹.

3-*tert*-Бутил-11-гидразино-10-(1'-фенилбутанон-3'-ил)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (34) получили при кипячении (30 ч) бензальацетона с соединением 14 в спиртовой среде. Вместо ожидаемого гидразона прошло алкилирование по атому N¹⁰ гетероцикла (схема 7).

Схема 7

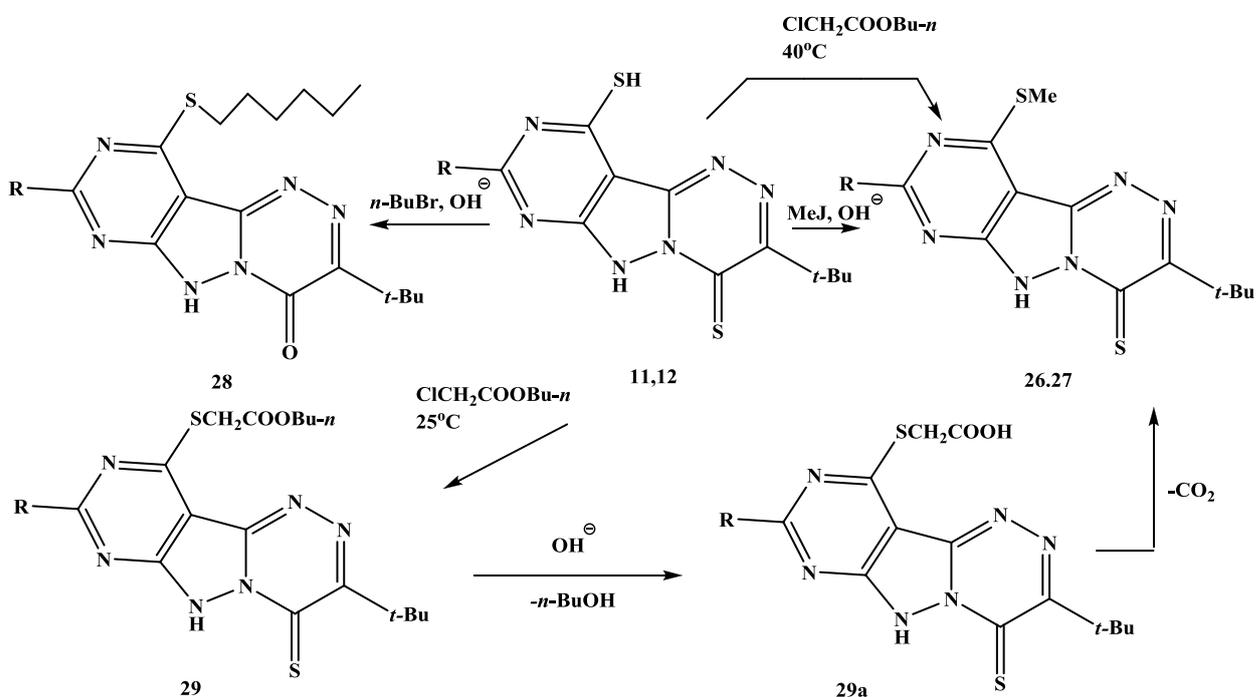


Тиоксогруппа легко подвергается алкилированию под действием алкилирующих агентов. Во избежание осмоления реакции проводили в водно-спиртовом растворе щелочи при невысоких температурах (схема 8). По меркаптогруппе соединений 11,12 проведено алкилирование различными агентами с выделением 3-*tert*-бутил-9-R-11-алкилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)тионов(онов) (26-28). Наряду с алкилированием по тиоксогруппе (C¹¹-SH) применение бромистого *n*-бутила приводит к одновременному гидролизу по тиоксогруппе в положении 4

гетероцикла. В ИК спектре 3-*tert*-бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (28) появляется характеристическая полоса поглощения при 1709 см^{-1} (C=O). Масс спектр соединения 28 подтверждает его структуру $333,1492 [M + H]^+$, $355,1312 [M + Na]^+$.

