

ФИО соискателя Иванов Сергей Максимович

Название диссертации *Синтез и химические свойства функционально замещённых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов*

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

18 февраля 2019 года

Дата приема к защите

27 февраля 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

4 марта 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Иванов Сергей Максимович

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНО
ЗАМЕЩЁННЫХ ПИРАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва 2019

Работа выполнена в лаборатории медицинской химии № 17
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Шестопалов Анатолий Михайлович
д.х.н., профессор, гл.н.с. лаборатории
медицинской химии № 17 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Бабаев Евгений Вениаминович
д.х.н., профессор кафедры
органической химии Химического
факультета ФГБОУ ВО Московского
государственного университета им.
М.В. Ломоносова

Травень Валерий Фёдорович
д.х.н., профессор кафедры
органической химии ФГБОУ ВО
Российского химико-
технологического университета им.
Д.И. Менделеева, декан ВХК РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ФГБУН «Институт
элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова Российской
академии наук»

Защита диссертации состоится «29» мая 2019 года в 11⁰⁰ на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на сайте Института <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «11» марта 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим
направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект 47, учёному
секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



Дильман А.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 1,2,4-Триазины, пиразолы и их гетероциклические аналоги известны как соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности, нашедшие практическое применение в качестве химических средств защиты растений, лекарственных препаратов и др. Хотя первые производные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов были известны с середины XX в., их свойствам уделялось мало внимания, по-видимому, в связи с определёнными сложностями выделения и очистки. Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин представляет собой гетероциклическую систему, производные которой проявляют ярко выраженную биологическую активность, в том числе: противовирусную, антимикробную, цитотоксическую, предложены в качестве эффективных противораковых агентов, новых энергоёмких материалов. Тем не менее, химические свойства ядра и боковой цепи, методы синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов всё ещё недостаточно исследованы. Все это делает их интересным и важным объектом для изучения. Кроме того, малая доступность определённых производных ряда 4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов существенно ограничивает возможности для их потенциального практического использования. Исследование новых методов синтеза и получение новых данных по химическим свойствам этих соединений, несомненно, является **актуальной задачей**.

Цель исследования заключалась в получении новой, актуальной и имеющей фундаментальное научное значение информации по химическим свойствам боковой цепи и ядра, а также методам синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов путём практического решения поставленных задач.

Настоящая работа была поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований, грант №18-33-00019 мол_а.

Методы исследования – органический синтез (термический и микроволновой); УФ, ИК, гетероядерная ЯМР спектроскопия (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B) в различных условиях; масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, монокристаллическая рентгеновская дифракция; высокоточное измерение температур плавления полученных соединений; методы препаративной жидкостной хроматографии.

Научная новизна. В результате проведенной работы:

- впервые осуществлён синтез нестабильных солей диазония в среде безводной трифторуксусной кислоты;
- синтезирован, выделен в индивидуальном виде и изучен первый представитель нового класса соединений, содержащий функциональные группы N_2^+ и CON_3 ;
- предложен новый «one-pot» метод для синтеза гетарилгидразинов в безводных условиях, синтезирован ранее неизвестный 7-гидразино-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин, и изучены его химические свойства;

– впервые получены 7-азидо-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, которые были успешно использованы в синтезе линейно связанных 7-(1,2,3-триазол-1-ил)- и 8-аминозамещённых производных;

– синтезированы первые представители двух новых гетероциклических систем: имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина;

– разработаны эффективные методы синтеза новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, на основе реакций аномального декарбоксилирования соответствующих 8-карбоновых кислот.

Практическая значимость работы. Разработан ряд препаративно доступных и эффективных способов получения новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и ранее неизвестных систем на их основе.

На защиту автор выносит результаты исследований по:

– разработке новых методов синтеза, изучению новых реакций известных систем на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов;

– изучению химических свойств синтезированных в процессе работы новых соединений;

– выделению, очистке и установлению строения полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов.

Личный вклад автора. Непосредственно автором проведён синтез объектов исследования, изучены новые реакции, разработаны новые методы и осуществлён синтез ранее неизвестных функционально замещённых систем, а также соединений на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, изучены химические свойства новых соединений, проведены процедуры выделения, очистки и характеристики, установлено строение всех полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов. Совместно с научным руководителем д.х.н. Шестопаловым А.М. проводилось обсуждение полученных результатов и публикация статей в ведущих Российских и зарубежных научных журналах, участие в конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на III и IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (БашГУ, г. Уфа, 2017, 2018); II и III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (БашГУ, г. Уфа, 2017, 2018); V Молодежной всероссийской школе-конференции «Современные аспекты химии» (ПГУ, г. Пермь, 2018); Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (УГНТУ, г. Уфа, 2017); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (ЮЗГУ, г. Курск, 2018); V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (СОГУ, г. Владикавказ, 2018).

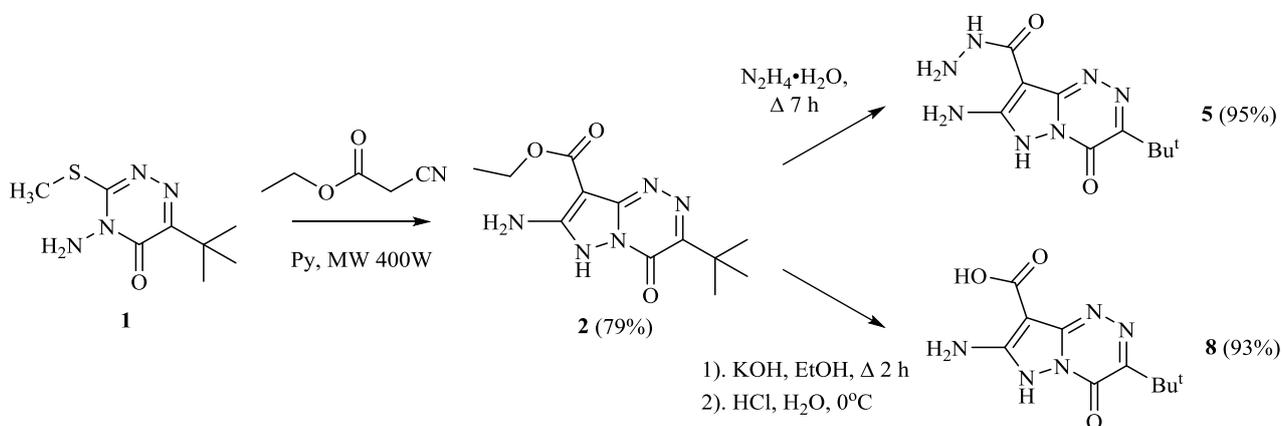
Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 7 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, заключение, список использованных источников из 181 наименования, 28 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез объектов исследования

Модифицирована методика получения этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **2** в условиях микроволнового излучения, что повысило выход целевого продукта на 11% по сравнению с термическим методом, описанным в литературе.



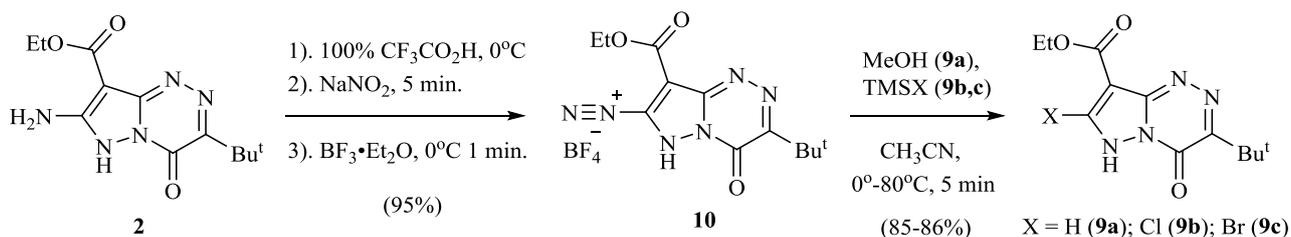
Нами использован межфазный катализатор в условиях *one-pot* синтеза 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты **8**, в отличие от гидролиза соединения **2** в спиртовом растворе KOH, описанного в литературе. Нам также удалось модифицировать условия синтеза 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидрида **5**, которые заключались в кипячении 8-карбоксилата **2** в избытке гидразингидрата без растворителя, в атмосфере аргона в течение 7 ч.

