

КУДАЯРОВА РУШАНИЯ РАВИЛЬЕВНА



**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-1,2,4-ТРИАЗИНДИОНА-5,6**

Специальность 02.00.03 - «Органическая химия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре прикладной химии и физики Уфимского государственного нефтяного технического университета.

Научный руководитель доктор химических наук
Мазитова Алия Карамовна.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Злотский Семён Соломонович;
кандидат химических наук
Дехтярь Евгений Фёдорович.

Ведущая организация Научно-исследовательский
технологический институт
гербицидов и регуляторов
роста растений с ОЭП АН РБ.

Защита диссертации состоится «23» декабря 2004 года в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при Уфимском государственном нефтяном техническом университете по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского государственного нефтяного технического университета.

Автореферат разослан «23» ноября 2004 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Сыркин А.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несимметричные триазины - перспективный класс гетероциклических соединений, обладающий разнообразным спектром биологического действия. Большой интерес у исследователей вызывает наличие у производных 1,2,4-триазина фармакологической и пестицидной активностей. Среди них выявлены фунгициды, инсектициды, акарициды, гербициды, регуляторы роста и развития растений, лекарственные и ветеринарные препараты, а также предложено их применение в качестве стабилизаторов-антиоксидантов для широкого класса полимеров. Однако известные возможности синтеза 1,2,4-триазинов ограничены доступностью исходного сырья, многостадийностью процесса и трудоёмкостью методов получения, вследствие чего несимметричные триазины до настоящего времени не находят широкого применения.

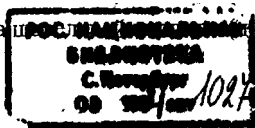
В литературе описаны производные 1,2,4-триазина, содержащие кислород в положениях 3; 5; 3 и 5; 3 и 6. Что касается 5,6-диоксозамещённых несимметричных триазинов, то они изучены недостаточно. Поэтому актуальными и перспективными представляются исследования по разработке методов синтеза на основе доступного нефтехимического сырья и изучению физико-химических и биологических свойств 1,2,4-триазиндионов-5,6.

Работа выполнена в соответствии с научно-технической программой Министерства образования РФ «Научные исследования высшей школы в области химии и химических продуктов» (приказ Минобразования РФ от 08.02.2000г., №391).

Цель работы. Целью исследований является синтез соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6, изучение их физико-химических свойств и биологической активности.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- анализ и обобщение литературных данных о методах получения, физико-химических и биологических свойствах 1,2,4-триазинов;
- разработка методов получения соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6 на основе доступного диэтилового эфира п-хлоранилина (этилоксалата);



- изучение некоторых химических превращений полученных соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6;

исследование биологической активности синтезированных 1,2,4-триазиндионов-5,6.

Научная новизна. Впервые разработаны одностадийные методы синтеза 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 реакцией диэтилоксалата с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и аминокванидином.

Впервые разработаны методы получения 4-амино- и 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 на основе диэтилоксалата, гидразин-гидрата, анилина и муравьиной кислоты.

Химическими превращениями 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 получены их производные, ранее не описанные в литературе. На основе 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (1) получены 3-гидразино- (6), 3-анилино- (7), 3-этокси- (8), 3-гидрокси-4-ацетил- (12), 3-гидрокси-4-метил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (14), триазиноксиуксусная кислота (9) и другие соединения, а на основе 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (2) получены 3-алкилтиопроизводные (15,16), 3-натрийсульфидо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (17), триазинтиоуксусная кислота (18), дисульфид (19) и триазинсульфокислота (20).

Конденсацией 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (3) с бензоилхлоридом и уксусным ангидридом получены N-замещённые аминотриазиндионы-5,6 (21,22), с бензальдегидом и фурфуролом - бензилиден- и фурфурилидентриазиндионы-5,6 (23,24), а также получен ряд аммониевых солей (25-28).

Практическая ценность работы. Разработаны новые методы синтеза производных 1,2,4-триазиндиона-5,6 на основе доступного нефтехимического сырья.

Исследована противомикробная активность новых соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6. Установлено, что 3-гидрокси-4-метил- и 3-натрийсульфидо-

1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 обладают умеренным и активным действием против ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Показано, что 3-амино- и 3-гидрокси-4-ацетил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 способствуют стимуляции иммунной системы и активизации в кишечнике нормофлоры.

Испытания пестицидной активности соединений 1,2,4-триазинового ряда показали, что наибольшую гербицидную активность проявили 4-амино- и 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6. Ростстимулирующую активность проявил 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6.

Апробация работы. Представленные в диссертации результаты были доложены на VII Международной научно-технической конференции «Проблемы строительного комплекса России» при VII Международной специализированной выставке «Строительство, коммунальное хозяйство, энерго-ресурсосбережение - 2003» (Уфа, 2003), XVI Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2003), научно-практической конференции «Нефтепереработка и нефтехимия - 2003» (Уфа, 2003), 54-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных (Уфа, 2003), VIII Международной научно-технической конференции при VIII Международной специализированной выставке «Строительство. Коммунальное хозяйство. Энергосбережение. Электротехника и энергетика 2004» (Уфа, 2004), 55-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных (Уфа, 2004). На международных конференциях доклады удостоены дипломами I - II степени.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 170 страницах, включает 6 таблиц, 5 рисунков, приложения; список литературы состоит из 221 библиографического наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе приведен аналитический обзор литературных данных по методам синтеза производных 1,2,4-триазина из семикарбазидов, тиосемикарбазидов, амингуанидинов, гидразина и его производных. Приведены свойства и возможные области применения 1,2,4-триазинов.