При алкилировании *n*-бутиловым эфиром монохлоруксусной кислоты соединения 11 в водно-спиртовой щелочи в зависимости от условий проведения реакции (температуры и времени) выделены соединения различного строения: 3-*tert*-бутил-11-[(*n*-бутоксиэтаной)меркапто]пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (29) (25°C , 24 ч) и 3-*tert*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (26) (40°C , 12 ч). При повышении температуры проходит гидролиз по сложноэфирной связи с образованием соединения 29а, которое подвергается в условиях эксперимента декарбоксилированию. Встречным синтезом из соединения 29 при нагревании в щелочной среде выделено соединение 26. Сигналы протонов соединения 29 в спектре ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,8-1,1 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,4 с (9H, *Bu-t*); 2,7 с (2H, SCH_2C); 3,5-3,9 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 4,1-4,3 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,6 с (1H, CH), 13 с (уш., 1H, NH). Синглет протонов группы MeS- расположен при 4,1 м.д. для соединения 26.

Схема 8



Проведен синтез 3-*tert*-бутил-9-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов и взаимодействием с P_2S_5 получены его тиоаналоги. Исследованы реакции нуклеофильного замещения,

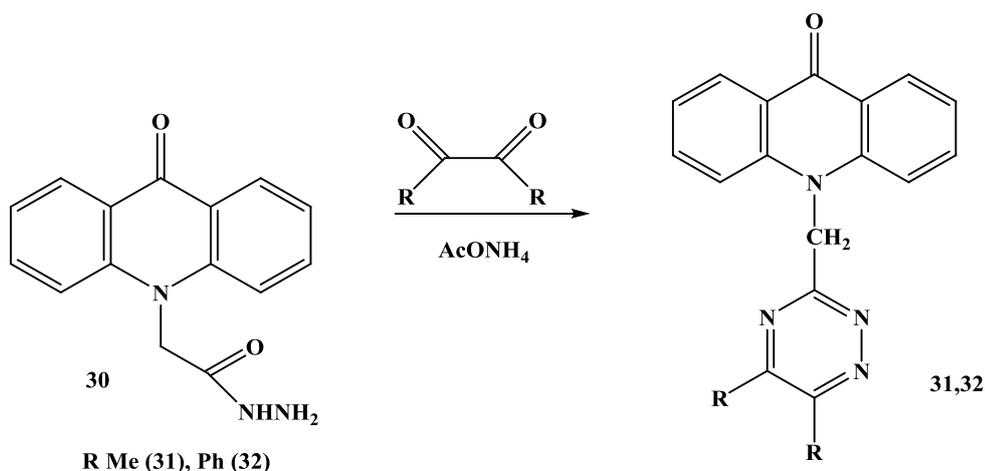
алкилирования по тиоксогруппе. На основе гидразинопроизводных получены новые производные и гетероконденсированные системы.

Синтез 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5-R-6-R-1,2,4-триазинов

3-[(Акрид-9-он-10-ил)метил]-5-R-6-R-1,2,4-триазины (31,32) получили конденсацией гидразида (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты (30) при кипячении в течение 3 ч в среде ледяной уксусной кислоты с ацетатом аммония и α -дикарбонильными соединениями (диацетилом, бутандионом-2,3) (схема 9).

В спектрах ЯМР ^1H мультиплет протонов фенильных колец, входящих в состав акридинового кольца, расположен при 7,1 - 7,5 м.д. (32) и 7,3-8,4 м.д. (31) интенсивностью 8H. При 7,6-8,4 м.д. находится мультиплет протонов фенильных заместителей, интенсивностью 10H, отнесенный к фенильным заместителям в положении 5 и 6 триазинового кольца (32). Синглет протонов метиленовой группы расположен при 5,75 м.д. (31) и 6.3 м.д. (32). Масс-спектр соединения (31) подтверждает его строение: 317.1397 $[M + H]^+$, 339.1216 $[M + Na]^+$