2 Синтез и химические свойства 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторборатов

2.1 Диазотирование этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата

Взаимодействие малорастворимого 7-амино-8-карбоксилата **2** с $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и *t*-BuONO в среде различных органических растворителей при температурах $-20^\circ \div 0^\circ\text{C}$ приводило к образованию продукта восстановления **9a**. В ^1H ЯМР спектре наблюдается синглет в ароматической области при 8.31 м.д. (C(7)-H),

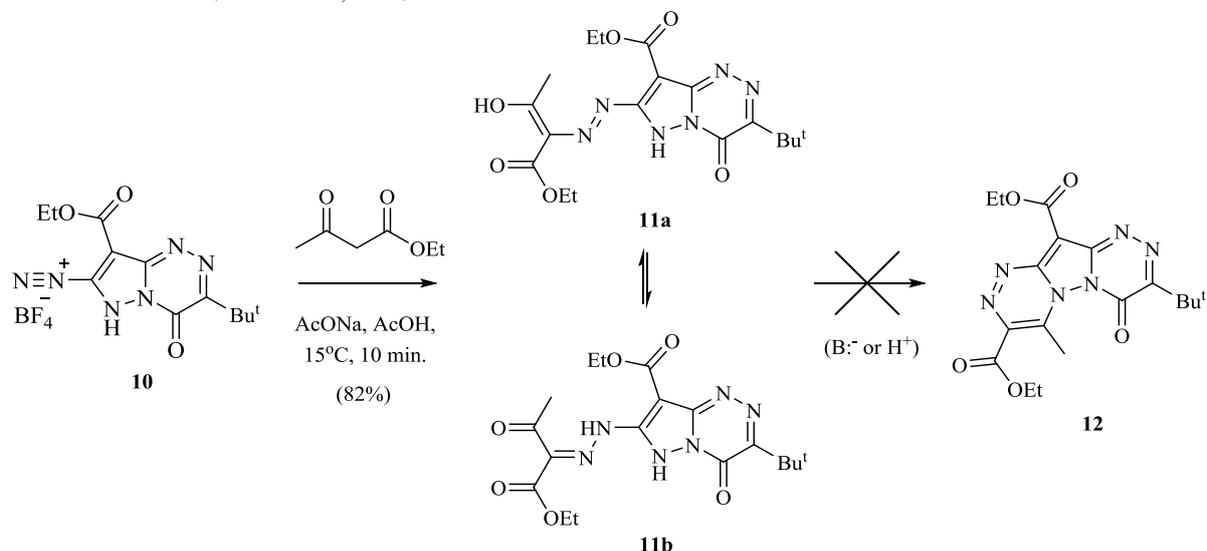
соответствующий сигнал атома углерода в спектре ^{13}C ЯМР (тест на связанные протоны) расположен при 145.0 м.д.



Мы предположили, что применение низконуклеофильного растворителя, не способного предоставлять атомы водорода в реакциях свободнорадикального восстановления, позволит стабилизировать тетрафторборат **10**. К сожалению, диазотирование соединения **2** в водных растворах кислот приводит к гидролизу сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием.

Для получения соединения **10** нами модифицирован метод. Диазотирование амина **2** проводили в безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при температуре $0^\circ \div 10^\circ\text{C}$ с использованием кристаллического NaNO_2 . Добавление избытка эфирата трифторида бора привело к образованию жёлтого тетрафторбората диазония **10**. Низкая растворимость соли **10** в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ позволила легко выделить целевой продукт. Взаимодействие соединения **10** с TMSHal ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$) в CH_3CN привело к образованию галогенпроизводных **9b,c**.

Реакция протекает быстро и с высоким выходом, соединение **10** не нуждается в дальнейшей очистке. Оно оказалось стабильным в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, что позволило записать ^1H и ^{13}C ЯМР спектры в данном растворителе. В ИК спектре наблюдается полоса поглощения группы N_2^+ при 2313 см^{-1} , а также полосы карбонильных групп, и широкая интенсивная полоса при 1100 см^{-1} (BF_4^-). В спектре ^{11}B ЯМР сигнал атома бора расположен при -1.32 м.д., а спектр ^{19}F ЯМР содержал сигнал аниона BF_4^- при -149.9 м.д. Данные HRMS (растворитель – ацетонитрил) показали пик умеренной интенсивности с $m/z = 291.1203$ ($\text{10-BF}_4^-, \text{M}^+$).

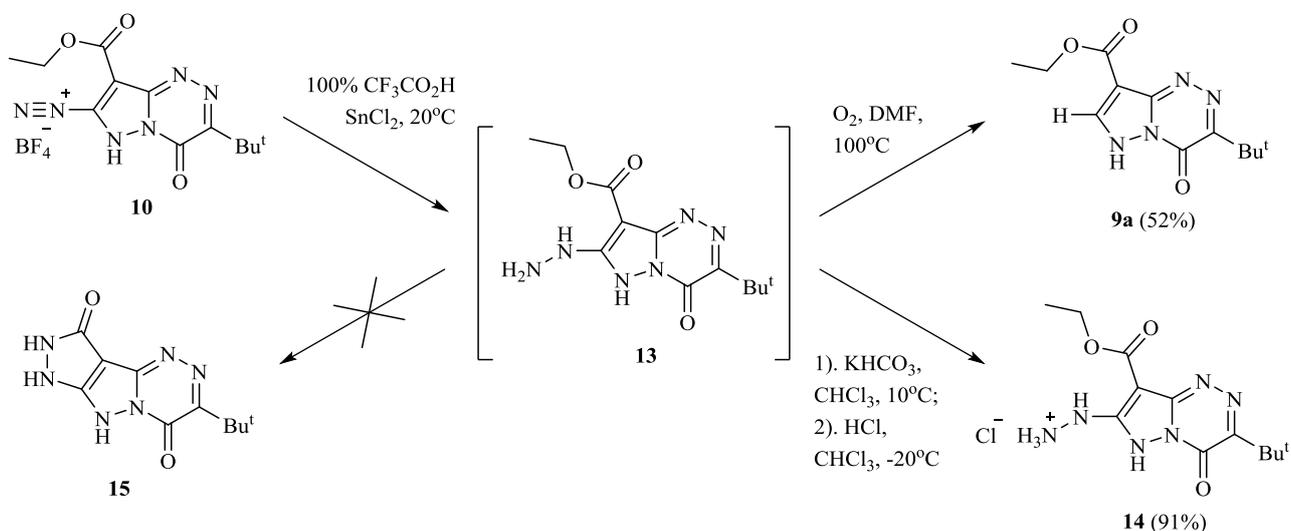


Азосочетание соединения **10** с ацетоуксусным эфиром привело к образованию продукта **11**, по данным ЯМР спектроскопии существующего в виде смеси изомеров **11a** и **11b**.