Во второй главе приведены характеристика исходного сырья, методики синтеза и анализа исходных продуктов и целевых триазинов.

В третьей главе изложены результаты исследования реакций взаимодействия диэтилового эфира щавелевой кислоты с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и амингуанидином, протекающих в результате нуклеофильной атаки атомами азота гидразинпроизводных карбонильного углерода диэтилоксалата. Схема синтеза приведена на рис. 1

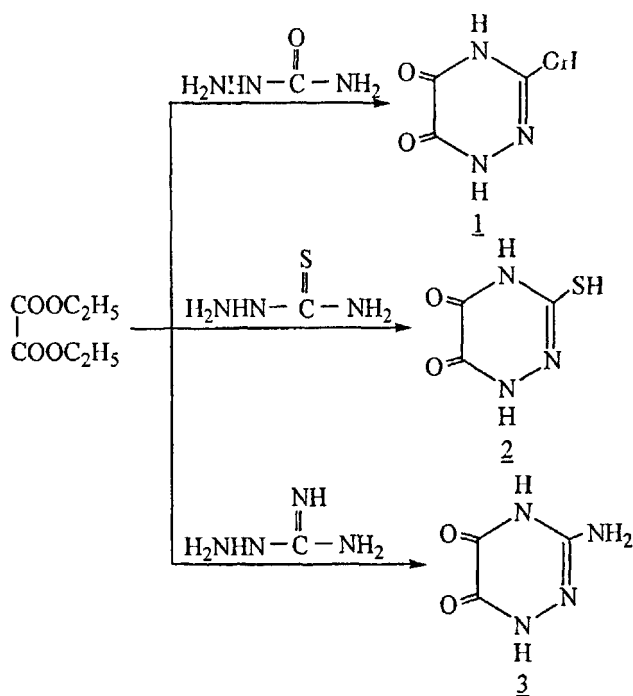


Рис.1. Схема синтеза производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6

С целью подбора оптимальных условий протекания реакции взаимодействия диэтилового эфира шавелевой кислоты с семикарбазидом, обеспечивающим наибольший выход целевого продукта, проведён ряд экспериментов по методу «опыт-точка». Изучалось влияние мольного соотношения реагентов, продолжительности реакции, температуры и свойств растворителей на выход триазина **1**.

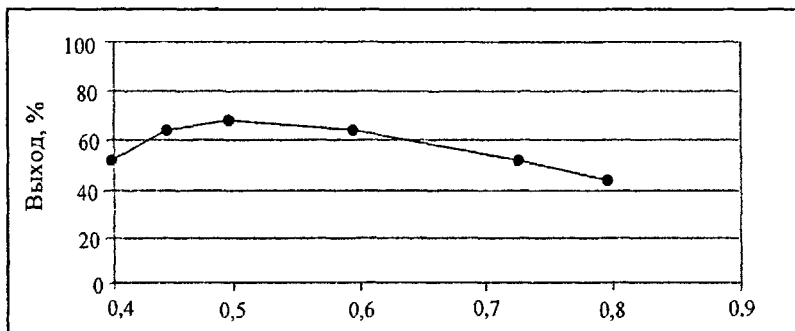
При исследовании влияния мольного соотношения исходных реагентов установлено, что для получения триазина **1** с наибольшим выходом (69%) необходимо применение избытка семикарбазида (мольное соотношение реагентов 0,48:0,50). При эквимольном соотношении исходных реагентов выход триазина составляет 58%, уменьшаясь с увеличением избытка семикарбазида за счёт образования побочного продукта линейной структуры, который не циклизуется в условиях проведения синтеза.

Полученные результаты исследований изображены на рис. 2, а.

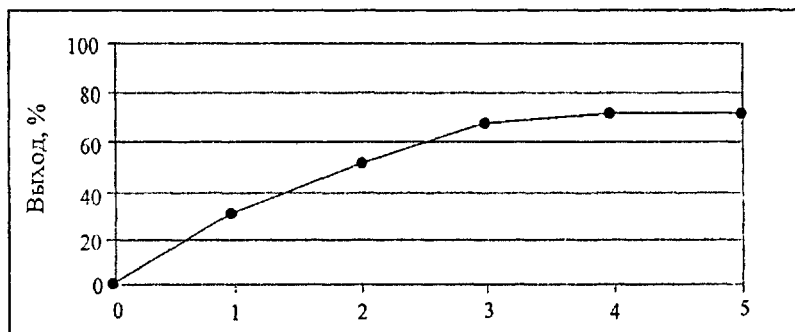
Изучение зависимости выхода триазина **1** от продолжительности процесса показало, что оптимальное время реакции составляет три часа. Увеличение продолжительности кипячения не приводит к существенному увеличению выхода продукта (рис. 2, б).

В качестве растворителей были опробованы метиловый, этиловый спирты и ДМФА (рис. 2, в). Наибольший выход триазина **1** (69%) был получен в метиловом спирте в присутствии метилата натрия, наименьший (30%) - в ДМФА. В этиловом спирте выход триазина **1** составил 42% (в присутствии ацетата натрия) и 54% (в присутствии этилата натрия).