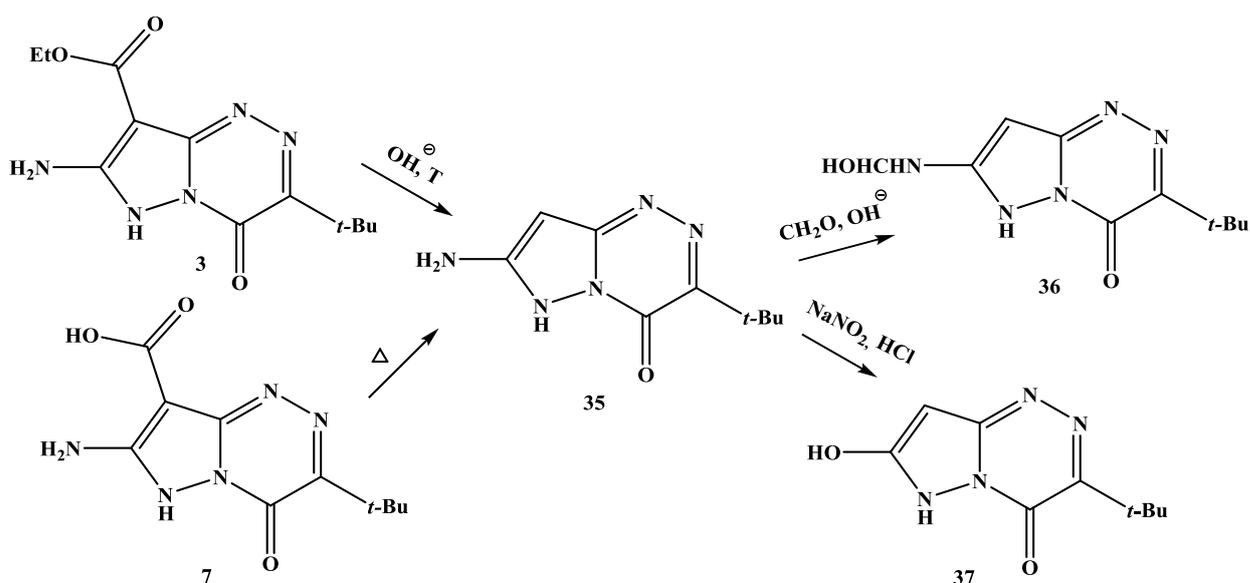
Схема 9



7-Амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-оны в реакциях гетероциклизации и функционализации

Кипячение этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) с 85% гидразингидратом в спиртовой среде привело к выделению 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-она (35) (схема 10), вместо ожидаемого 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбгидразида.

