

005048380

Handwritten signature
На правах рукописи

КОСТИНА МАРИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**Гетероциклизация замещенных
1,2,4-триазинов: синтез и свойства**

02.00.03 — органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

10 ЯНВ 2013

Москва - 2013

Работа выполнена на кафедре общей химии Сумского государственного университета Министерства образования и науки, молодёжи и спорта Украины

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Людмила Максимовна Миронович
«Юго-Западный государственный университет»
и.о. заведующего кафедрой органической и аналитической химии

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Григорий Владимирович Авраменко
Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева
заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств

доктор химических наук
Александр Михайлович Андриевский
президент Ассоциации поставщиков и потребителей красителей «ЦЕМЕСС»

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО Российский Университет дружбы народов (РУДН)

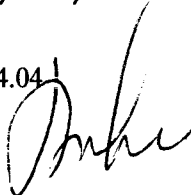
Защита состоится «18» января 2013 г. в 10:00 час. на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 по адресу: 125047, Москва, Миусская пл., д. 9, в кабинете-зале (ауд. 443)

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ имени Д. И. Менделеева.

Автореферат разослан «17» декабрь 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.204.04

Н.А. Кондратова



Актуальность темы. Интенсивное развитие химии 1,2,4-триазинов связано с разнообразием химических свойств соединений, их широкими синтетическими возможностями, а также наличием среди них большого количества физиологически активных веществ, как природного, так и синтетического характера. Благодаря высокой биологической активности усиленно исследуются производные 1,2,4-триазинов, содержащие в своей структуре пиразольное кольцо. Наличие в структуре пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновой системы функциональных групп позволяет находить новые пути ее использования для синтеза новых соединений. Очевидную ценность приобретают в этом плане синтонные подходы, позволяющие использовать пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины для различных внутримолекулярных циклизаций, с получением прежде неописанных структур, перспективных в плане практического применения.

Таким образом, исследование, связанное с разработкой методов синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных систем на их основе, а также изучение их реакционной способности является актуальным, перспективным и имеет теоретическую и практическую направленность.

Цель и задачи исследования. Разработка методов синтеза новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных систем на их основе.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- осуществить синтез 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов(тионов);
- синтезировать новые производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, используя реакционноспособные функциональные группы;
- провести гетероциклизацию пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов;
- изучить биологическую активность полученных соединений на реальных объектах.

Объект исследования – реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов(тионов).

Предмет исследования – 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны(тионы) и их производные.

Методы исследования – органический синтез, элементный анализ, рентгено-структурный анализ, спектральные методы (ИК-, ЯМР ^1H , масс-спектрокопия).

Научная новизна. Конденсацией метиленактивных соединений с 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5-оном получены но-

вые 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4-оны.

Впервые проведено замещение оксогруппы на тиоксогруппу в 7-амино-3-*трет*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оне, приводящее к соответствующему пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-тиону.

Разработаны эффективные методы получения новых замещенных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов(тионов): амидов, гидразидов, азометинов, кислот, солей.

Впервые осуществлена гетероциклизация амида (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты под действием муравьиной кислоты или нитрита натрия в кислой среде с получением 3-*трет*-бутил[1,3]пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона и 3-*трет*-бутил-11-оксо-4,6,10,11-тетрагидро[1,2,3]триазино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она, соответственно.

Впервые разработан метод синтеза новой гетероконденсированной системы - 7-амино-3-*трет*-бутил-8[5,6-(дифуранил-3)-1,2,4-триазинил-3]-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она на основе гидразида (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты.

Проведен оригинальный синтез 10-амино-3-*трет*-бутил[1,2]пиразоло[3',4':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она гетероциклизацией 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она под действием гидразина.

Практическая значимость работы. Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что разработаны новые методы синтеза ранее не описанных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с широким спектром их практического применения, прежде всего как полупродуктов тонкого органического синтеза и биологически активных веществ.

Разработаны препаративные методы получения разнообразных гетероконденсированных систем на основе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, которые открывают широкие возможности для исследования их биологической активности. Найдена противомикробная активность для некоторых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов(тионов). Новые производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов перспективны в плане поиска веществ, обладающих выраженной противомикробной и другими видами фармакологической активности.