Синглет протона OH-группы енольной формы **11a** в спектре ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) расположен при 14.26 м.д., а сигнал протона группировки NH=N= формы **11b** – при 12.47 м.д. В ДМСО- d_6 доля енольной формы **11a** в равновесной смеси составила 29%, а кето-формы **11b** – 71%. В среде CDCl_3 наблюдалось увеличение доли формы **11a** до 34%. Нам не удалось выделить ожидаемый продукт циклизации **12**.

2.2 Восстановление 8-этоксикарбонил-3-*tert*-бутил-4-оксо-6H-пироло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторбората

Синтез арилгидразинов восстановлением соответствующих солей арилдiazония под действием хлорида олова(II) в водном растворе соляной кислоты известен как метод В. Мейера. Тем не менее, область применимости метода Мейера в существенной степени ограничивается применением водных растворов минеральных кислот и щелочей. Все попытки проведения реакции восстановления 7-diazоний тетрафторбората **10** под действием водных растворов соляной кислоты и SnCl_2 приводили только к осмолению, и нам не удалось выделить гидразин **13**.

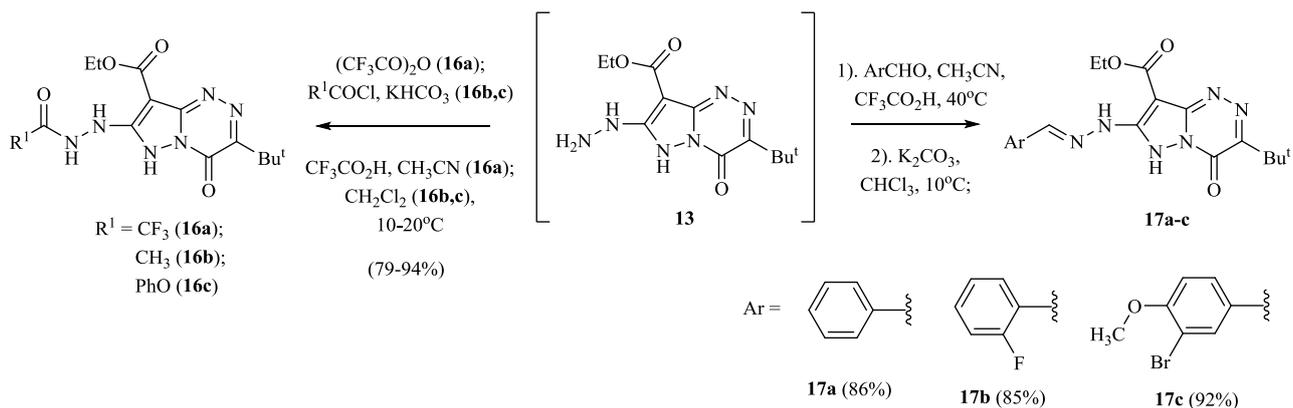


Для получения гидразина **13** нами модифицирован метод Мейера. Модификация заключалась в обработке соли diaзония **10** избытком безводного SnCl_2 в безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при температуре 20°C в течение 10 – 15 мин, что ранее описано не было. Реакцию легко контролировать по изменению окраски раствора (ярко-жёлтая → бесцветная). В результате реакции образуется раствор ожидаемого соединения **13** в трифторуксусной кислоте.

Выделение и очистка соединения **13** оказалась затруднена в связи с быстрым осмолением. К сожалению, нам не удалось выделить ожидаемый продукт внутримолекулярной циклизации **15**. Соединение **13** быстро

окислялось кислородом воздуха при комнатной температуре, с образованием продукта **9a**, что потребовало использования атмосферы инертного газа (Ar).

Соединение **13** стабилизировано в виде гидрохлорида **14**. Удаление $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ из реакционной смеси в вакууме и последующая обработка остатка кристаллическим KHCO_3 и CHCl_3 в атмосфере аргона при $0^\circ \div 10^\circ\text{C}$ позволило связать примеси неорганических соединений бора и олова. Пропускание газообразного HCl при -20°C привело к образованию осадка гидрохлорида **14**. Соединение **14** вполне стабильно и хранится на воздухе. HRMS подтверждает структуру соединения **14**: обнаружен интенсивный пик с $m/z = 295.1509$ ($\mathbf{14}-\text{Cl}^- = \mathbf{13} + \text{H}^+, \text{M}^+$).

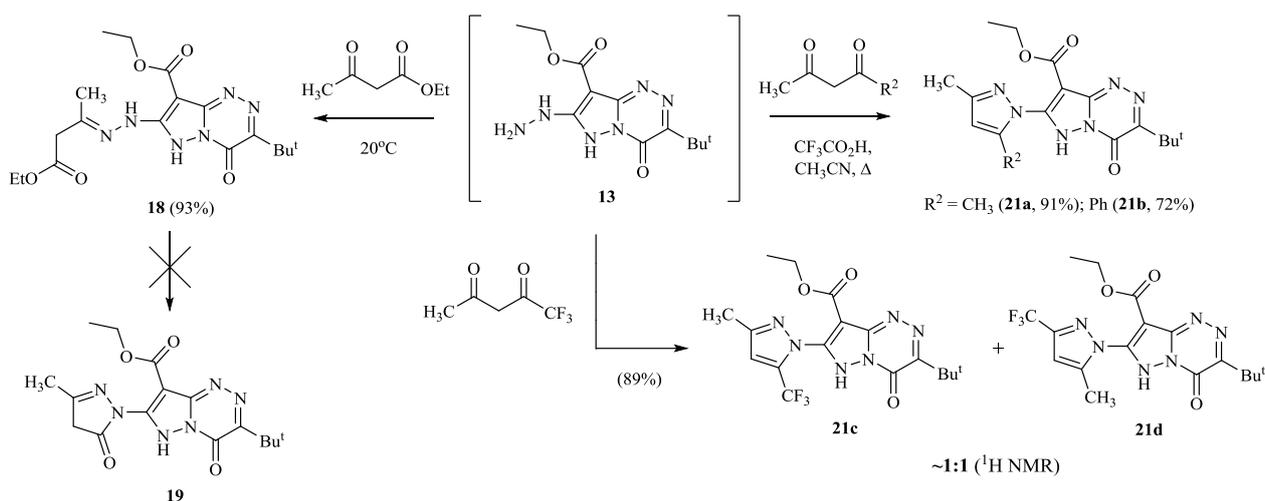


Нами установлено, что добавление $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и CH_3CN к раствору соединения **13** в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ приводит к ацилированию группы NH_2 . В спектре ^1H ЯМР наблюдаются сигналы протонов групп NH при 13.54, 11.66, 8.56 м.д. В спектре ^{19}F ЯМР синглет атомов фтора расположен при -74.41 м.д. Квадруплет атома углерода группы CF_3 в спектре ^{13}C ЯМР находится при 119.81–112.92 м.д., а квадруплет атома углерода группы COCF_3 – при 156.77–155.92 м.д., с константами спин-спинового взаимодействия $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ 289 Гц и 36 Гц, соответственно. Характеристическое колебание группы CF_3 в ИК спектре находится при 1156 см^{-1} .

Использование ацетилхлорида в вышеописанных условиях привело к образованию сложной смеси продуктов – **16a** и **16b**. Предварительное удаление $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и *one-pot* действие ацетилхлорида в присутствии кристаллического KHCO_3 в охлажденной смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ позволило выделить соединение **16b**. Аналогичным образом, с использованием фенилхлорформиата, был получен продукт **16c**.

Взаимодействие ароматических альдегидов с соединением **13** в смеси $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и CH_3CN приводит к образованию продуктов конденсации – гидразонов **17a-c**. Реакции проводили при 40°C в течение 10–15 мин.