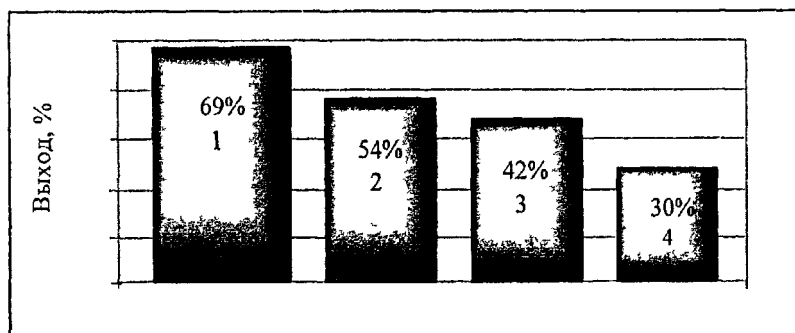
Взаимодействие диэтилоксалата с семикарбазидом начинается с атаки атомом азота N^1 молекулы семикарбазида карбонильного углерода диэтилоксалата. Группа $-OC_2H_5$ молекулы диэтилоксалата снижает электрофильность карбонильного углерода, вследствие чего частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода диэтилоксалата недостаточен для атаки его гидразиногруппой семикарбазида.



а - количество семикарбазида на 0,48 моль диэтилоксалата, моль (65°C, 3 часа)



б - продолжительность реакции, ч (65°C; диэтилоксалат: семикарбазид = 0,48 0,50)



в - температура, °C (диэтилоксалат: семикарбазид = 0,48-0,50; 3 часа)

Рис.2. Зависимость выхода 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-5,6

от условий проведения реакции: а - мольного соотношения реагентов;

б - продолжительности реакции; в - температуры (1 - 65-70°C; $\text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_3\text{ONa}$;

2 - 80-85°C; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$; 3 - 80-85°C, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{CH}_3\text{COONa}$, 4 - 153°C, ДМФА)

В таких случаях необходимо применение веществ, повышающих электрофильность карбонильного атома углерода диэтилоксалата и тем самым способствующих его взаимодействию с семикарбазидом.

В нашем случае наибольший выход триазина **1** в метаноле можно объяснить способностью лёгкого отщепления водорода в виде протона и вследствие этого протонирование карбонильного атома углерода молекулы диэтилоксалата с последующим взаимодействием слабого нуклеофила - молекулы семикарбазида - с атомом углерода. Низкий выход **1** в ДМФА, по-видимому, связан с тем, что диметилформамид является апротонным растворителем, не способным отдавать протоны и тем самым увеличивать положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы диэтилоксалата и активность этой карбонильной группы.

3-Гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 представляет собой белое кристаллическое вещество с высокой температурой плавления, растворимое в воде и ограниченно растворимое в ДМСО и в толуоле.

Взаимодействием диэтилового эфира щавелевой кислоты с тиосемикарбазидом был получен 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**2**).

Реакции диэтилоксалата с тиосемикарбазидом были проведены в присутствии метилата натрия в среде метилового спирта и в среде этанола в присутствии свежeproкалённого ацетата натрия. Наибольший выход триазина (**2**) был получен в метиловом спирте в присутствии метилата натрия (19%), наименьший (9%) - в этиловом спирте в присутствии ацетата натрия. Низкий выход целевого триазина, возможно, связан с тем, что для тиосемикарбазида характерно таутомерное равновесие: гидразид тиокислоты \rightleftharpoons меркаптогидразон, и это равновесие больше смещено в сторону меркаптогидразона, предположительно, вступающего в реакцию с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты с образованием пятичленного цикла, который выделить не удалось.

Полученный 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**2**) представляет собой кристаллическое вещество жёлто-зелёного цвета, растворимое

в воде и не растворимое в таких органических растворителях, как ДМСО, бензол, толуол.

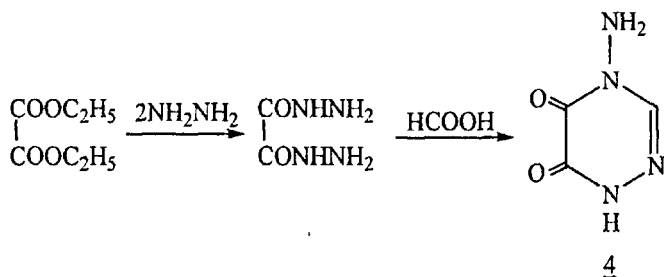
Аналогичные исследования были проведены с целью получения продукта конденсации диэтилоксалата с аминоксалином - 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазииндиона-5,6 (3).

Так, в присутствии метилата натрия в среде метилового спирта выход целевого продукта (3) составил 42%, а в среде этанола в присутствии ацетата натрия выход аминотриазина не превысил 23%. В ДМФА ожидаемый 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазииндион-5,6 не был получен. По-видимому, это связано с тем, что ДМФА является апротонным растворителем.

Целевой аминотриазин (3) представляет собой вещество бежевого цвета, растворимое в воде, ограниченно растворимое в ДМСО и не растворимое в бензоле, толуоле.

Были изучены различные варианты вовлечения диэтилоксалата в синтез замещённых триазииндионов.

Так, 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазииндион-5,6 (4) был синтезирован на основе диэтилоксалата, который подвергался гидразинолизу в спиртовой среде. Взаимодействием образующегося дигидразида щавелевой кислоты с муравьиной кислотой был получен целевой продукт 4



Для определения условия проведения синтеза, позволяющих получить триазин 4 с максимальным выходом, было изучено влияние мольного соотношения дигидразид щавелевой кислоты : муравьиная кислота, температуры, продолжительности реакции и природы растворителей на выход целевого триазина. Опыты проводили по методу «опыт-точка».