Апробация работы. Результаты работы доложены на XXI Украинской конференции по органической химии (Чернигов, 2007), IX Всеукраинской конференции студентов и аспирантов «Современные проблемы химии» (Киев, 2008), Международной научно-практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте'2008» (Одесса, 2008), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования» (Курск, 2009, 2011), XII Научной конференции «Львовские химические чтения» (Львов, 2009, 2011), III Всеукраинской научной конференции студентов и аспирантов «Химические Каразинские чтения - 2011» (Харьков, 2011), VII Международной научно-практической конференции «Перспективные разработки науки и техники – 2011» (Пржемысль, 2011), X Всеукраинской конференции молодых ученых и студентов по актуальным вопросам химии (Харьков, 2012), II Всероссийской научной конференции (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012), The 6th International conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харьков, 2012).

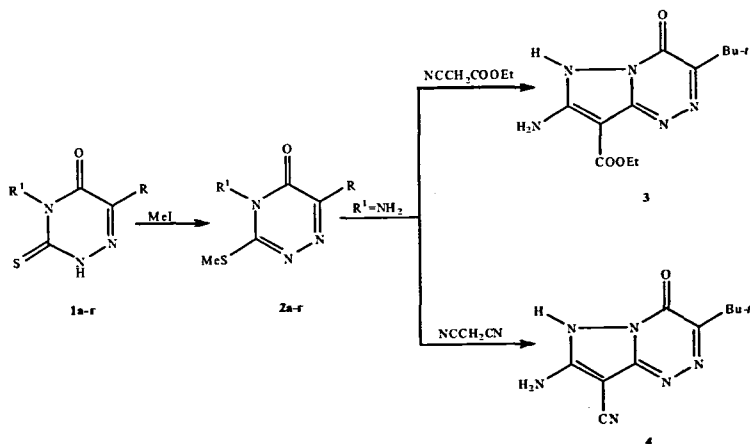
Публикации. Основное содержание работы изложено в 3 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, и 11 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст изложен на 148 страницах, включает 75 схем, 21 рисунок, 1 таблицу. Список литературных источников содержит 217 библиографических наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов(тионов)

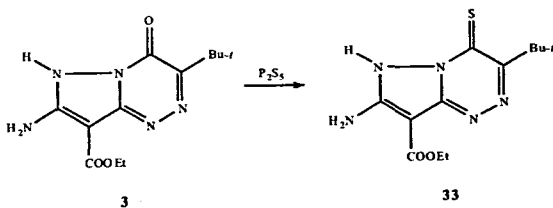
Нами проведены реакции получения пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов и исследована их реакционная способность. В качестве исходного соединения выбран 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-5-оксо-1,2,4-триазин (2a), полученный метилированием 4-амино-6-*трет*-бутил-5-оксо-3-тиоксо-2H-1,2,4-триазина (1a) йодистым метилом в 1 н водно-метанольном растворе едкого натра (метанол:вода = 1:1). Кипячение соединения 2a с цианоуксусным эфиром или малондинитрилом в среде пиридина приводит к 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онам (3,4) (схема 1).



R Bu-*t* (1a, 1б, 2a, 2б), Ph (1в, 2в), Ph-Cl-*n* (1г, 2г); R' H (1б-г, 2б-г), NH₂ (1a, 2a).

Замещение метилмеркаптогруппы на метиленактивную не происходит, если в положении 4 триазинового кольца отсутствует аминогруппа. Соединения **3,4** нерастворимы в органических растворителях и воде, что затрудняет их очистку и проведение в дальнейшем реакций. В ИК-спектре соединения **4** имеется характеристическая полоса поглощения при 2270 см⁻¹ (C≡N). В спектрах ЯМР ¹H соединений **3,4** исчезает синглет протонов при 2.4 м.д. (CH₃-S). Масс-спектры соединений **3,4** подтверждают их строение: 279 [M⁺] (**3**); 232 [M⁺] (**4**).

