На правах рукописи

Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд

СИНТЕЗ НОВЫХ АННЕЛИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ЦИКЛИЗАЦИИ 3-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ДИАЗОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

1.4.3. ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего образования
«Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук
Потапов Андрей Юрьевич

Официальные оппоненты: **Доценко Виктор Викторович**,
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», факультет химии и высоких технологий, кафедра органической химии и технологий, профессор

Презент Михаил Абрамович,
кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», лаборатория химии стероидных соединений №22, научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», г. Самара

Защита состоится «24» декабря 2021 г. в 16 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. № 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте http://www.science.vsu.ru.

Автореферат разослан «10» ноября 2021 г.
Ученый секретарь диссертационного совета Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одним из значимых направлений в органической химии, безусловно, является химия полиазотистых гетероциклических соединений. Такие соединения с самой разной природой и комбинацией циклов служат основой природных и синтетических биологически активных соединений, а также красителей, антиоксидантов, консервантов и присадок к техническим жидкостям. Одними из распространенных блок-синтонов при конструировании молекул полиазогетероциклических систем являются 1,2,4-триазоло-5-диазониевые соли. Полинуклеофильная природа последних открывает широкие возможности для синтеза новых гетероциклических систем, содержащих в своей структуре триазольный цикл, сочлененный с другими азот- и кислород-содержащими циклами.

В частности, 1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазиновая система является изостером пуриновых оснований и среди ее производных найдены вещества, проявляющие выраженные противовирусные и антибактериальные свойства. Представляется, что методом молекулярной гибридизации триазолотриазинов с другими фармакофорными фрагментами можно значительно расширить спектр практически полезных свойств соединений этого ряда. Следует также отметить, что систематические и обобщающие синтетические исследования в этих областях не проводились, значительная часть вопросов остается незатронутой, некоторые являются спорными или до конца неразрешёнными. Такие важные аспекты, как селективность и выбор подходящих условий реакций, механизмы превращений, региостроение, таутомерия и дальнейшие модификации полученных соединений не в полной мере освещены в литературе. Поэтому, разработка высокоселективных и эффективных методов синтеза новых триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов является актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в контексте решения указанных проблем и является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы, проект № FZGU-2020-0044"

Цель диссертационного исследования заключалась в разработке препаративных методов синтеза новых гетероциклических систем на основе [1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений; изучение свойств, строения и механизмов образования полученных соединений, а также исследование возможностей их дальнейшей модификации и применения.

Для достижения цели требовалось решить следующие задачи:

- разработать методы синтеза новых производных [1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов на основе конденсации 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с метиленактивными карбонильными соединениями различной природы;

- изучить хемо- и регионаправленность циклизаций продуктов сочетания 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с метиленактивными карбонильными соединениями;

- разработать методы функционализации полученных соединений с использованием простых и доступных реагентов;

- предложить вероятные схемы протекания изучаемых процессов, изучить свойства и строение полученных соединений, оценить возможность практического применения полученных соединений.

Научная новизна. Циклизацией линейносвязанных и циклических метиленактивных карбонильных соединений с солями 1,2,4-триазоло-5-диазония синтезирован ряд новых [1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов. Изучена неоднозначно протекающая каскадная конденсация 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 1,3-циклогександионами. Установлено пространственное строение полученных таким образом [1,2,4]триазоло[5,1-c]-[1,2,4]бензотриазин-6-олов с использованием метода РСА.

Циклизацией 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 2H-1-бензопиран-2,4(3H)дионом и хинолин-2,4(1H,3H)дионом синтезирован ряд гибридных молекул содержащих в своей структуре триазоло[5,1-c][1,2,4]триазиновый и хинолиновый (кумариновый) циклы.

Разработан метод аннелирования бензольного ядра и пиридинового цикла к 1,2,4-триазиновому и наработана серия новых пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-онов.

Практическая значимость работы. Разработаны препаративные способы получения новых конденсированных триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов. Найден подход к синтезу производных новой гетероциклической системы - пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-она. Среди синтезированных веществ выявлены новые эффективные ингибиторы коррозии меди в хлоридных средах. На основании первичного биоскрининга in vitro выявлены соединения, обладающие антибактериальными свойствами.