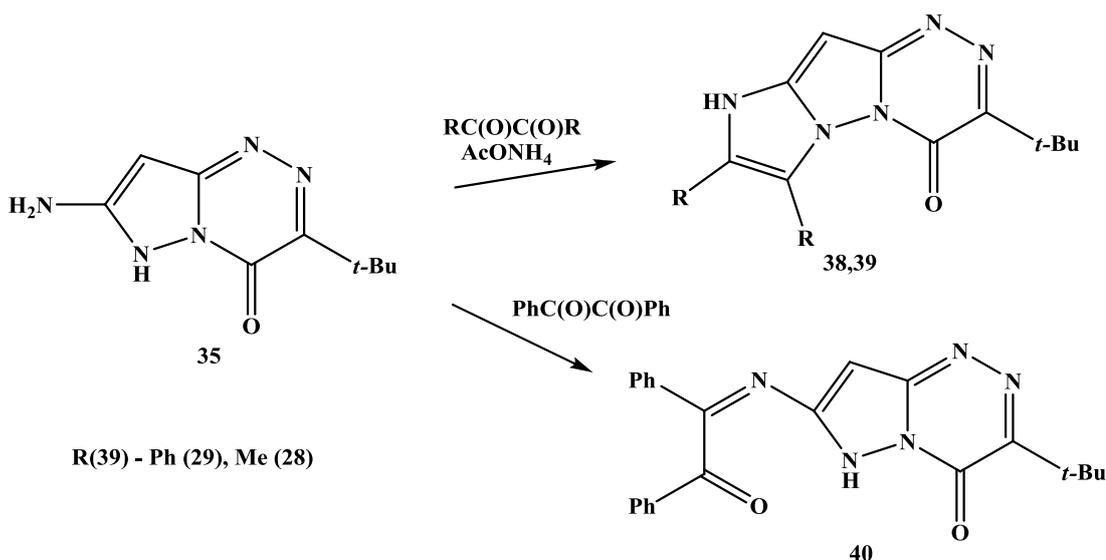
Схема 10



Наличие воды приводит к нуклеофильному замещению этокси группы на гидроксигруппу, а длительное кипячение (10-12 ч) благоприятствует декарбосилированию карбоновой кислоты (7). Встречным синтезом из кислоты 7 при нагревании выделено соединение 35. В спектре ЯМР ^1H синглет протона при атоме C^8 гетероцикла расположен при 8,4 м.д., а в ИК спектре при 1628 см^{-1} имеется валентное колебание группы $\text{C}^4=\text{O}$ (для исходного соединения 3 – при 1641 см^{-1}).

Нами проведено формилирование аминогруппы соединения 35 формальдегидом в щелочной среде (комнатная температура, 20 ч) в результате выделен 3-*трет*-бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (36). Используя известную реакцию в органической химии – диазотирования – получили 3-*трет*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (37). Реакцию проводили действием нитрита натрия в солянокислой среде при 0°C в течение 30 мин на соединение 35. Промежуточную соль диазония отфильтровывали и кипятили 2 ч в разбавленной соляной кислоте. Синглет протонов гидроксигруппы в спектрах ЯМР ^1H соединения 36 расположен при 4,05 м.д., а гидроксигруппы соединения 37 – при 3,35 м.д.

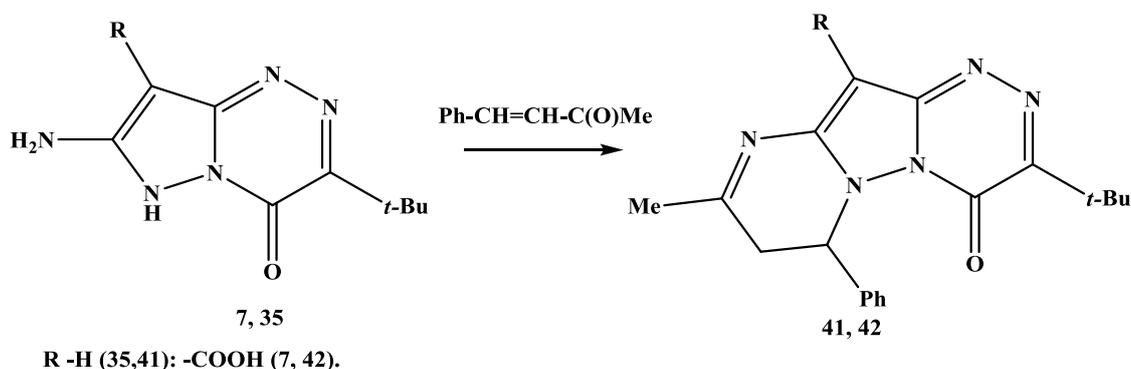
Аминогруппа в положении 7 пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) вступает в реакции конденсации с карбонильными соединениями. Кипячение 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) в ледяной уксусной кислоте с дифенилэтандионом привело к выделению 3-*трет*-бутил-7-[(бензоилфенилметилен)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (40), а кипячение соединения 35 с дифенилэтандионом (диацетилом) в ледяной HAc в присутствии ацетата аммония позволило получить 3-*трет*-бутил-4-оксо-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (38,39) (схема 11). Наличие ацетата аммония приводит к межмолекулярной конденсации с образованием имидазольного цикла. Замыкание цикла проходит при длительном кипячении (15 ч).