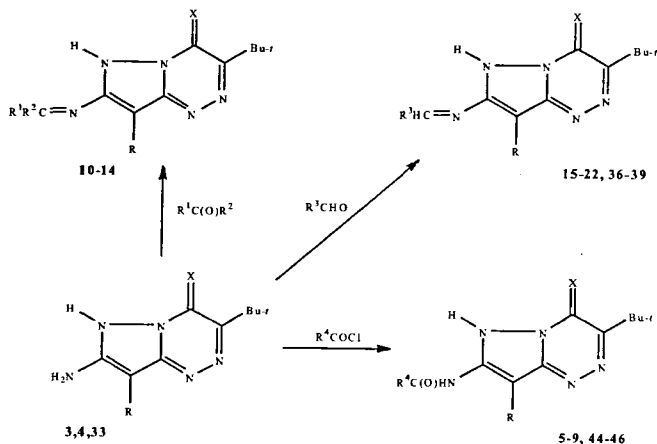
Кипячение 7-амино-3-*мер*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (**3**) с избытком пентасульфида фосфора в среде пиридина приводит к замене оксогруппы в положении 4 гетероцикла на тиооксогруппу с образованием 7-амино-3-*мер*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-тиона **33** (схема 2).



Кипячение соединения **4** в спиртовой среде с кетонами (ацетофеноном, *n*-хлорацетофеноном, пинаколином, этилметилкетон, ацетоном) приводит к выделению (R^1, R^2 -метилендамино)-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов (**10-14**). Кипячение в спиртовой среде альдегидов (кротонового, бутилового, изобутилового, акрилового) с соединениями **3,4,33** приводит к образованию азометинов триазинового ряда **15-22, 36-39**.

Ацилирование *N,N*-диметилкарбамоилбромидом соединения **4** в среде ДМФА приводит к выделению 7-*N,N*-диметилкарбамоиламидо-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (**8**). Ацелирование уксусным ангидридом соединений **3,33** проводят в пиридине, а соединения **4** — в избытке уксусного ангидрида, и получают 7-ацетиамидо-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны(тионы) (**5,9,45**). Ацилирование хлористым бензоилом соединений **3,4,33** в среде пиридина затруднено смолообразованием, поэтому реакцию проводят в этилацетате в сочетании с каталитическими количествами кислоты и с выходами 79–80% выделяют 7-бензамидо-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны(тионы) (**6,7,44**) (схема 3).

Схема 3



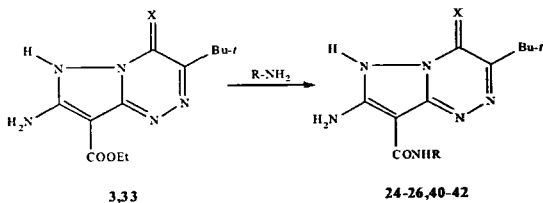
R -COOEt (3,5,6,15-18,33,36-39,44,45), -CN (4,7-14,19-22), -H (46); R^1 -Me (10-14); R^2 -Ph (10), -C₆H₄Cl-*n* (11), -Bu-*t* (12), -Et (13), -Me (14); R^3 CH₃CH=CH- (15,19,36), C₃H₇-CH- (16,20,37), (CH₃)₂CH-CH- (17,21,38), CH₂=CH-CH- (18,22,39); R^4 Me- (5,9,45), Ph- (6,7,44,49), Me₂N- (8); X O (3-22), S (33,36-39,44,45).

7-Бензамидо-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-тион (**46**) получен при длительном кипячении соединения **33** с хлористым бензоилом (схема 3). Наряду с ацилированием по аминогруппе в условиях эксперимента проходит и гидролиз сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием кислоты. Масс-спектр подтверждает строение соединения **46** - $[M^+]$ 324. В спектре ЯМР 1H исчезают сигналы протонов этоксикарбонильной группы исходного соединения **33** и появляется синглет протона группы пиразольного цикла при 8.2 м.д. ($C_{(8)}-H$).

В ИК-спектрах соединений **5-9** есть характеристические полосы поглощения карбонильных групп: при 1715-1725 cm^{-1} ($C=O$ ацетиамидо-, бензамидо-, диметиламино-, карбамоиламидо-); 1680-1690 cm^{-1} ($C_{(4)}=O$ пиразолотриазина); 1710-1715 cm^{-1} ($C=O$, сложноэфирной связи); 2270-2275 cm^{-1} ($C\equiv N$). Валентные колебания группы $C=S$ соединений **36-39, 44-46** расположены при 1215-1238 cm^{-1} .