Основные положения, выносимые на защиту:

– сочетание 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 1,3-циклогександионами протекает как каскадный процесс гетероциклизации и окислительной ароматизации;

- эффективный метод построения 2-R-6H-бензопирано[4,3-e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-онов и 2-R-[1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-c]хинолин-6(7H)-онов конденсацией 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 2H-1-бензопиран-2,4(3H)дионом и хинолин-2,4(1H,3H)дионом;

– взаимодействие этил 3-оксо-2-(1H-3R-1,2,4-триазоло-5-илазо)бутиратов и 3-(1H-3-R-1,2,4-триазол-5-илазо)пентандионов-2,4 с диметилацеталем диметилформамида приводит к образованию 4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинов;

– метод построения пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновой системы заключающийся в конденсации этиловых эфиров 4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-3-карбоновых кислот с соединениями содержащими первичную аминогруппу;

– проявление ингибирующей активности 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-олов по отношению к коррозии меди.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования» (Астрахань, 2019); IV Всероссийской молодежной конференции « Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (УФА РИЦГУБ 2020); II Всроссийской научно-практической конференции «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования» (Астрахань, 2020); XXIII конференции молодых учёных химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 работ: 3 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК РФ, 4 тезисов докладов конференций различных уровней.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к публикации и защите.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 86 наименований, состоит из 4 глав, содержит 14 рисунков, и 23 таблицы.

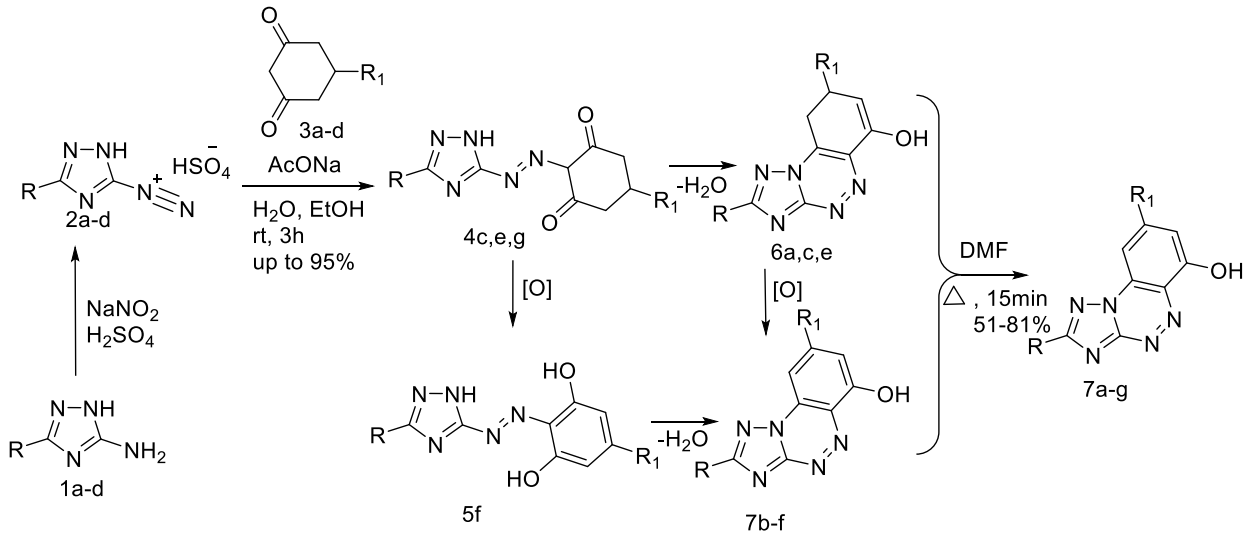
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время наиболее изученными реакциями триазоло-5-диазониевых солей являются конденсации с метиленактивными нитрилами, стожными эфирами, фенолами, енолами и енаминами. Нами исследованы новые реакции сочетания с линейносвязанными и циклическими соединениями, содержащими в своей структуре метиленактивную группу, сопровождающиеся и несопровождающиеся дальнейшей циклизацией. 3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевые соли получали диазотированием 3-R-5-амино-1H-1,2,4-триазолов в водном растворе серной или азотной кислоты.