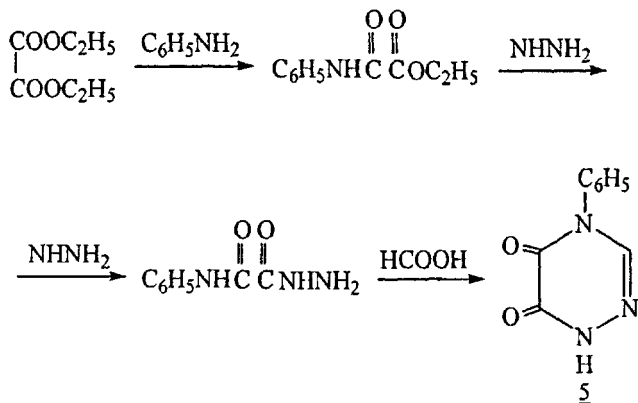
II

Установлено, что для получения 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (**4**) с наибольшим выходом необходимо применение избытка дигидразида щавелевой кислоты. Оптимальное мольное соотношение реагентов составляет 1,25:1. Увеличение избытка кислоты нецелесообразно, т.к. приводит к непроизводительному расходу исходных реагентов и не даёт желаемого результата.

Проведение реакции дигидразида щавелевой кислоты с муравьиной кислотой в среде этанола и ДМФА показало, что в этиловом спирте выход продукта составляет 31%, а в ДМФА - 47%. Низкий выход **4** в этиловом спирте может быть объяснён низкой температурой проведения синтеза. Поэтому для синтеза в качестве растворителя был выбран ДМФА при продолжительности проведения синтеза три часа.

Целевой продукт (**4**) представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в воде и не растворимое в ДМСО и в толуоле.

4-Фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**5**) был получен из монофениламида щавелевой кислоты, который синтезировали на основе диэтилоксалата и анилина. Затем монофениламид щавелевой кислоты подвергли гидразинолизу, и полученный гидразид монофениламида щавелевой кислоты циклизовали с муравьиной кислотой в триазин **5**.



С целью исследования условий протекания реакции гидразида монофениламида щавелевой кислоты с муравьиной кислотой был проведён ряд экспериментов по методу «опыт-точка».

На основании полученных результатов показано, что для получения триазина 5 с наибольшим выходом (39%) необходимо применение избытка гидразида монофениламида щавелевой кислоты при продолжительности реакции три часа. При эквимолярном соотношении гидразида монофениламида щавелевой кислоты и муравьиной кислоты выход не превышает 31%, уменьшаясь с увеличением избытка муравьиной кислоты. Это объясняется тем, что при избытке муравьиной кислоты происходит образование смолообразного побочного продукта, идентифицировать который не удалось.

На протекание реакции немаловажное влияние оказывает природа растворителя. В данном случае нуклеофильная реакция протекает с более высоким выходом (39%) в ДМФА, а в этиловом спирте выход составляет не более 26%.

Была предпринята попытка вовлечения в синтез уксусной кислоты, однако она не дала существенных результатов. Вероятно, сказывается тот факт, что метильный радикал частично гасит положительный заряд 5+ на карбоксильном углероде и снижает реакционную способность уксусной кислоты.

Целевой триазин (5) представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с высокой температурой плавления, растворимое в горячей воде и не растворимое в бензоле, толуоле.

Полученные 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 идентифицировали с помощью УФ-, ИК-, масс-, ЯМР ^{13}C спектров и элементного анализа. Физико-химические характеристики полученных соединений 1-5 приведены в табл. 1.

В четвёртой главе представлены результаты исследований некоторых химических превращений 3- и 4-замещённых 1,2,4-триазиндионов-5,6.

Были осуществлены некоторые химические превращения синтезированных 3-гидрокси- (1), 3-меркапто- (2) и 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 (3) для введения в молекулу 1,2,4-триазиндионов-5,6

Таблица 1

Физико-химические свойства производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6

№ соед.	Название соединения	Выход, %	Темп-ра плавления, °С	ИК-спектр, ν , см^{-1}	УФ- спектр, λ_{max} , нм	Масс- спектр, m/e	Элементный анализ	
							найдено N, %	вычисл. N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	3-гидрокси- 1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндион-5,6	69	218	700, 1460, 1560, 1660, 3320	210	129, 128, 101, 58, 56, 29	32,22	32,54
2	3-меркапто- 1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндион-5,6	19	240	650, 1480, 1600, 2550	236	145, 144, 116, 102, 45, 29	28,54	28,94
3	3-амино- 1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндион-5,6	42	Выше 300	720, 1460, 1680, 3440	210	128, 127, 100, 99, 85, 29	43,61	43,73
4	4-амино- 1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндион-5,6	47	224	720, 1460, 1530, 3300	220	128, 127, 99, 70, 56, 29	43,25	43,73
5	4-фенил- 1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндион-5,6	39	Выше 300	750, 1330, 1630, 3350	210, 262	189, 188, 160, 91, 70, 29	21,75	22,20

различных фрагментов, повышающих биологическую активность. За основу были взяты методики проведения реакций, известные для соединений гетероциклического ряда сходного строения.

Схемы химических превращений 1,4,5,6-тетрагидро-триазиндионов-5,6 (**1**, **2** и **3**) приведены на рис. 3, 4 и 5.

Для 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6, вероятно, возможно существование двух типов таутомерии - лактим-лактамной и кето-енольной, и данное соединение теоретически может существовать в семи формах.

Из различных возможных таутомерных форм для 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 рядом химических реакций были подтверждены две таутомерные формы.

3-Гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 может вступать в химические реакции как по оксо-, так и по гидроксильной группе в зависимости от условий реакции.

Были проведены реакции гидроксильной группы 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6.