Замещение этоксигруппы на гидразиновую соединений **3, 33** происходит при длительном кипячении их в спиртовой среде с избытком 100% гидразина (схема 4). Получены с хорошими выходами (78-82%) гидразиды (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он(тион)-8-ил)карбоновой кислоты (**24,40**). Бензамиды(бензгидразиды) (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты **25,26,41,42** выделены при кипячении соединений **3, 33** со свежеперегранным анилином(фенилгидразином) (схема 4).

Схема 4



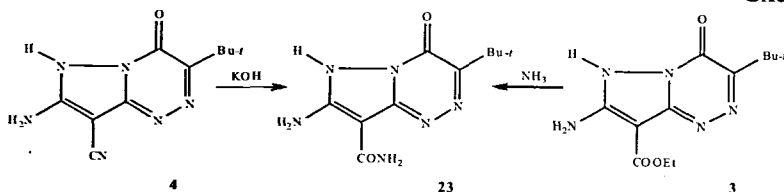
R - NH_2 (**24,40**), -Ph (**25,41**), - $PhNH_2$ (**26,42**); X O (**3,24-26**), S (**33,40-42**).

Гидролиз соединения **4** проводили в спиртовом растворе щелочи при кипячении и с выходом (90%) выделители амид (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты (**23**). Аналогичный амид **23** получен при действии в течение 12 ч на 7-амино-3-*трет*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло-

[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он (3) аммиаком в абсолютном этаноле (схема 5). Спектральные характеристики соединений, полученных по различным методикам, совпадают, а проба смешения не дает температуры депрессии.

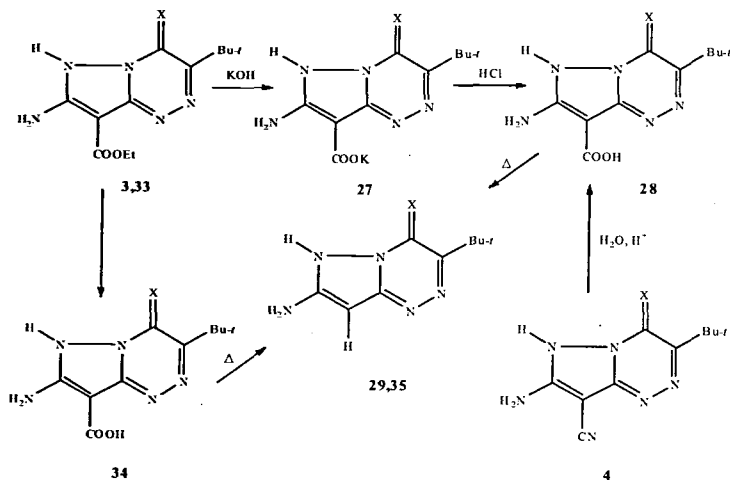
В ИК-спектре амида 23 исчезает полоса поглощения при 2270 см^{-1} ($-\text{C}\equiv\text{N}$), имеющаяся в ИК-спектре соединения 4. В спектре ЯМР ^1H появляются два уширенных синглета протонов при 6.6 м.д. и 7.52 м.д., характерные для амидной группы.

Схема 5



Калиевую соль (7-амино-3-*т*ерц-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбонической кислоты (27) получают при кипячении соединения 3 в спиртовом растворе щелочи (KOH). Кристаллы розового цвета, хорошо растворимы в воде. При добавлении к водному раствору соли 27 разбавленной HCl до pH 5-6 выделяют (7-амино-3-*т*ерц-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоную кислоту (28).

Схема 6



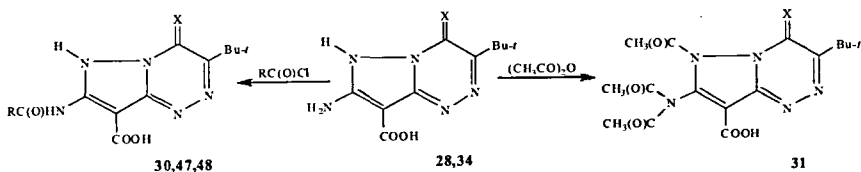
Встречным синтезом омылением нитрильной группы 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она (4) получена кислота **28** (схема 6). В спектре ЯМР ^1H синглет протона карбоксильной группы расположен при 12.7 м.д.