1 1*H*-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых [1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]бензотриазин-6-олов

Производные [1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]триазина проявляют широкий спектр антибактериальной и противоопухолевой активности. Нами рассмотрена возможность построения конденсированных [1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]триазиновых систем на основе доступных 1,3-циклогександионов. По литературным данным [1], сочетание циклических 1,3-дикарбонильных соединений с солями пиразол-5-илдиазония приводит к соответствующим гидразонам, легко циклизующимся в соответствующие 8,9-дигидропиразоло[5,1-c][1,2,4]бензотриазин-6(7H)-оны.

Нами установлено, что сочетание 1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей **2a–d**, полученных диазотированием 5-амино-1H-1,2,4-триазолов **1a–d** в присутствии H_2SO_4, с 1,3-циклогександионами **3a–d** протекает весьма неоднозначно. Анализ этих веществ методом ВЭЖХ МС показал, что в них, наряду с ожидаемыми гидразонами **4c,e,g** присутствуют как продукты их внутримолекулярной циклизации по эндоциклическому атому азота – 8,9-дигидротриазолобензотриазиноны **6a,c,e**, так и продукты окисления гидразона **5f** и ароматизированные трициклические системы **7b–f**.



1,2 a R = H, b R = SMe, c R = CH_2OMe, d R = 3-Py; 3a R^1= H, b R^1= Me, c R^1= Ph, d R^1= 4-FC_6H_4;

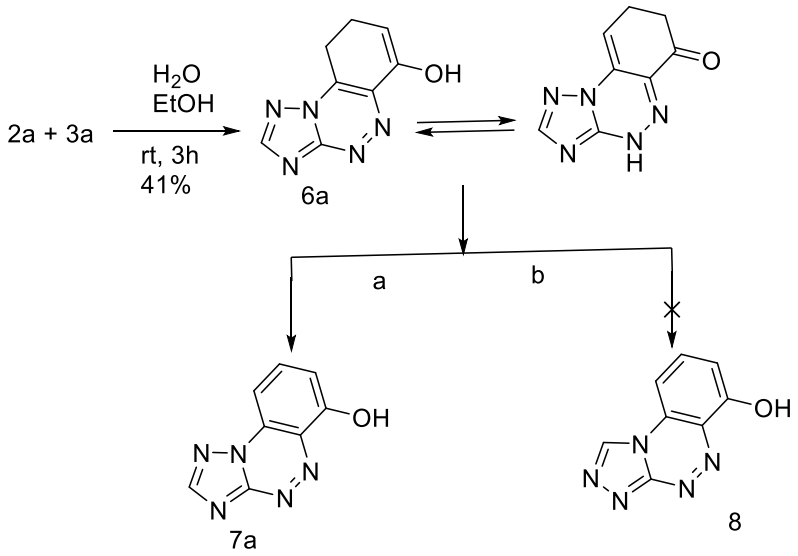
4, 6 c R = H, R^1 = Ph; 4, 6 e R = SMe, R^1 =H; 4 g R =3-Py, R^1 =H; 5 f R = CH_2OMe, R^1 = Ph ; 6 a R = H, R^1 = H; 7 a R = H, R^1 = H; b R = H, R^1 = Me; c R = H, R^1 = Ph; d R = H, R^1 = 4-FC_6H_4; e R = SMe, R^1 = H; f R =CH_2OMe, R^1 = Ph; g R = 3-Py, R^1 = H

Так, например, в масс-спектрах продуктов сочетания солей диазония **2a,b,d** с циклогександионами **3a,c** обнаружены пики с молекулярными ионами гидразонов **4c,e,g** $[M+H]^+$, пики, соответствующие ионам трициклических систем **6a,c,e** [M+H–

$H_2O]^+$, и пики ароматизированных за счет окисления соединений **7c,e** ([M+H–H_2O–2H]$^+$) в различных соотношениях. В продуктах сочетания диазониевых солей **2a,c** с 1,3-циклогександионами **3b,d,c** наблюдались пики с молекулярными ионами, соответствующими окисленному гидразону **5f** ([M–2H]$^+$) и трициклам **7b,d,f** ([M+H–H_2O–2H]$^+$).

Как оказалось, непродолжительное кипячение полученных смесей **4–7** в диметилформамиде приводит исключительно к образованию индивидуальных [1,2,4]триазоло[5,1-c]-[1,2,4]бензотриазин-6-олов **7a–g** с выходами 51–81% в пересчете на исходный аминотриазол **1a–d**, что можно объяснить протекающими каскадно реакциями циклизации и окислительной ароматизации.