Масс спектры соединений 39 ($383,1741[M + H]^+$, $405,1560[M + Na]^+$, $421,1299[M + K]^+$) и 40 ($400,1768[M + H]^+$, $422,1587[M + Na]^+$, $438,1327[M + K]^+$) подтверждают их структуру. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений 38,39 сигналы атомов углерода *tert*-бутильной группы находятся при 27,58-27,79 (C-(CH_3)₃) и 36,76 (C-(CH_3)₃) (соединение 38), а для соединения 39 при 28,06 (C-(CH_3)₃); 37,06 (C-(CH_3)₃). Сигналы атомов углерода фенильных заместителей соединения 39 расположены при 129,08 и 130,18 м.д., а сигналы атомов углерода метильных групп соединения 38 – при 10,10 и 24,16 м.д.

Исследовано взаимодействие 7-амино-3-*tert*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов (7, 35) с бензальацетоном (схема 12). Реакцию проводили в спиртовой среде при кипячении в течение 30 ч и выделили 3-*tert*-бутил-9-метил-7-фенил-12-R-7*H*,8*H*-пириמידо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны (41,42). Попытки провести реакцию конденсации 7-амино-3-*tert*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов (R – COOEt, –CONH₂, –CN) с бензальацетоном в условиях описанного выше эксперимента не увенчались успехом. Получено несколько продуктов реакции, которые мы не смогли идентифицировать, причем по данным масс-спектров видно, что происходит разрушение цикла.

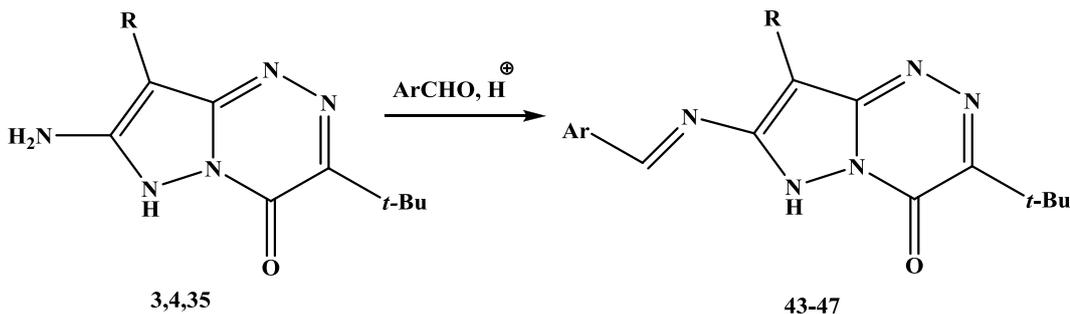
Схема 12



Соединения 41,42 – окрашенные кристаллические вещества, нерастворимые в воде, спирте, но растворимы в большинстве органических растворителях. В спектрах ЯМР ^1H мультиплет протонов фенильного заместителя при атоме C^7 гетероцикла находится при 7,25-7,65 м.д., а синглет протона при атоме C^7 – при 6,8-6,9 м.д.; дуплет протонов (интенсивностью 2H) при атоме C^8 расположен при 7,15 м.д.(41) и 7,6 м.д.(42).

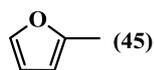
Исследованы реакции взаимодействия ароматических альдегидов с 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-онами (3,4,35). Реакции проводили в среде полярного растворителя с добавлением каталитических количеств серной кислоты при кипячении (5-7 ч) (схема 13). В качестве ароматических альдегидов использовали бензальдегид, *n*-(N,N-диметиламино)бензальдегид, фурфурол и выделили 7-(Ar-метиленамино)-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-оны (43-47). Реакции проходят по общеизвестному механизму нуклеофильного присоединения-отщепления альдегидов к аминам с образованием иминов. Полученные имины устойчивые кристаллические соединения, что обусловлено строением аминов, входящих в состав гетероциклических соединений, и применением ароматических альдегидов. Выхода реакций – 48 – 72%.