Взаимодействие соединения (**1**) с гидразином приводит к образованию 3-гидразино- (**6**), с анилином - 3-анилино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 (**7**).

При действии на 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 йодистого этила в щелочной среде был получен 3-этокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**8**). Образование триазиноксиуксусной кислоты (**9**) происходит при действии на исходный триазин (**1**) натриевой соли хлоруксусной кислоты.

Реакцией оксогруппы триазина **1** с фурацилином получен 3-семикарбазон-5-нитрофурурилгексагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**10**).

Были осуществлены некоторые реакции иминной группы триазинового цикла соединения **1**.

Ацилированием 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 хлористым бензоилом в водном растворе гидроксида натрия был получен 4-бензоилгексагидро-1,2,4-триазинтрион-3,5,6 (**11**).

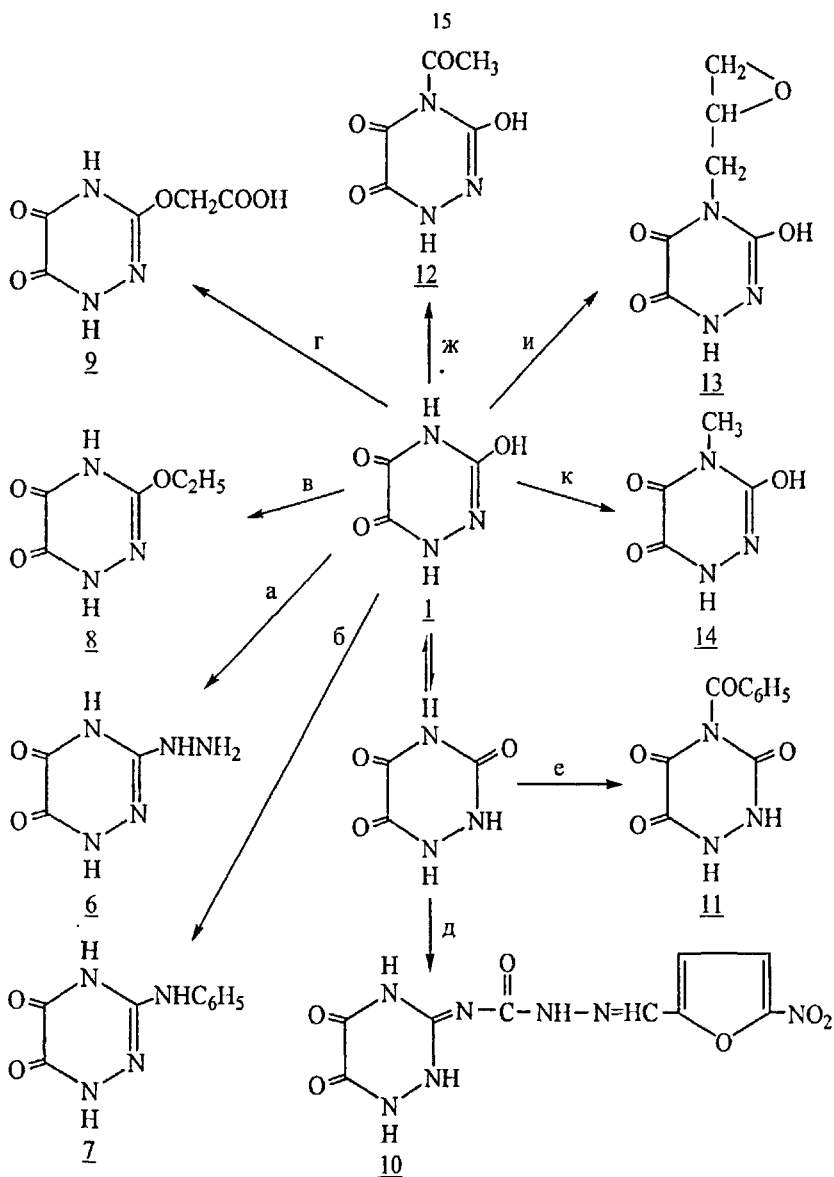
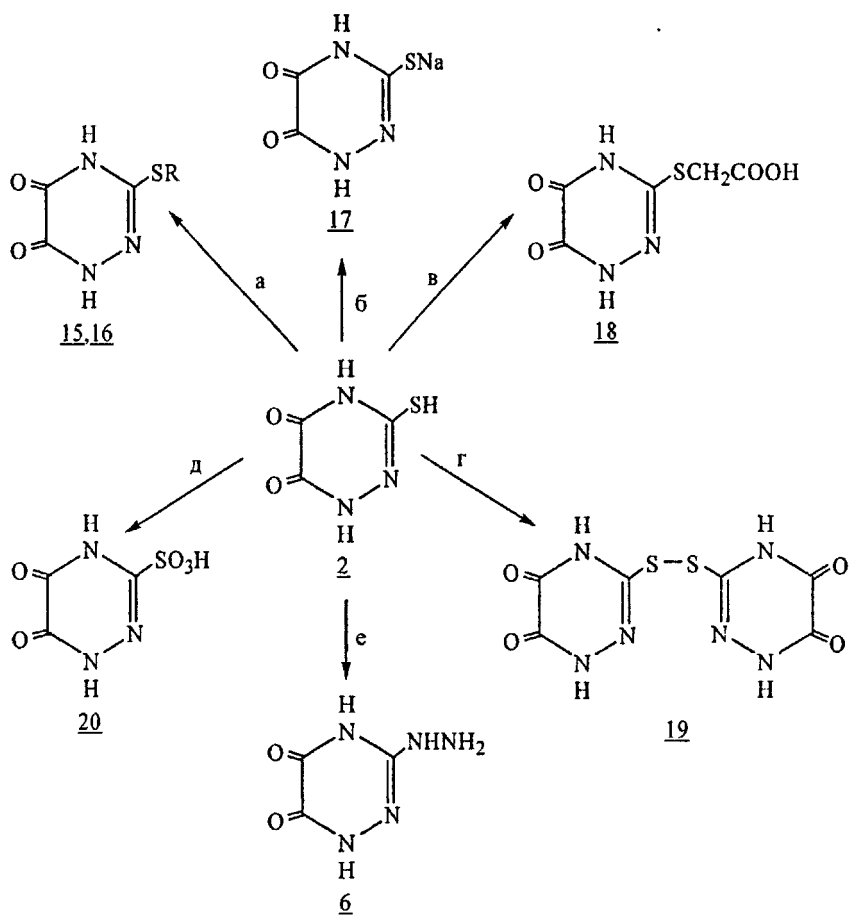