Строение синтезированных соединений **7a–g** подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения (ВЭЖХ МС). Так, спектры ЯМР ^{1}H синтезированных бензотриазолотриазинов **7b–d,f** содержат два характерных дублета протонов бензольного цикла при 7.12–7.54 м. д. и 7.59–7.95 м. д. с КССВ 1.4–1.8 Гц и сигналы протонов соответствующих заместителей исходных 1,3-циклогександионов. Протоны бензольного цикла в спектрах ЯМР ^{1}H соединений **7a,e,g** имеют вид двух дублетов и триплета с КССВ ~8.0 Гц. Сигналы протонов ароматической гидроксильной группы в спектрах ЯМР ^{1}H бензотриазолотриазинов **7a–f** наблюдаются в области 11.08–12.40 м. д., аналогичный сигнал протона в спектре соединения **7g** наложен на уширенный сигнал протонов воды, что объясняется образованием внутренней соли по пиридиновому циклу.



Поскольку нельзя исключать возможность перегруппировки типа реакции Димрота, описанной для 4H-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]бензо-триазин-

6-она **6a**, мы воспроизвели это превращение. Было установлено, что после обработки соединения **6a** щелочью или кислотой вместо [1,2,4]-триазоло[3,4-c][1,2,4]бензотриазин-6-ола **8** образуется продукт, который по температуре плавления, анализу ВЭЖХ МС и данным спектров ЯМР совершенно идентичен синтезированному нами соединению **7a**.

На примере рентгеноструктурного исследования соединения **7a** было однозначно установлено, что строение соединений, синтезированных по нашей и литературной методикам, полностью совпадает и соответствует структуре [1,2,4]триазоло[5,1-c]-[1,2,4]бензотриазин-6-ола (рис. 1).

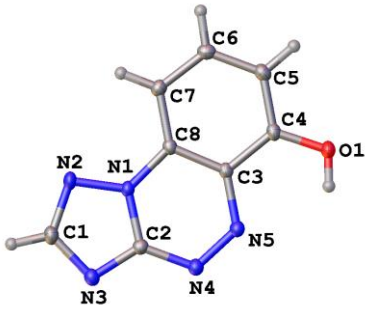


Рис. 1. Общий вид соединения 7b в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний (p=50%).

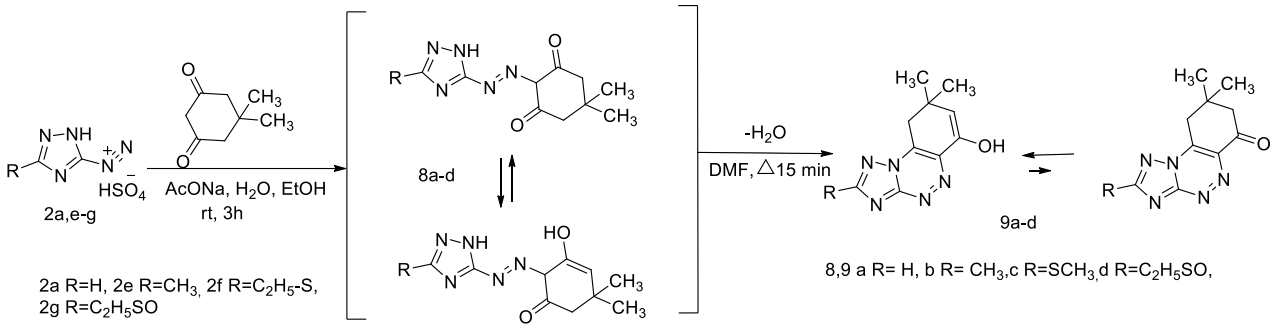
Таким образом, разработан препаративный метод синтеза новых функционально замещенных [1,2,4]-триазоло[5,1-c][1,2,4]бензотриазин-6-олов каскадным взаимодействием 1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 1,3-циклогександионами, протекающим как многостадийный каскадный процесс.

2 1H-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 2-R-8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-олов

В последние годы особый интерес представляют исследования антикоррозионных свойств конденсированных полиазогетероциклических соединений обладающих хелатирующей способностью. В связи с этим перспективной задачей является синтез новых бензо[1,2,4]-триазоло[1,2,4]триазинов, содержащих в своем составе функциональные группы способные давать хелатные комплексы с металлами.