Наличие тиоксогруппы в положении 4 пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазина оказывает влияние на протекание некоторых реакций. Так, кипячение соединения **33** в спиртовой щелочи приводит к (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-тион-8-ил)-карбоновой кислоте (**34**). Калиевую соль кислоты **34** в условиях эксперимента не удалось выделить.

Декарбосилирование карбоксильной группы осуществлено кипячением в полярном растворителе соединений **28,34**. Выделены 7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он(тион) (**29,35**) (схема 6).

При кипячении кислот **28,34** с хлористым бензоилом в этилацетате в присутствии каталитических количеств кислоты выделяют (7-бензамидо-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он(тион)-8-ил)карбоновые кислоты (**30,48**). Ацетилирование укусным ангидридом кислоты **34** в отсутствие растворителя привело к (7-ацетамидо-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-тион-8-ил)карбоновой кислоте (**47**) (схема 7). Неожиданный результат был получен при ацетилировании укусным ангидридом (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты (**28**). Выделен (6-ацетил-7-диацетамидо-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты (**31**) (схема 7). Строение соединений подтверждают масс-спектры: для соединения **31** ($[\text{M}^+]$ 375), для соединения **47** ($[\text{M}^+]$ 307).

Схема 7



R Ph (**30,48**), Me (**47**); X O (**28,30,31**), S (**34,47,48**).

2. Синтез 3-*tert*-бутил-9-*R*-[1,3]пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона

7-Амино-3-*tert*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4-он (**4**) и амид (7-амино-3-*tert*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбонической кислоты (**23**) использовали для дальнейшей гетероциклизации.

Нами проведена реакция соединения **4** с избытком муравьиной кислоты при кипячении. Для нейтрализации избытка муравьиной кислоты использовали раствор едкого натра и выделили индивидуальное хроматографически чистое вещество **49**. По данным спектроскопических исследований не удалось установить его структуру. Строение соединения **49** установлено рентгеноструктурным исследованием (рис. 1). Кристалл выращивали в ДМФА.

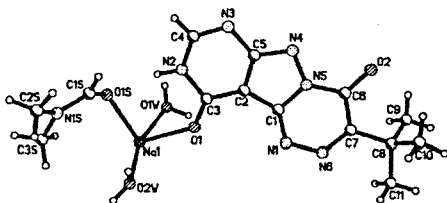
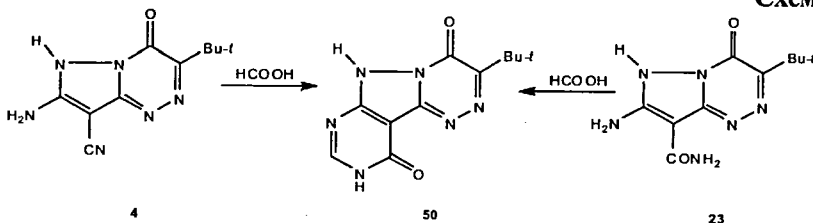


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **49**

Соединение **49** представляет собой натриевую соль 3-*tert*-бутил-6*H*,9*H*,10*H*[1,3]пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона, которая существует в кристалле в виде сольвата с молекулой ДМФА и двумя молекулами воды.

Для получения 3-*tert*-бутил[1,3]пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона **50** провели кипячение соединения **4** с муравьиной кислотой и модифицировали выделение конечного продукта (схема 8).

Схема 8

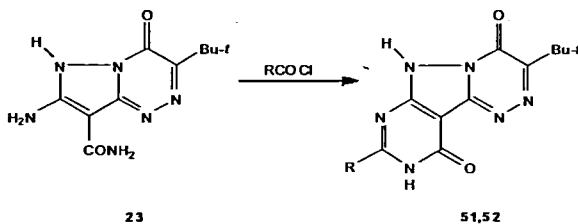


Масс-спектр соединения **50** подтверждает его строение ($[M^+]$ 260). В спектре ЯМР 1H синглеты протонов групп NH находятся при 12.01 м.д. и 14.67 м.д. В ИК-спектре соединения **50** исчезает характеристическая полоса поглощения нитрильной группы и появляется новая полоса поглощения при 1673 см^{-1} ($C=O$).

Вероятно, образование новой гетеросистемы проходит через образование амида. Для подтверждения данного предположения нами проведена реакция амида **23** с муравьиной кислотой. Выделено соединение **50** с выходом 83%, температура плавления которого и спектральные характеристики совпадают с соединением **50**, полученным при кипячении соединения **4** с муравьиной кислотой (схема 8).