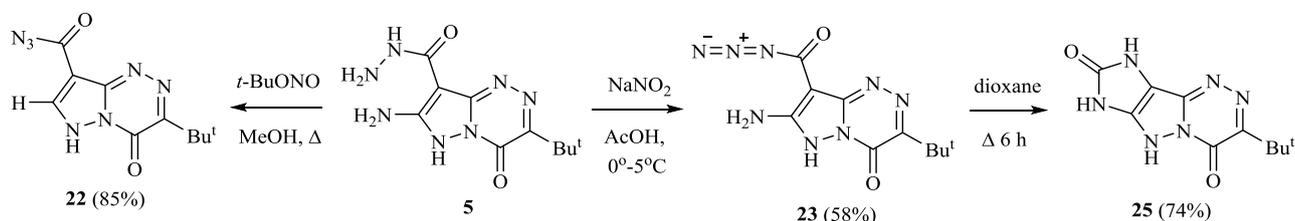
Взаимодействие соединения **13** с ацетоуксусным эфиром привело к образованию продукта **18**, но циклизацию в ожидаемый пиразолон **19** нам осуществить не удалось. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдались 2 сигнала атомов углерода карбонильных групп сложных эфиров при 170.17 м.д. ($\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$) и 162.95 м.д. ($\text{C}(8)-\text{CO}_2\text{Et}$). В спектре ^1H ЯМР квадруплеты групп CH_2 двух этильных остатков имеют различные значения $K_{\text{ССВ}}$ (6 Гц и 7 Гц).



В то же время взаимодействие гидразина **13** с ацетилацетоном привело к пиразолу **21a**. Нами обнаружено, что реакция с несимметричным β -дикетоном – 1,1,1-трифтор-2,4-пентандионом – проходит неселективно, с образованием смеси равных количеств изомерных продуктов **21c,d**. Спектр ^1H ЯМР полученной смеси соединений **21c** и **21d** содержал два различных сигнала C(4)–H нового пиразольного цикла при 7.04 и 6.81 м.д., с равными интегральными интенсивностями, а также два синглета групп *t*-Bu при 1.43 и 1.44 м.д. Существенную разницу в химической активности двух карбонильных групп 1-фенил-1,3-бутандиона удалось использовать в реакции селективной циклизации с образованием пиразола **21b**. Стадию циклизации проводили в *one-pot* условиях, при кипячении в смеси $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и CH_3CN в атмосфере аргона в течение 20 мин при использовании ацетилацетона и 2.5 ч в случае 1-фенил-1,3-бутандиона.

2.3 Диазотирование 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида

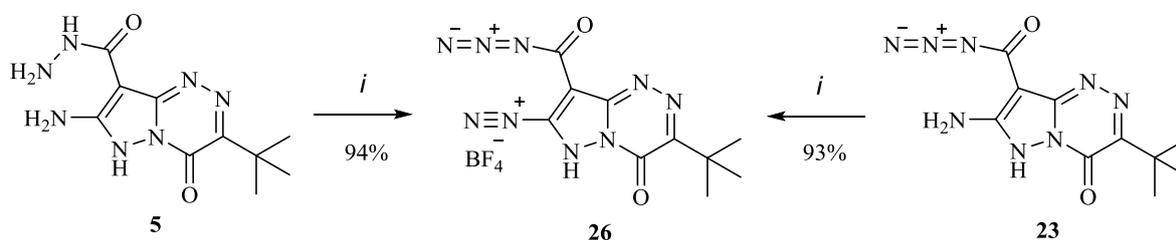
Гетерогенное диазотирование малорастворимого гидразида **5** под действием *трет*-бутилнитрита в различных органических растворителях привело к образованию карбонилазида **22**.



Действие кристаллического NaNO_2 на пересыщенный раствор гидразида **5** в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ позволило синтезировать 7-амино-8-карбонилазид **23**. При этом, в качестве побочного продукта выделено соединение **22** и установлено, что высокие концентрации HNO_2 приводили к конкурентному образованию последнего.

Нами изучена реакция термического разложения соединения **23**. Кипячение соединения **23** в растворе диоксана привело к образованию светло-жёлтого осадка продукта, который был идентифицирован как 3-*трет*-бутил-7,9-дигидро-4*H*-имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,8(6*H*)-дион **25**. ИК спектр продукта **25** не содержал характеристичной полосы поглощения группы N₃. В спектре ¹H ЯМР наблюдались три синглета протонов NH при 13.38 (1H), 11.18 (1H) и 10.38 (1H) м.д. и синглет протонов *трет*-бутильной группы при 1.38 м.д. Данные HRMS по положительным ионам показали сигналы молекулярных ионов с m/z ($I_{\text{отн.}}$) = 249.1094 (**25**+H⁺, 6%), 271.0912 (**25**+Na⁺, 100%).

Обработка раствора гидразида **5** в безводной CF₃CO₂H кристаллическим NaNO₂ при 0° ÷ 10°C, с последующим добавлением BF₃•Et₂O привела к 8-азидокарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторборату **26**.



i: 1). 100% CF₃CO₂H, 0°-10°C; 2). NaNO₂, 5 min; 3). BF₃•Et₂O, 0°-10°C, 10 min.

Соль диазония **26** получена встречным синтезом – диазотированием 7-амино-8-карбонилазида **23**. Анализ литературы показал, что соль диазония **26** практически не имеет аналогов и представляет собой первое стабильное при обычных условиях, выделенное в индивидуальном виде соединение, содержащее группы N₂⁺BF₄⁻ и CON₃ в одной молекуле.

Нами установлено, что соединение **26** весьма устойчиво к действию сильных кислот. Несмотря на низкую растворимость, которая составила примерно 15 мг/мл, ¹H и ¹³C ЯМР спектры для соединения **26** удалось зарегистрировать в растворе безводной CF₃CO₂H. В спектре ¹H ЯМР наблюдался единственный сигнал при 1.54 м.д. (синглет, *t*-Bu). Анализ спектра ¹³C ЯМР показал, что сдвиг атома углерода карбонильной группы боковой цепи практически не изменился при трансформации заместителя с NHNH₂ на N₃. Однако сигнал связанного с ним атома углерода C(8) оказался сдвинут на 20 м.д. в область слабых полей, по сравнению с соответствующим сигналом в спектре исходного гидразида **5**. Сигналы в спектрах ¹¹B и ¹⁹F также находились в ожидаемых областях для аниона [BF₄⁻]: при -1.32 и -149.2 м.д., соответственно.

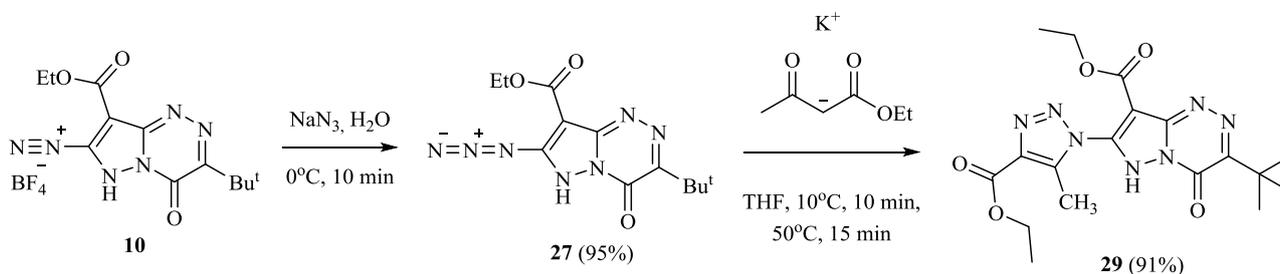
3 Синтез и химические свойства 7-азидо-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

3.1 Синтез 4-оксо-7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

Соединения **10** и **26** проявили химические свойства, типичные для солей диазония. Обработка горячим метанолом вела к образованию соответствующих продуктов восстановления с высоким выходом, а реакция с водным азидом натрия привела к образованию азидов **27** и **28**. В ИК спектрах последних наблюдались интенсивные характеристичные полосы поглощения групп N_3 при 2137 см^{-1} (**27**) и две полосы при 2195 и 2148 см^{-1} для соединения **28**.