Рис. 3. Схема химических превращений 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (1): а - NH_2NH_2 ; б - $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$; в - $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$; г - ClCH_2COOH ; д - фурацилин; е - $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$; ж - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; и - эпихлоргидрин; к - CH_3I



где $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$.

Рис. 4. Схема химических превращений 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (2): а - $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}; \text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$; б - NaOH ; в - ClCH_2COOH ; г - I_2 ; д - H_2O_2 ; е - NH_2NH_2

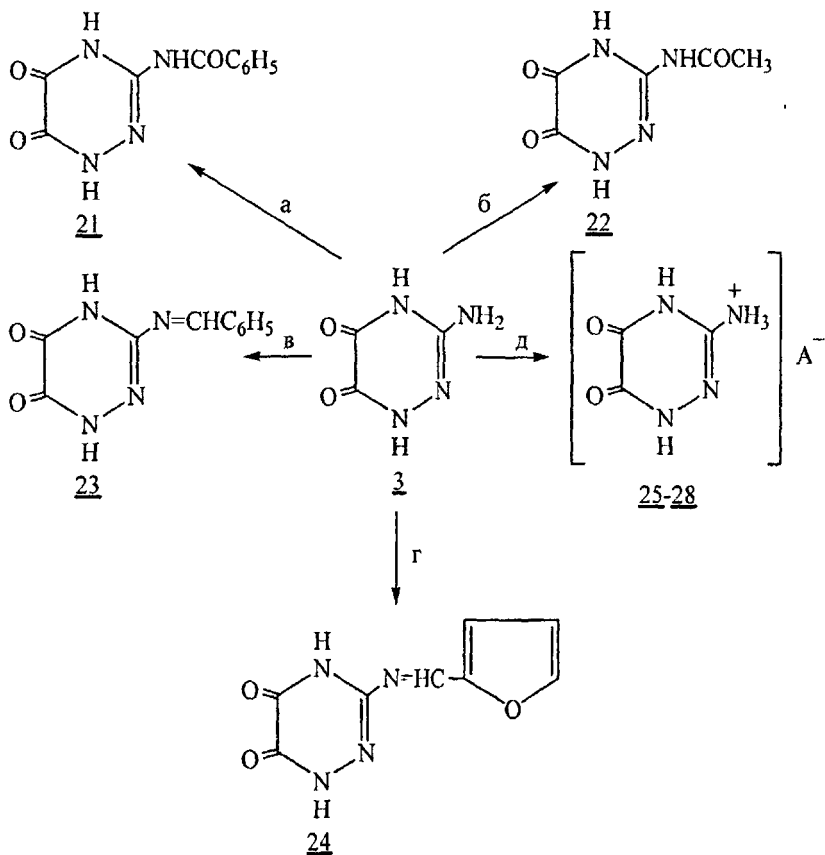


Рис. 5. Схема химических превращений 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (**3**): а - C_6H_5COCl ; б - $(CH_3CO)_2O$; в - бензальдегид; г - фурфурол; д - HA (где A = Cl, HSO₄, NO₃, C₆H₅COO)

Взаимодействием триазина **1** с уксусным ангидридом был получен 3-гидрокси-4-ацетил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**12**). Некоторые производные триазиндионов с заместителями в положении 4 (**13**, **14**) получены взаимодействием триазина **1** с эпихлоргидрином и алкилгалогенидами.

Физико-химические свойства соединений **6-14** приведены в диссертации.

Были проведены реакции S-алкилирования и окисления 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (**2**).

Взаимодействием 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (2) с галоидными алкилами в водно-щелочной среде получены 3-этилтио- (15) и 3-бутилтио-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (16). Действием натриевой соли монохлоруксусной кислоты на меркаптотриазин (2) в щелочной среде получена триазинтиоуксусная кислота (18). Окислением меркаптотриазина (2) элементарным йодом в растворе йодистого калия был получен дисульфид 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (19), реакцией соединения (2) с перекисью водорода в щелочной среде была получена 1,2,4-триазиндион-5,6-3-сульфокислота (20).

Изучены некоторые химические превращения 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (3). Так, реакцией 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (3) с хлористым бензоилом и ангидридом уксусной кислоты получены N-замещённые триазиндионы-5,6 (21,22), а конденсацией с бензальдегидом и фурфуролом - 3-бензилиден- и 3-фурфурилиден-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (23,24).

Проведён синтез аммониевых солей 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 (25-28).

Физико-химические свойства соединений 15-28 приведены в диссертации.

Строение синтезированных соединений подтверждено современными спектральными методами: УФ-, ИК-, масс- и ЯМР ^{13}C -спектров и данными элементного анализа.