Схема 13



R -H (35, 47), -C(O)OEt (3, 43-45), -CN (4, 46);

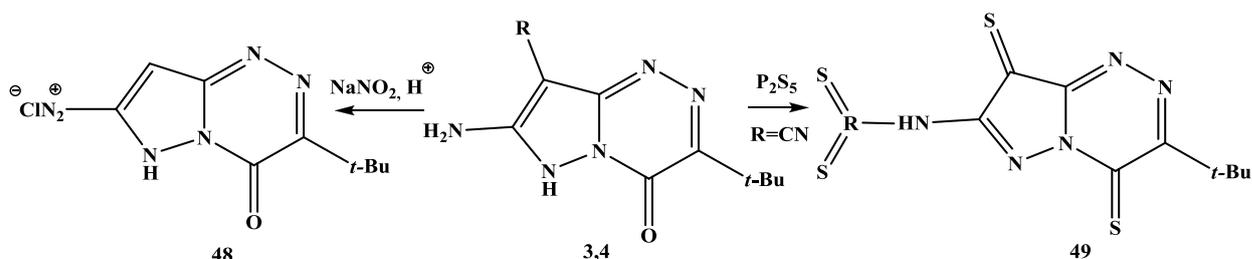
Ar -Ph (43,46, 47), -C₆H₄-NMe₂ (44),



В ИК спектрах соединений (43-47) сохраняется характеристическая полоса поглощения группы $\text{C}^4=\text{O}$ гетероцикла при 1580-1614 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H синглет протона группы - $\text{CH}=\text{N}$ - расположен при 7,3-8,25 м.д., а мультиплет протонов фенильного заместителя находится при 7,1-7,7 м.д.

Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) использовали в реакциях диазотирования. Диазотирование проводили нитритом натрия в солянокислой среде при 0°C в течение 30 мин и выделили (3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинил-7)дiazоний хлорид (48). Наряду с диазотированием по аминогруппе происходит гидролиз этоксигруппы с последующим декарбоксилированием (схема 14). В ИК спектре соединения 48 появляется характеристическая полоса поглощения при 2238 cm^{-1} . Синглет протона в спектре ЯМР ^1H при атоме углерода C^8 гетероцикла расположен при 8,5 м.д.

Схема 14



При кипячении этил 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновой кислоты (3) с P_2S_5 выделяют этил 7-амино-3-*трет*-бутил-5-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновую кислоту (8). Замена этоксигруппы на цианогруппу в положении атома С⁸ пиразолотриазина приводит к изменению направления реакции с P_2S_5 – выделен N-(3-*трет*-бутил-4,8-дителиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадитиофосфорной кислоты (49) (348 [M⁺]). В спектре ЯМР ¹H имеются синглеты протонов при 1,35 м.д. (*трет*-бутильной группы) и 6,7 м.д. (NH-группы). В ИК спектре соединения 49 отсутствуют характеристические полосы поглощения группы C≡N при 2270 см⁻¹ и группы C⁴=O при 1690 см⁻¹. Наличие цианогруппы в пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазине приводит к нуклеофильному замещению ее на тиоксогруппу (реакцию проводили в избытке пентасульфида фосфора). Одновременно происходит фосфорилирование аминогруппы.

В результате исследования реакционной способности 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов получены новые гетероконденсированные системы, содержащие в своем составе пиримидиновый или имидазольный циклы, а также новые производные с участием аминогруппы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны являются удобными реагентами в синтезе новых функциональных производных и гетероконденсированных систем, содержащих пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый фрагмент. Доказано, что природа заместителя в положении 8 пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов влияет на ход реакции.
2. Разработаны методы синтеза ранее неописанных N-(3-*трет*-бутил-4,8-дителиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амида метадитиофосфорной кислоты и производных имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов.
3. Впервые проведено замещение оксогрупп на тиоксогруппы в 3-*трет*-бутил-9-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионах и исследовано нуклеофильное замещение по тиоксогруппе, которое позволило получить алкилмеркапто-, гидразинопроизводные.
4. Разработаны методы синтеза на основе гидразино пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, позволяющие получить

арилиденгидразино-, азидопроизводные и гетероконденсированные системы, содержащие тетразольный цикл.

5. Показана возможность формирования триазинового цикла на основе гидразида (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты в реакциях с α -дикетонами.