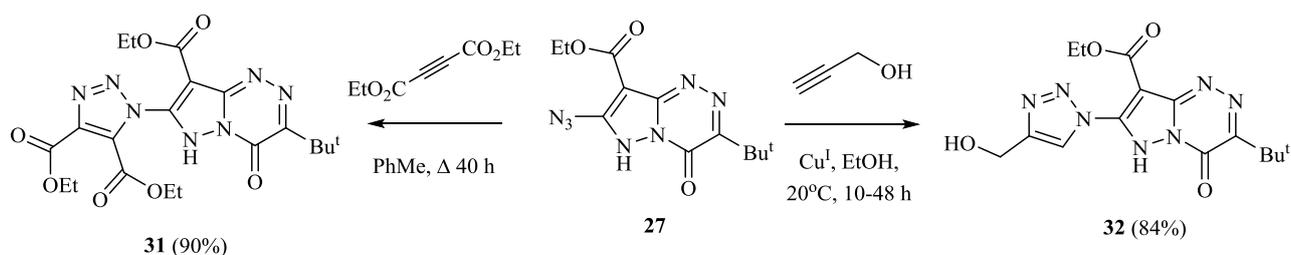
Нами впервые исследовано взаимодействие азида **27** с ацетоуксусным эфиром. Кипячение смеси азида **27**, ацетоуксусного эфира и избытка ТЭА в среде различных органических растворителей (CH_3CN , EtOH , EtOAc , ТГФ) в течение 48 ч не приводило к образованию продукта **29**. Применение более сильных оснований, в частности, этилата натрия в спирте при 20°C привело к выделению амина **2** в качестве основного продукта реакции.

1,2,3-Триазол **29** удалось получить при использовании аниона ацетоуксусного эфира, который предварительно генерировали действием избытка *tert*-бутилата калия в среде ТГФ, с последующим добавлением азида **27**. Изменение порядка смешения реагентов приводило к выделению следовых количеств триазола **29** и разложению с образованием амина **2**.



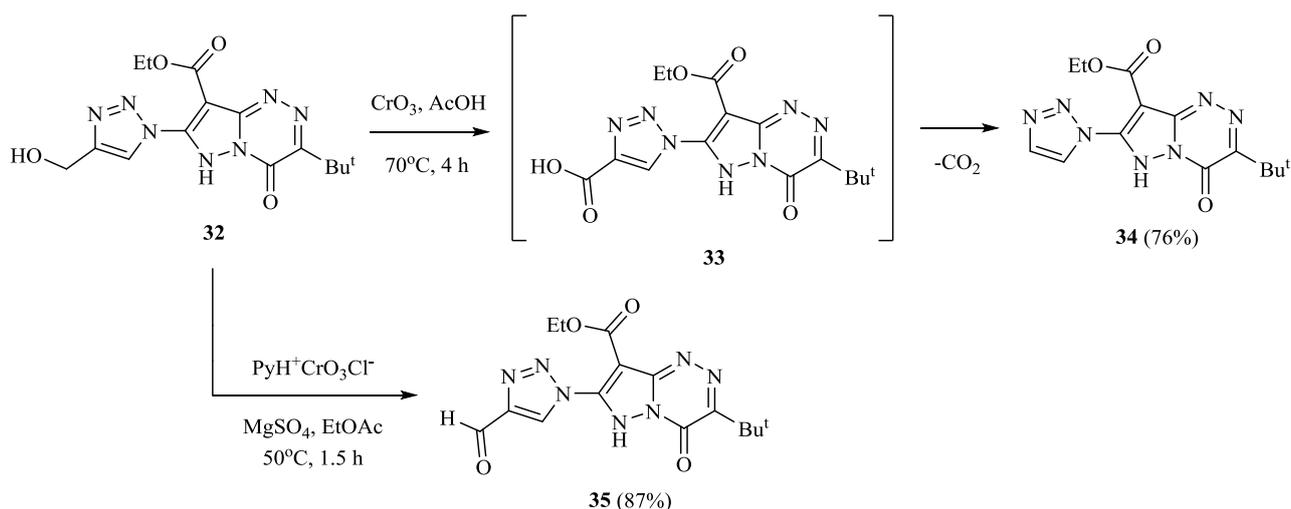
В ^1H ЯМР спектре триазола **29** наблюдались мультиплеты двух карбоксиэтильных фрагментов при 4.19, 1.13 м.д. пиразольного цикла и при 4.39, 1.36 м.д. триазольного цикла. Масс-спектр высокого разрешения подтвердил строение соединения **29**: m/z 418.1820 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

Перемешивание азида **27** и избытка диэтилацетилендикарбоксилата в отсутствие растворителя при комнатной температуре в течение нескольких месяцев приводило к образованию продукта **31**, но кипячение смеси реагентов в толуоле в инертной атмосфере в течение 40 ч позволило выделить триазол **31** с выходом 90%. Спектр ^1H ЯМР показал три квадруплета метиленовых протонов OCH_2CH_3 при 4.44, 4.30 и 4.19 м.д., с КССВ 7.0–7.1 Гц. Сигнал протона NH расположен при 14.10 м.д. В ^{13}C ЯМР спектре наблюдались три сигнала для групп OCH_2 , однако атомы углерода CO_2Et триазола оказались магнитно неразличимы (126 МГц) и проявились при 159.7 м.д.



Взаимодействие азида **27** и пропаргилового спирта в присутствии Cu^I приводило к 4-гидроксиметилзамещённому 1,2,3-триазолу **32**. Лучшие выходы соединения **32** (84%) были достигнуты при использовании системы $\text{CuSO}_4/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ для генерирования Cu^I в 95%-ом водном этаноле (7 ч).

Для разработки подходов к дальнейшей функционализации полученного гетероцикла, нами исследовано взаимодействие соединения **32** с различными окислителями. Нами обнаружено, что 1,2,3-триазол **32** весьма инертен в условиях реакции окисления по Сверну. Обработка 1,2,3-триазола **32** избытком оксида хрома(VI) в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ при 70°C привела к выделению соединения **34**. Предположительно, в процессе реакции происходит образование неустойчивой кислоты **33**, которая декарбоксилируется.



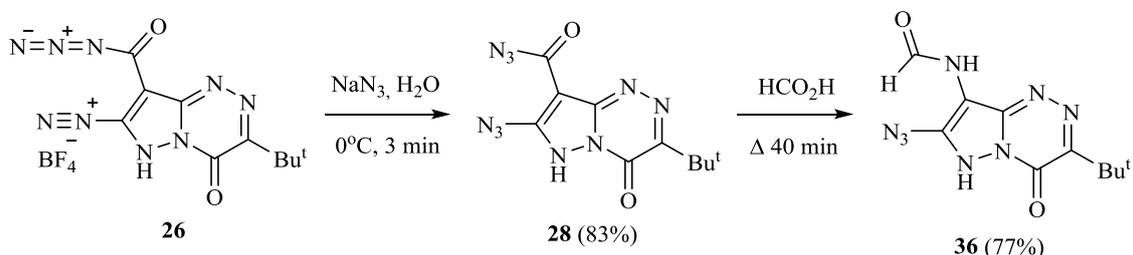
Тем не менее, обработка первичного спирта **32** хлорохроматом пиридиния позволила синтезировать альдегид **35**. В ^1H ЯМР спектре соединения **34** сигналы ароматических CH -протонов триазола наблюдаются при 8.72 и 8.03 м.д., а соответствующие сигналы атомов углерода в ^{13}C ЯМР спектре расположены при 133.1 и 127.6 м.д. ЯМР спектры альдегида **35** показали сигналы группы CHO при 10.17 м.д. (^1H) и 184.6 м.д. (^{13}C , тест на связанные протоны).