Установлено, что синтезированные 1,2,4-триазиндионы-5,6 в ультрафиолетовой области имеют максимумы поглощения в интервале λ_{max} 210...300 нм. Исследование полос поглощения в ИК-спектрах показывает, что триазиновое кольцо даёт интенсивную полосу поглощения в области частот 1460...1660 см^{-1} , 700...750 см^{-1} . Полосы поглощения карбонильной группы находятся в области 1460...1660 см^{-1} , а также имеются сигналы в интервале 3190...3200 см^{-1} , характерные для гидроксильной группы, что указывает на наличие таутомерных форм.

В масс-(+) спектрах полученных соединений присутствуют интенсивные молекулярные пики, которые совпадают с расчётными значениями молекулярных масс, что свидетельствует о соответствии предполагаемой структуры реальной.

Распад гетероцикла производных 1,2,4-триазиндиона-5,6 связан с удалением стабильных нейтральных молекул, таких как моноокись углерода, цианистый водород. Кроме того, триазины, содержащие две и больше оксигруппы, после ионизации могут элиминировать также молекулу HNCO. Основное направление распада 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 заключается в отщеплении заместителей в положении -3 или -4 с последующим выбросом молекулы азота. Фрагментация оксо- и меркаптотриазинов происходит в двух направлениях, обусловленных наличием двух таутомерных форм (оксо-гидрокси и тиоксо-меркапто).

В пятой главе приведены результаты исследований биологической активности производных 1,2,4-триазиндиона-5,6.

Фармакологическое исследование проводилось совместно с Башкирским государственным медицинским университетом (БГМУ) и было направлено на поиск противомикробных свойств у синтезированных соединений.

Было установлено, что исследуемые соединения обладают противомикробной активностью в отношении ряда микроорганизмов.

Наибольшей активностью в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracoides*, *Vibrio*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigellae* spp., *Klebsiellae* spp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* обладают 3-гидрокси-4-метил- (14) и 3-натрийсульфидо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (17).

В лаборатории микробиологии и иммунологии кафедры паразитологии, микробиологии и вирусологии Башкирского государственного аграрного университета (БГАУ) проведены иммунологические и микробиологические испытания соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6.

Проведённые исследования показали, что 3-амино- (3) и 3-гидрокси-4-ацетил-1,4,5,6-тетрагидро- 1,2,4-триазиндионы-5,6 (12) способствуют

активизации естественных защитных сил организма - уровень бактерицидной, лизоцимной и комплементарной активностей сыворотки крови крыс повысился при применении этих соединений. Так, на 10-й день опыта регистрировали увеличение показателей бактерицидной активности сыворотки крови, по сравнению с фоновым уровнем, для соединений **3** и **12** в 1,47 и 1,57 раза, комплементарной активности - в 1,3 и 1,35 раза. Повышение лизоцимной активности сыворотки крови регистрировалось на 20-й день опыта. К этому сроку активность превысила фоновый уровень для этих соединений в 2,1 и 2,41 раза.

3-Амино- (**3**) и 3-гидрокси-4-ацетил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (**12**) также представляют наибольший интерес в качестве препаратов для коррекции естественного микробиоценоза кишечника (способствуют затормаживанию условно-патогенных стафилококков и клостридий и умеренной активизации в кишечнике бифидобактерий и лактобацилл). Так, на 10-й, 20-й и 30-й дни опыта содержание стафилококков в кишечнике крыс под влиянием соединений **3** и **12** понизилось, по сравнению с фоновым значением, в 1,06 и 1,14 раза (на 0,4 и 0,9 lgKOE/г), в 1,18 и 1,39 раза (на 1,0 и 2,0 lgKOE/г), в 1,39 и 1,44 раза (на 1,8 и 2,2 lgKOE/г), клостридий - в 1,04 и 1,18 раза (на 0,2 и 0,9 lgKOE/г), в 1,13 и 1,25 раза (на 0,6 и 1,2 lgKOE/г), в 1,18 и 1,4 раза (на 0,8 и 1,7 lgKOE/г). Параллельно с понижением содержания в кишечнике стафилококков и клостридий регистрировалась активизация нормофлоры: бифидобактерий и лактобацилл. Показатели бифидобактерий и лактобацилл для соединения **3** к 10-му дню опыта превысили фоновый уровень в 1,21 и 1,53 раза (на 1,7 и 3,4 lgKOE/г), для соединения **12** в 1,32 и 1,55 раза (на 2,4 и 3,7 lgKOE/г).

В биологической лаборатории НИТИГ исследована пестицидная активность соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6 и установлено, что производные 1,2,4-триазиндиона-5,6 обладают биологической активностью - как стимулирующей, так и ингибирующей рост растений.

Наибольшую гербицидную активность проявили 4-амино- (**4**) и 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 (**5**). В дозе 500 мг/л они эффективно

ингибируют рост одно- и двудольных сорных растений - на 69-92%. Ростстимулирующую активность проявил 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**1**). Так, соединение **1** в концентрации 1-10 мг/л стимулирует длину проростков двудольных растений (например, у огурцов на 14-38%).

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены исследования реакции конденсации диэтилового эфира щавелевой кислоты с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и аминоганидином. Установлено, что:

а) взаимодействием диэтилоксалата с семикарбазидом получен 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (мольное соотношение исходных реагентов диэтилоксалат : семикарбазид = 0,48:0,50; растворитель-метанол);

б) реакцией диэтилоксалата с тиосемикарбазидом синтезирован 3-меркапто-, а с аминоганидином - 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6.