Проведено ацилирование амида **23** (схема 9). Реакцию с хлористым бензилом проводили при кипячении в отсутствие растворителя, а с N,N-диметилкарбамоилбромидом — в среде ДМФА, и выделили новые трициклические системы — 3-*тrem*-бутил-9-R[1,3]пиримидино[4',5':3,4]-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,11-дионы **51** ($[M^+]$ 336), **52** ($[M^+]$ 302).

Схема 9



R Ph (**51**), Me₂N (**52**).

В спектре ЯМР 1H соединений **51,52** отсутствует синглет протонов аминогруппы при 5.8 м.д. и синглеты протонов амидной группы при 6.6 м.д., 7.52 м.д., которые есть в наличии в исходном соединении **23**. Появляется мультиплет протонов фенильного заместителя при 7.45-7.6 м.д. (**51**), синглет протонов метильных групп диметиламинного остатка при 1.3 м.д. (**52**).

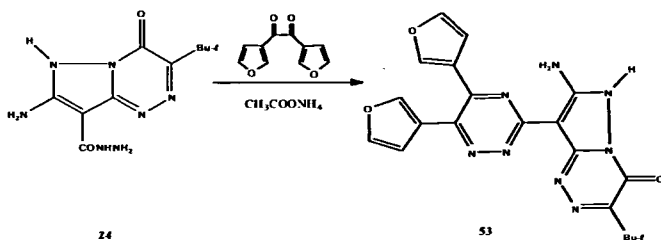
3. 7-Амино-3-*тrem*-бутил-8-R-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4-оны(тионы) в реакциях гетероконденсации

Известно, что гидразиды кислот гетероциклических соединений вступают в реакции с α -дикарбонильными соединениями.

Гидразид (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты (**24**) использовали для реакции с дифуранэтандионом (схема 10) и выделили 7-амино-3-*трет*-бутил-8-[5,6-(дифурил-3)-1,2,4-триазирил-3]-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он (**53**).

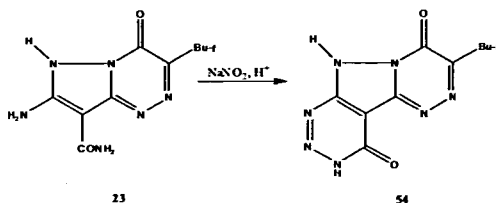
В спектре ЯМР ^1H соединения **53** сигналы протонов фурановых заместителей расположены при 7.09 ($\text{C}_4\text{-H}_{\text{фурил}}$) м.д., 7.93 ($\text{C}_2\text{-H}_{\text{фурил}}$) м.д., 8.09 ($\text{C}_5\text{-H}_{\text{фурил}}$) м.д. В ИК-спектре исчезает полоса поглощения при 1720 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям группы $\text{C}=\text{O}$ карбгидразидной связи и появляются полосы поглощения при 3158 см^{-1} ($\text{C}=\text{C-H}_{\text{фурил}}$), 3141 см^{-1} ($\text{C-H}_{\text{фурил}}$), 1542 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}_{\text{фурил}}$). Масс-спектр подтверждает структуру соединения **53** ($[\text{M}^+]$ 418).

Схема 10



Описано, что наличие amino- и карбамидной группы, например в тиено[2,3-*в*]пиридине, приводит к замыканию цикла с образованием замещенного 1,2,3-триазина. Нами действием нитрита натрия в кислой среде на амид **23** при $0\text{ }^\circ\text{C}$ выделен 3-*трет*-бутил-11-оксо-4,6,10,11-тетрагидро[1,2,3]триазино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он (**54**) (схема 11).

Схема 11

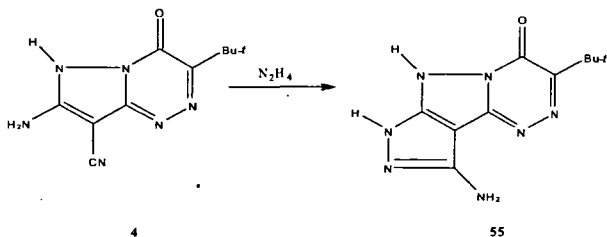


В ИК-спектре соединения **54** отсутствуют полосы поглощения амид I (1634 см^{-1}) и амид II (1601 см^{-1}), имеющиеся в спектре соединения

23, появляется новая полоса поглощения при 1711 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям группы $\text{C}=\text{O}$ 1,2,3-триазинового кольца. Масс-спектр подтверждает структуру соединения **54** ($[\text{M}^+]$ 261).