3.2 Синтез пиазино[2',3':3,4]пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-онов

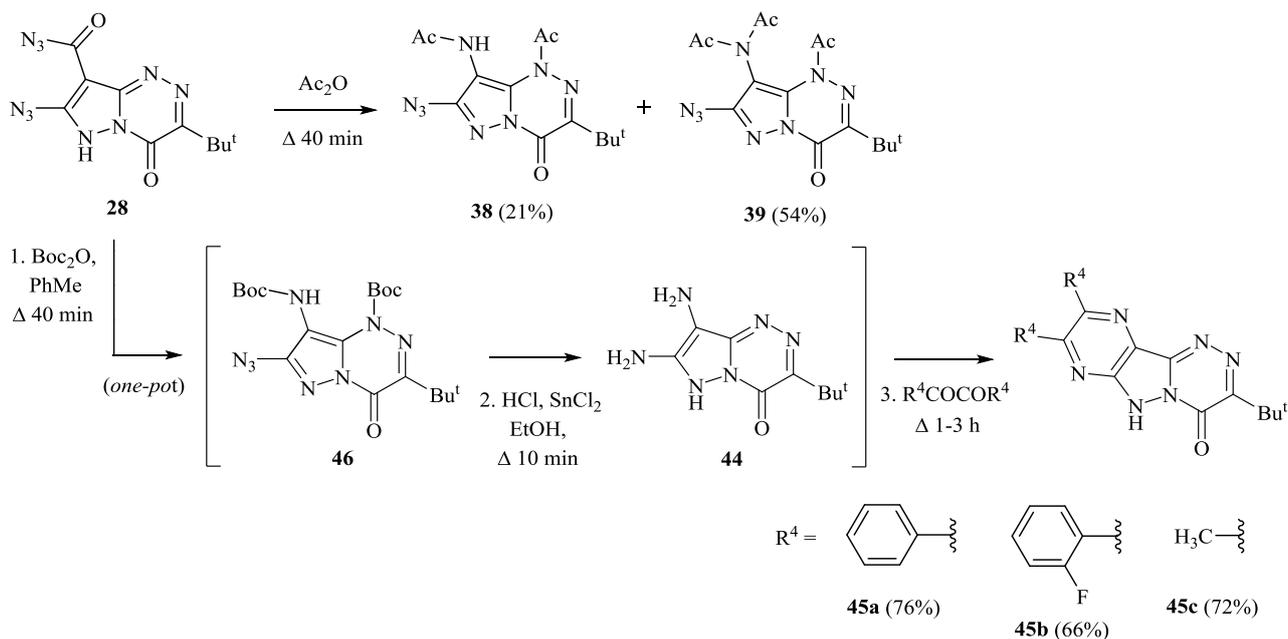
Нагревание (100°C) карбонилазида **28** в избытке HCO_2H привело к образованию формамида **36**. ИК спектр азида **36** содержал характеристическую полосу поглощения группы N_3 при 2133 cm^{-1} . В ^1H ЯМР спектре соединения **36**, кроме сигнала группы $t\text{-Bu}$ при 1.39 м.д., наблюдались три синглета с равными интегральными интенсивностями в области слабых полей, а именно при 13.53

(NH пиразола), 9.64 (NH–CHO) и 8.23 (NH–CHO) м.д. Сигнал атома углерода группы NHCHO в ^{13}C ЯМР (АРТ) спектре расположен при 161.5 м.д.

Взаимодействие азида **28** с уксусным ангидридом при 140°C привело к образованию смеси соединений **38** и **39**. Полученные соединения **38** и **39** были идентифицированы как продукты ацилирования 1,2,4-триазина.



Известно, что *tert*-бутоксикарбонильная (Boc) защитная группа широко используется в синтезе. Взяв за основу изученную реакцию азида **28** с уксусным ангидридом, нами установлено, что обработка соединения **28** ди-*tert*-бутил дикарбонатом в толуоле при 110°C в атмосфере аргона, с последующим *one-pot* действием SnCl_2 и конц. HCl в EtOH и добавлением дифенилглиоксаля приводит к образованию пиразина **45a**. Аналогично, исходя из (*o,o'*-дифтор)дифенилглиоксаля либо диацетила, были синтезированы пиразины **45b** и **45c**, соответственно.



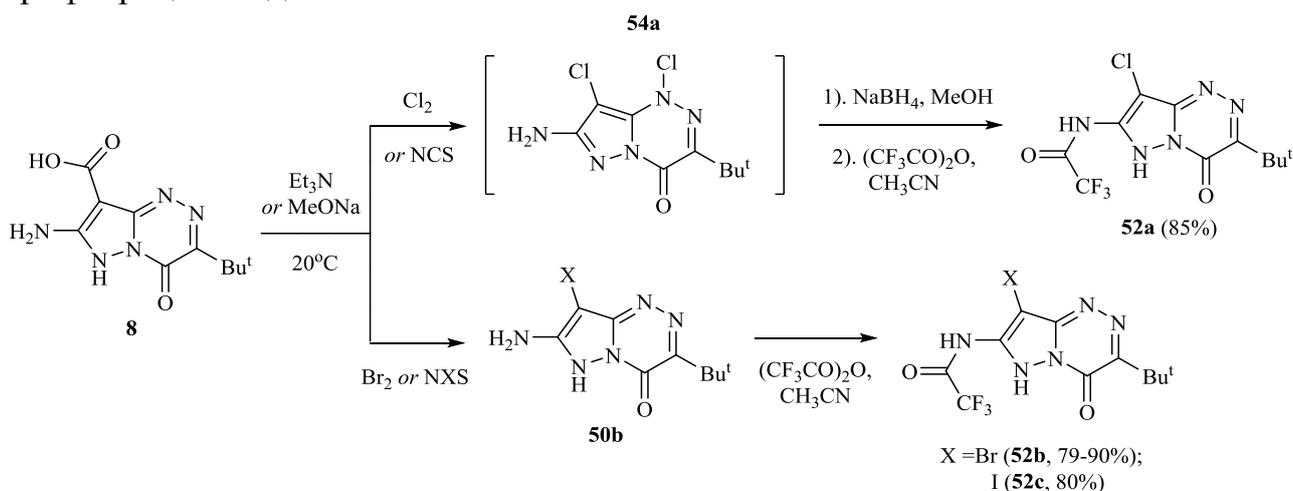
Пиразин **45a** обладал интенсивной жёлтой флуоресценцией в УФ свете, с максимумом поглощения при $\lambda = 252.0$ нм ($\lg \varepsilon = 0.349$), что указывает на образование сопряжённой системы. В ^1H ЯМР спектре соединения **45c** наблюдались три синглета при 2.68, 2.65 (3H+3H, 2 $\text{CH}_3\text{-Ar}$) и 1.46 м.д. (9H, *t*-Bu). Соответствующие пики в спектре ^{13}C ЯМР расположены при 24.5, 23.1 м.д. (2 $\text{CH}_3\text{-Ar}$) и 37.4, 28.3 м.д. [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. Два близко расположенных сигнала в спектре ^{19}F ЯМР соединения **45b** наблюдались при -116.16 и -116.26 м.д. Данные HRMS соединения **45a** по положительным ионам показали сигналы молекулярных ионов с m/z 419.1588 [$\text{M}+\text{Na}$, 100%], 815.3271 [$2\text{M}+\text{Na}$, 25%].