2. Установлено, что 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 может быть получен конденсацией дигидразида щавелевой кислоты с муравьиной кислотой. Синтез необходимо проводить в среде ДМФА при температуре 153°C в течение 3 часов, при мольном соотношении исходных реагентов дигидразид щавелевой кислоты : муравьиная кислота = 1,25:1.

Впервые разработан способ получения 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 на основе диэтилоксалата, анилина, гидразин-гидрата и муравьиной кислоты.

3. Изучены некоторые химические превращения 3-гидрокси-, 3-меркапто- и 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 с целью расширения ассортимента биологически активных производных несимметричных триазинов. Реакциями 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 получены гидразино-, анилино-, этокситриазиндионы и триазиноксиуксусная кислота; проведены реакции ацилирования и алкилирования по азоту в положении 4.

На основе 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 получены алкилтиотриазиндионы, триазинтиоуксусная кислота, дисульфид и триазинсульфокислота. Реакциями 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 получены амино-, бензилиден- и фурфурилидентриазиндионы.

4. Синтезированы и исследованы физико-химические характеристики 28 соединений ряда 1,2,4-триазиндиона-5,6, ранее не описанные в литературе. '

5. Исследована биологическая активность синтезированных соединений. Установлено, что:

а) 3-гидрокси-4-метил- и 3-натрийсульфидо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 обладают наибольшей активностью против ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

б) 3-амино- и 3-гидрокси-4-ацетил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 в большей степени способствуют стимуляции иммунной системы и коррекции естественного микробиоценоза кишечника;

в) 4-амино- и 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионы-5,6 проявляют наибольшую гербицидную активность; 3-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 проявляет ростстимулирующую активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Мазитова А.К., Кудаярова Р.Р., Сэйнт-Клэр Э., Мустафин Х.М. Несимметричные триазины. Синтезы производных тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 // Строительство, коммунальное хозяйство, энергоресурсосбережение - 2003: Материалы VII Междунар. науч.-техн. конф. при VII Междунар. специализ. выставке. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2003. - С.202-203.

2. Кудаярова Р.Р., Хамаев В.Х., Мазитова А.К., Сэйнт-Клэр Э., Мустафин Х.М. Несимметричные триазины. Синтез 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 // Строительство, коммунальное хозяйство, энергоресурсосбережение - 2003: Материалы VII Междунар. науч.-техн. конф. при VII Междунар. специализ. выставке. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2003. - С.204.

3. Кудаярова Р.Р., Сэйнт-Клэр Э., Мазитова И.Ш. Несимметричные триазины. Синтез 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 // Строительство, коммунальное хозяйство, энерго-ресурсосбережение - 2003: Материалы VII Междунар. науч.-техн. конф. при VII Междунар. специализ. выставке. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2003. - С.205.

4. Мазитова А.К., Кудаярова Р.Р., Сэйнт-Клэр Э., Апкаримова Г.И. Несимметричные триазины. Конденсация диэтилового эфира шавелевой кислоты с аминокванидином // Реактив - 2003: Материалы XVI Междунар. науч.-техн. конф. - Уфа: Реактив, 2003. - С.40.

5. Кудаярова Р.Р., Мустафин Х.М., Хамаев В.Х., Мазитова А.К., Мазитова И.Ш. Несимметричные триазины. Синтезы на основе диэтилового эфира шавелевой кислоты // Реактив - 2003: Материалы XVI Междунар. науч.-техн. конф. - Уфа: Реактив, 2003. - С.66-68.

6. Кудаярова Р.Р., Мазитова И.Ш., Гаитов А.Р. Синтез 1,2,4-триазиндионов // Материалы 54-й науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных: Сб. тез. докл. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2003. - С.165.

7. Кудаярова Р.Р., Аминова Г.К., Закиев Д.Н., Мазитова А.К. Синтезы на основе диэтилоксалата // Мировое сообщество: проблемы и пути решения: Сб. науч. ст. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2003. - №13. - С.47-48.

8. Мазитова А.К., Кудаярова Р.Р., Лазарева Е.А. Производные 1,2,4-триазиндиона-5,6 как фармакологически активные вещества // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. (Пятигорская государственная фармацевтическая академия). - Пятигорск, 2004. - Вып.59.-С.196-197.

9. Аминова Г.К., Кудаярова Р.Р., Булгаков А.К., Мазитова А.К. О биологической активности 1,2,4-триазиндионов-5,6 // Башкирский химический журнал.-2004.-Т.Н.-№4.-С.15-16.

10. Кудаярова Р.Р., Мазитова А.К., Биглова Р.З. Иммунологические исследования производных 1,2,4-триазина // Строительство, коммунальное

хозяйство - 2004. Перспективы и пути развития: Сб. науч. ст. Уфа: Изд-во УГНТУ, 2004.-С.25-26.

П. Мазитова И.Ш., Кудаярова Р.Р., Михайлюк Ю.И. Синтез 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 // Материалы 55-й науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных: Сб. тез. докл. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2004.-С.36.

12. Мазитова И.Ш., Кудаярова Р.Р. Противомикробная активность 3-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 // Материалы 55-й науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных: Сб. тез. докл. - Уфа: Изд-во УГНТУ, 2004.-С.37.

Подписано в печать 10.11.04 Бумага офсетная Формат 60x84/16

Гарнитура "Таймс". Печать трафаретная Усл -печ л 1,0

Тираж 90 экз Заказ 283

Издательство Уфимского государственного нефтяного технического университета

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

Адрес издательства и типографии

450062, г Уфа, ул. Космонавтов, 1