6. Использование микроволнового синтеза на системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System) фирмы SEM Corporation позволило усовершенствовать методики получения различных производных, содержащих пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент.

Список публикаций по теме диссертации:

1. Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю. Реакционная способность 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрила // ЖОрХ. 2013. Т. 49, №5. С. 775-777.

2. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. Синтез и реакционная способность 7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она // ЖОХ. 2014. Т. 84, №12. С. 2064-2066.

3. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. Синтез и реакционная способность 3-*tert*-бутил-8-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,10(6*H*,9*H*)-дитионов // ЖОрХ. 2015. Т. 51, №3. С. 411-414.

4. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. Синтез 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5,6-*R*-1,2,4-триазинов // ЖОХ. 2015. Т. 85, №10. С. 1740-1741.

5. Миронович Л.М., Будыкина Д.В., Подольникова А.Ю. Исследование ИК-спектров 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-8-*R*-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов // Известия ЮЗГУ. Серия Техника и технологии. 2015. Т.14, №1. С. 91-96.

6. Mironovich L.M., Kostina M. V., Podolnikova A.Y. Synthesis and reactivity of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-cyano-1,4-dihydropyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazin-4-one // Chemistry of nitrogen containing heterocycles: abstr. of International conf., Kharkiv, Ukraine. 12-16 October 2012. P.22.

7. Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю. Реакционная способность 7-амино-3-*tert*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов(тионов) // Тез. докл. II Всероссийской научной конференции (с междунар. участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», М. 23-27 апреля 2012 г. Ч. 1. С. 68.

8. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю., Савенкова Д.И. Синтез 3-*tert*-бутил-4,10-диоксо-8-*R*-6*H*,10*H*-пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов // Тез. докл. Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013», СПб. 17-21 июня 2013 г. С. 229-230.

9. Миронович Л.М., Щербинин Д.В., Разиньков Д.Ю., Подольникова А.Ю. Реакционная способность 4-замещенных 1,2,4-триазинов // Материалы 5-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ, Воронеж. 16-18 апреля 2013 г. С.424-426.

10. Подольникова А.Ю., Миронович Л.М. Реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо(тиоксо)-8-*R*-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинов // Тез. докл. III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», М. 21-25 апреля 2014 г. С. 258.

11. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V., Podolnikova A.Y. Synthesis and reactivity of 7-amino-4-oxo-3-*R*-8-*R*'-6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // The International Conference «Molecular Complexity in Modern Chemistry – MСМС – 2014» Book of abstracts, М. 13-19 September 2014. P. 210.

12. Подольникова А.Ю., Миронович Л.М., Лепина И.М. Синтез производных (акридинил-9)-1,2,4-триазинов // Сборник тезисов докладов VI Международной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН, М. 16-17 апр. 2014 г. С. 253-254.

13. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю., Валуева К.Е., Градинар А.В. Синтез 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона // Тез. докл. Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи 2015», Иркутск. 18-22 мая 2015 г. С. 190-191.

14. Подольникова А.Ю., Валуева К.Е., Градинар А.В., Миронович Л.М. Модификации методов синтеза 4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он-3(2*H*)-тиона // Сборник научных статей 3-й Международной молодежной научной конференции Поколение будущего: Взгляд молодых ученых, Курск. 13-15 ноября 2014 г. С.288-290.

15. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю., Еремина А.В., Галаева Я.Ю. 7-Амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны в реакциях нуклеофильного присоединения-отщепления // Научные перспективы XXI века: материалы Международной научно-практической конференции, Нефтекамск, 31 марта 2015 г. С 67-69.

16. Подольникова А.Ю., Миронович Л.М. Взаимодействие α -дикетон с 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оном // Тез. докл. Международной молодежной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии – 2015», Курск. 23-26 сентября 2015 г. С.13-14.

17. Mironovich L.M., Podolnikova A.Yu., Shcherbinin D.V. New heterocondensed systems based on derivatives of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // International Congress «KOST-2015» on chemistry of heterocyclic compounds: abstr. of conf. М., 18-23 October 2015. P. 332