4 Декарбокислирование 3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислот

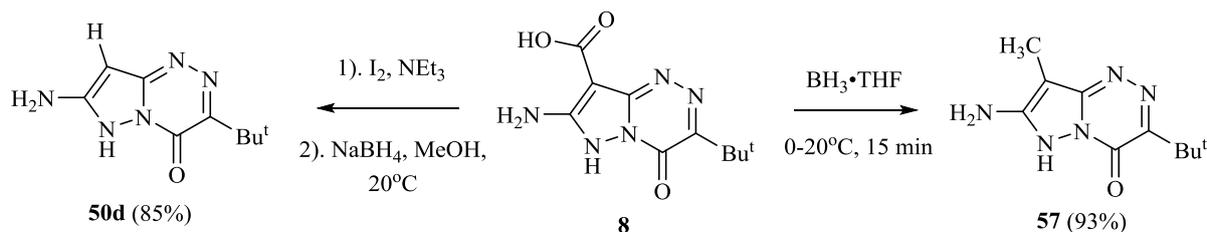
4.1 Галоген-декарбокислирование в 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоте

Нами впервые проведено введение галогена в положение С(8) бициклической системы 7-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина с использованием *N*-галогенсукцинимидов *NXS* ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в присутствии ТЭА. Обработка $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ раствора промежуточного амина **50b** в CH_3CN привела к продукту ацилирования **52b**.

При взаимодействии *N*-хлорсукцинимидом с кислотой **8** в присутствии NEt_3 наблюдалось образование нестабильного соединения, которое осмоялось при выделении и хроматографической очистке. Мы предположили, что данное соединение представляет собой *N*-хлорамин **54a**. Наше предположение подтвердилось: при обработке реакционной смеси NaBH_4 в метаноле, удалении растворителя в вакууме и последующем ацилировании $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в CH_3CN нами с выходом 85% было выделено соединение, по данным ИК, HRMS, ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР спектров представляющее собой 8-хлорзамещённый трифторацетамид **52a**.



Реакции кислоты **8** с *N*-бромсукцинимидом или с элементарным бромом в присутствии основания приводили к одному и тому же продукту. По аналогии, а также в связи с малой доступностью *N*-йодсукцинимидом, с целью получения соединения **52c** использовали элементарный йод. Добавление 1 мольн. экв. I_2 к раствору смеси кислоты **8** и ТЭА приводило к бесцветному раствору. Промежуточное соединение, подобно *N*-хлорамину **54a**, не вступало в реакции *in situ*-ацилирования, и разлагалось при попытке выделения. Однако, обработка реакционной смеси NaBH_4 в метаноле привела к образованию **50d** со свободным положением С(8). Реакция такого типа проведена впервые.



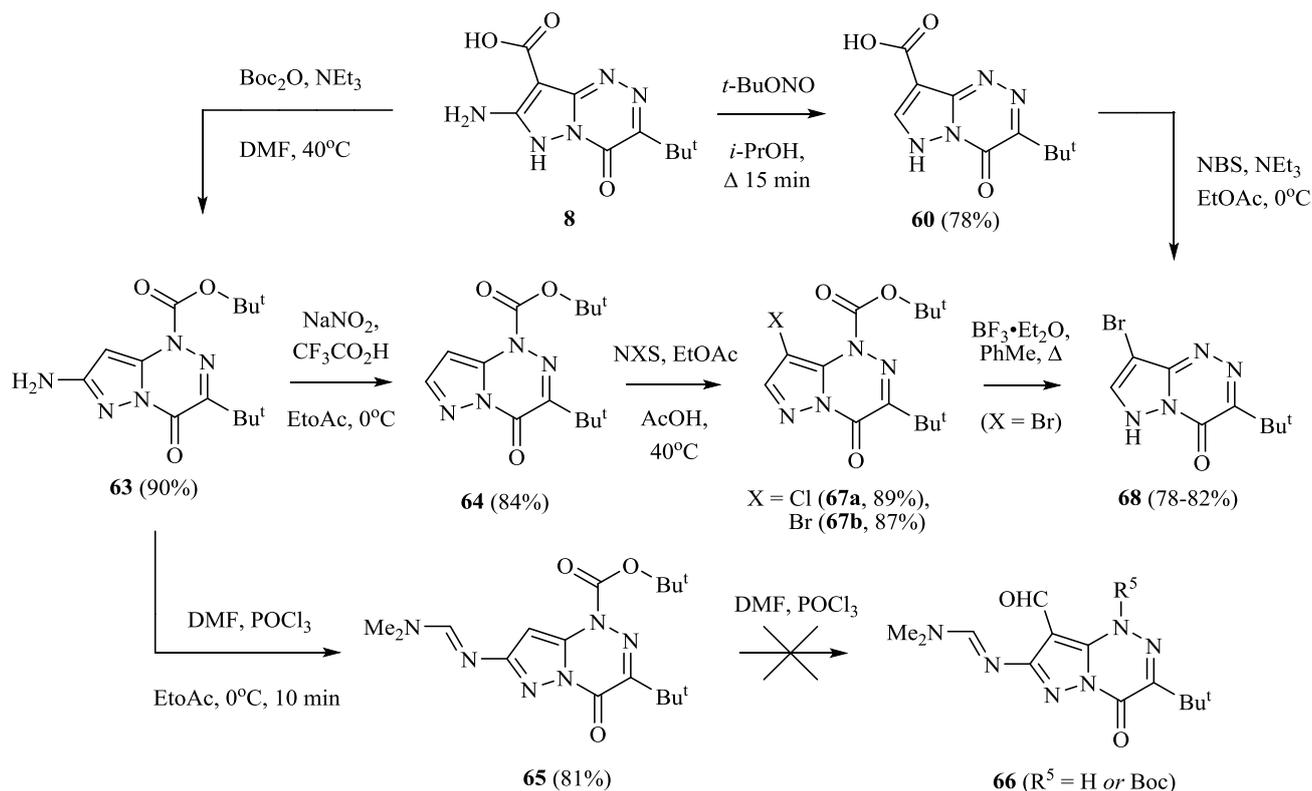
В спектре ^1H ЯМР соединения **50d** в слабом поле наблюдались характерные синглеты при 12.98 м.д. (1H, NH цикла) и 5.34 м.д. (с, 1H, $\text{C}(8)\text{-H}$). Сигнал атома углерода $\text{C}(8)\text{-H}$ в спектре ^{13}C ЯМР расположен при 73.0 м.д.

Известно, что взаимодействие I_2 с NaBH_4 ведёт к образованию гидрида бора B_2H_6 , либо комплексов вида $\text{Sol} \cdot \text{BH}_3$ ($\text{Sol} = \text{ТГФ}, \text{Me}_2\text{S}$ и т.д.). Обработка соединения **8** избытком $\text{ТГФ} \cdot \text{BH}_3$ в инертной атмосфере (Ar) при $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ в течение 15 мин неожиданно привела к образованию 7-амино-8-метилзамещённого продукта **57**. Лучшие выходы продукта **57** были достигнуты при использовании LiBH_4 и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в ТГФ *in situ*. В спектре ^1H ЯМР соединения **57** наблюдались синглеты в сильном поле при 1.91 (3H, $\text{C}(8)\text{-CH}_3$) и 1.32 (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) м.д., а также уширенные синглеты протонов $\text{C}(7)\text{-NH}_2$ (5.8 м.д., 2H) и NH кольца (13.04 м.д., 1H). В ^{13}C ЯМР спектре (тест на связанные протоны) амина **57**, по сравнению с соответствующим спектром кислоты **8**, исчезает сигнал атома углерода $\text{C}(8)\text{-CO}_2\text{H}$ при 164.0 м.д. и появляется пик в алифатической области при 5.9 м.д. ($\text{C}(8)\text{-CH}_3$). Масс-спектр высокого разрешения содержит сигнал иона с $m/z = 222.1359$ [$\text{M}+\text{H}$, 100%]. Нами доказано, что диборан не принимает участие в реакции образования амина **50d**.