Взаимодействие 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (**4**) с 100% гидразином в 2-пропанолу приводит к образованию 10-амино-3-*трет*-бутил[1,2]пиразоло[3',4':3,4]-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (**55**) (схема 12), который по данным масс-спектра выделен в виде димера ($[\text{M}^+]$ 494).

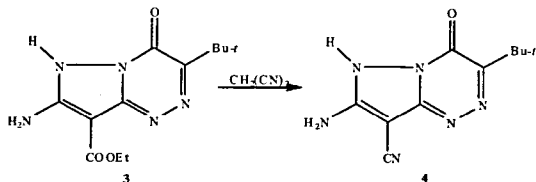
Схема 12



В ИК-спектре соединения **55** исчезает полоса поглощения при 2270 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям цианогруппы в исходном соединении **4**.

Кипячение 7-амино-3-*трет*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (**3**) с малондинитрилом в среде пиридина в присутствии сильного основания приводит к 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-ону (**4**) (схема 13). Не дает температуры депрессии с соединением **4**, полученным из 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-5-оксо-1,2,4-триазина (**2a**). При проведении реакции в отсутствие сильного основания происходит разрыв триазинового цикла с образованием низкомолекулярных продуктов.

Схема 13



4. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Проведен первичный скрининг на противомикробную активность на агаре Мюллер-Хинтона ряда синтезированных соединений в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*), и на агаре Сабуро в отношении грибов (*Torula Rosea*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*) при нанесении кристаллов соединений в центр отведенного сегмента агаровой среды, засеянной испытуемой тест-культурой.

Бактериологическими исследованиями показано, что соединения **33**, **34** проявляют противомикробную активность узкого спектра действия — только на грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*). Соединение **7** проявляет слабую противомикробную активность в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) и дрожжевых грибов (*Torula Rosea*, *Candida albicans*). Соединение **23** является активным в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*), в то же время на грамположительные бактерии, дрожжевые и плесневые грибы оказывает менее выраженный противомикробный эффект.

Наиболее перспективными могут оказаться соединения **49** и **55**, которые дают выраженный противомикробный эффект на культурах *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, а также оказывают умеренную активность в отношении *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus*.

Таким образом, проведенные микробиологические исследования свидетельствуют о наличии среди ряда изученных соединений противомикробной активности различного спектра и уровня активности, что открывает перспективу их дальнейших испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Конденсацией метиленактивных соединений с 4-амино-6-*тем*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5-оном получены прежде неописанные 7-амино-3-*тем*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-

- 4-оны, которые являются основой для создания новых соединений данного класса, перспективных в плане практического применения.
- Впервые проведено замещение оксогруппы на тиоксогруппу в 7-амино-3-*трет*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оне.
 - Исследованы реакции пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов(тионов) с различными агентами (карбонильными соединениями, аминами, гидразинами), приводящие к новым функциональным производным и выявлены некоторые особенности. Показано, что взаимодействие с кетонами по аминогруппе в положении 7 бициклической системы характерно только для 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она. Ацетилирование уксусным ангидридом (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты приводит к неожиданному результату – выделению (6-ацетил-7-диацетамидо-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4-он-8-ил)-карбоновой кислоты.
 - Разработаны оригинальные методы синтеза гетероконденсированных систем нового типа в ряду пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов гетероциклизацией амида (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты под действием муравьиной кислоты или нитрита натрия в кислой среде. На основе методов получены ранее неописанные 3-*трет*-бутил[1,3]пиримидино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,11-дион и 3-*трет*-бутил-11-оксо-4,6,10,11-тетрагидро[1,2,3]триазино[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он, соответственно. Разработанные методы синтеза позволяют существенно расширить спектр соединений, обладающих биологической активностью.
 - В результате исследований разработано новое направление гетероциклизации в ряду пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина, а именно гидразида (7-амино-3-*трет*-бутил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-ил)карбоновой кислоты под действием α -дикарбонильного соединения с получением нового типа гетероконденсированной системы – 7-амино-3-*трет*-бутил-8[5,6-(дифуранил-3)-1,2,4-триазинил-3]-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она.
 - Впервые проведена гетероциклизация в ряду пиразолотриазинов под действием гидразина с получением 10-амино-3-*трет*-бутил[1,2]-пиразоло[3',4':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она.