4.2 3-*tert*-Бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновые кислоты: реакции с электрофильными агентами

Кратковременная обработка кислоты **8** *tert*-бутилнитритом в кипящем 2-пропаноле позволила синтезировать кислоту **60**. Взаимодействие кислоты **8** с Woc_2O и ТЭА в среде ДМФА привело к декарбоксилированию с одновременным ацилированием атома азота N(1) цикла 1,2,4-триазина. Выделено соединение **63**. Стойкость *tert*-бутоксикарбонильной группы амина **63** к гидролизу удалось использовать в синтезе новых N(1)-защищённых 3-*tert*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

Обработка раствора соединения **63** в этилацетате $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и кристаллическим NaNO_2 при $0^\circ \div 5^\circ\text{C}$ привела к дезаминированию с выделением соединения **64**, в ^1H ЯМР спектре которого наблюдались два синглета в ароматической области при 7.96, 6.73 м.д. (CDCl_3) или 8.07, 6.63 м.д. ($\text{DMCO-}d_6$). КСВВ между двумя соседними протонами пиразольного цикла составила 1.6 Гц ($\text{DMCO-}d_6$). Далее, мы исследовали реакции N(1)- Woc -защищённых соединений **63** и **64** с различными электрофильными агентами. Взаимодействие амина **63** со смесью ДМФА и POCl_3 при низкой температуре, в среде этилацетата привело к образованию продукта **65**.



Соединение **65** оказалось инертным к действию избытка реагента Вильсмейера. В то же время, соединение **64** с незамещёнными положениями при атомах углерода C(7) и C(8) вступало в реакции электрофильного ароматического замещения под действием N-галогенсукцинимидов. Так, обработка соединения **64** NXS (X = Br, Cl) в смеси AcOH и EtOAc привела к продуктам галогенирования **67a,b**. Удаление защитной группы в соединении **67b** действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в кипящем толуоле привело к соединению **68**, которое было синтезировано встречным синтезом по реакции галоген-декарбоксилирования из соответствующей кислоты **60**. Проведенное рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **67a** позволило однозначно установить его строение (Рис. 1).

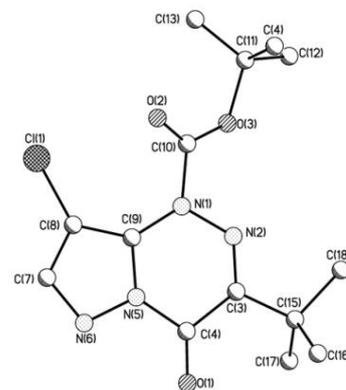


Рис. 1. Пространственное строение соединения **67a** в кристалле

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Модифицированы методы синтеза 7-амино-8-*R*-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов (R = CO₂Et, CO₂H, CONHNH₂).
2. Разработан новый общий метод диазотирования в безводной трифторуксусной кислоте, позволяющий получать неустойчивые тетрафторбораты диазония, склонные к гидролизу и свободнорадикальному

отрыву атомов водорода от органических растворителей. Синтезированы ранее неизвестные 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторбораты, в том числе первый стабильный представитель нового класса соединений, содержащий азидокарбонильную и diaзониевую функциональные группы в соседних положениях молекулы. Исследованы их химические свойства.

3. Разработан новый метод для восстановления неустойчивых солей diaзония в гидразины в безводных условиях, под действием безводного SnCl_2 в среде безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Синтезирован ряд новых соединений на основе ранее неизвестного 7-гидразино-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина, в том числе новые 7-(пиразол-1-ил)-замещённые 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины.

4. Получены ранее неизвестные азидозамещённые производные 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Изучены их химические свойства и синтезированы новые функционализированные 7-(1,2,3-триазол-1-ил)- и 8-аминозамещённые производные, а также первые представители двух новых гетероциклических систем: имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина.

5. Впервые исследованы реакции декарбоксилирования, восстановления, ацилирования и diaзотирования 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислот. Разработаны эффективные методы синтеза новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Иванов, С.М. Синтез новых галогенпроизводных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / С.М. Иванов, Л.М. Миронович, Л.А. Родиновская, А.М. Шестопалов // Известия АН. Серия химическая – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 727-731.

2. Ivanov, S.M. One-pot Method for Reduction of Pyrazolo[5,1-с][1,2,4]Triazine-7-diazonium Tetrafluoroborate to 7-Hydrazinyl Derivatives / S.M. Ivanov, L.M. Mironovich, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov // J. Heterocyclic Chem. – 2017. – Vol. 54, № 5. – P. 2025-2032.

3. Миронович, Л.М. Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат в реакциях восстановления и diaзотирования / Л.М. Миронович, С.М. Иванов, А.О. Чижов, Е.Д. Даева // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53, № 4. – С. 571-575.

4. Ivanov, S.M. The first stable examples of compounds containing both diazonium and acyl azide, and synthesis of a new pyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazin-4(6*H*)-one heterocyclic system / S.M. Ivanov, L.M. Mironovich, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58, № 19. – P. 1851-1853.

5. Ivanov, S.M. Synthesis of a New Imidazo[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazine-4,8-dione Heterocyclic System / S.M. Ivanov, L.M. Mironovich, P.N.

Solyev, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov // J. Heterocyclic Chem. – 2018. – Vol. 55, № 2. – P. 545-550.

6. Иванов, С.М. Синтез новых 4-оксо-7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов / С.М. Иванов, Л.М. Миронович, Л.А. Родиновская, А.М. Шестопалов // Известия АН. Серия химическая – 2018. – Т. 67, № 8. – С. 1482-1486.

7. Иванов, С.М. Новые достижения в химии солей пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазония / С.М. Иванов, А.М. Шестопалов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: тезисы докладов II Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2017. – С. 48-49.

8. Иванов, С.М. Особенности галоген-декарбоксилирования 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6-*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты / С.М. Иванов, А.М. Шестопалов // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2017. – С. 92-93.

9. Иванов, С.М. Трифторуксусная кислота в химии солей пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазония / С.М. Иванов, А.М. Шестопалов // Химия и технология гетероциклических соединений: материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан. – Уфа, 2017. – С. 74-75.

10. Иванов, С.М. Синтез 4-оксо-7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов / С.М. Иванов, А.М. Шестопалов // Современные аспекты химии: материалы V Молодежной школы-конференции. – Пермь, 2018. – С. 136-137.

11. Иванов, С.М. Новая гетероциклическая система: имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин / С.М. Иванов, А.М. Шестопалов // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2018. – С. 133-134.

12. Иванов, С.М. Синтез этил 3-*трет*-бутил-4-оксо-7-(4-формил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата / С.М. Иванов // Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии – 2018: материалы Международной научно-практической конференции. – Курск, 2018. – С. 48-50.

13. Иванов, С.М. Взаимодействие 1,2,4-триазинона с дибораном/окисление в синтезе новых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов / С.М. Иванов // V Конференция по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: тезисы докладов V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии. – Владикавказ, 2018. – С. 190.