7. Обнаружена противомикробная активность ряда пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазинов по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, грамотрицательным бактериям *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, и фунгицидная – к дрожжевым грибам *Torula Rosea*, *Candida albicans*, плесневым грибам *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*.

Список публикаций по теме диссертации:

1. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез производных 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов // Химия гетероцикл. соединений. 2011. № 10. С. 1555-1559.

2. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов // Журнал органической химии. 2011. Т.47. № 12. С. 1878-1879.

3. Миронович Л.М., Костина М.В., Божок А.В. Синтез и реакционная способность этилового эфира 7-амино-3-*трет*-бутил-4-тиоксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты // Журнал органической химии. 2012. Т. 48. № 9. С. 1227-1229.

4. Миронович Л.М., Костина М.В., Полетавкин А.В. Реакционная способность замещенных 5-оксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазинов // XXI Украинская конференция по органической химии (Чернигов, 1-5 окт. 2007 г.): тезисы / Чернигов, 2007. С. 234.

5. Костина М.В., Миронович Л.М. Гетероциклизация 4(*N,N*-диметилкарбамоил)-5-оксо-3-тиоксо-6-*R*-2*H*-1,2,4-триазинов метиленактивными соединениями // XII научно-техническая конференция «Львовские химические чтения – 2009» (1-5 июня 2009 г.): сб. науч. тр. / Львов, 2009. С. ОБ26.

6. Миронович Л.М., Иванов М.А., Костина М.В., Корниенко А.Н. Гетероциклизация 3-гидразино(тиоксо)-5-оксо-6-*R*-2*H*,4*H*-1,2,4-триазинов // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования» (Курск, 19-21 мая 2009 г.): материалы / Курск, 2009. С. 154-156.

7. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез производных [1,2,4]-триазоло[4,3-*б*][1,2,4]триазина // VII Международная научно-практическая конференция «Перспективные разработки науки и техники – 2011» (Пржемысль, 7-15 нояб. 2011 г.): материалы / Пржемысль, 2011. С. 32-34.

8. Костина М.В., Миронович Л.М. Новые производные 7-амино-3-*трет*-бутил-8-этоксикарбонил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4-она // III Всеукраинская научная конференция студентов и аспирантов «Химические Каразинские чтения – 2011» (Харьков, 18-21 апреля 2011 г.): тезисы / Харьков, 2011. С. 89.

9. Миронович Л., Костина М., Ефименко С., Божок А. Синтез бициклических систем на основе производных 1,2,4-триазин-5-онов // XIII научная конференция «Львовские химические чтения – 2011» (Львов, 28 мая – 1 июня 2011 г.): сб. науч. тр. / Львов, 2011. С. 015.

10. Костина М.В., Миронович Л.М. Синтез новых производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она // II Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования» (Курск, 17-20 мая 2011 г.): материалы / Курск, 2011. С. 103-105.

11. Костина М.В., Миронович Л.М. Реакционная способность производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов // X Всеукраинская конференция молодых ученых и студентов по актуальным вопросам химии (Харьков, 17-19 апр. 2012 г.): тезисы / Харьков, 2012. С. 17.

12. Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю. Реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов(тионов) // II Всероссийская научная конференция (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 23-27 апр. 2012 г.): тезисы / Москва, 2012. С. 68.

13. Kostina M. V., Mironovich L. M. Synthesis of novel 7-amino-3-*tert*-butyl-8-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4-tione derivatives // The 6th International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Kharkiv, 12-16 oct. 2012): abstract / Kharkiv (Ukraine), 2012. P. 21.

14. 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-*c*][1,2,4]triazin-4-one // The 6th International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Kharkiv, 12-16 oct. 2012): abstract / Kharkiv (Ukraine), 2012. P. 22.

*Усл. п.л. 1,1. Тираж 100 экз. Заказ 7810.
МУП «Курская городская типография», 305004, г. Курск, ул. Ленина, 77.*