С этой целью нами изучена конденсация солей триазолилдиазония **2a,e-d** с 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом. При этом на основании данных ВЭЖХ МС анализа установлено, что продукты этого взаимодействия представляют собой гидразоны **8a,c**, существующие в виде двух таутомеров или смеси гидразонов **8b,d** и продуктов их внутримолекулярной циклизации **9b,d**. Найдено, что при непродолжительном кипячении этих веществ в диметилформамиде образуются единственные продукты циклизации, которым на основании данных ЯМР ^{1}H

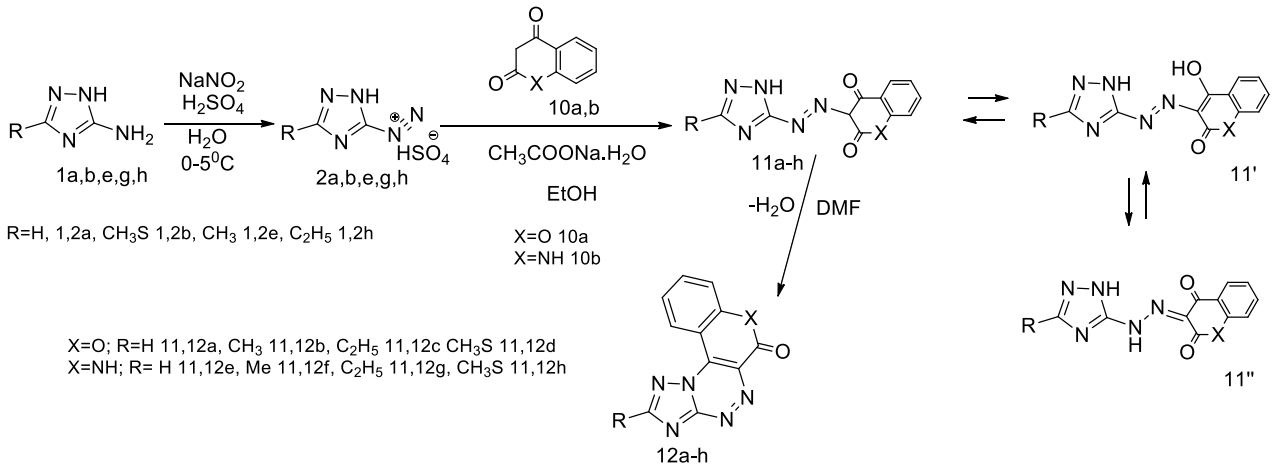
анализа, снятого в ДМСО-*d6* присвоена структура 2-R-8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-олов **9a-d**, с выходом 78-89%, доля кетонной таутомерной формы не превышала 5%.



3 1H-1,2,4-Триозоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 6H-хромено[4,3-e][1,2,4]триозоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-онов и [1,2,4]триозоло[5',1':3,4][1,2,4] триазино[6,5-c]хинолин-6(7H)–онов

Известно, что некоторые соединения ряда дигидрохинолонов и кумарина проявляют высокую ингибирующую активность по отношению к факторам свертываемости крови Xa и XIa. Поэтому в рамках поиска новых гибридных молекул содержащих в своей структуре противовирусный и антикоагулянтный фрагменты нами предложено объединить скаффолды 2-хинолона, 1-бензопиран-2-она и 1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазина.

Нами найдено, что сочетание 3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей **2a,b,e,h** полученных диазотированием 3-R-5-амино-1H-1,2,4-триазолов **1a,b,e,h** в присутствии серной кислоты с 2*H*-1-бензопиран-2,4(3*H*)дионом **10a** и хинолин-2,4(1*H*,3*H*)дионом **10b** приводит к образованию индивидуальных продуктов реакции **11a-h**. ВЭЖХ МС анализ этих веществ показал, что молекулярные ионы $[M+H]^+$ соответствуют структуре 3-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)азо-2*H*-1-бензопиран-2,4(3*H*)-дионов **11a-d** и 3-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)азохинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **11e-h**. ЯМР ^{1}H спектры **11a-h**, снятые в ДМСО-*d6* содержат сложные наборы сигналов соответствующие таутомерным формам **11**,**11'**,**11''**.



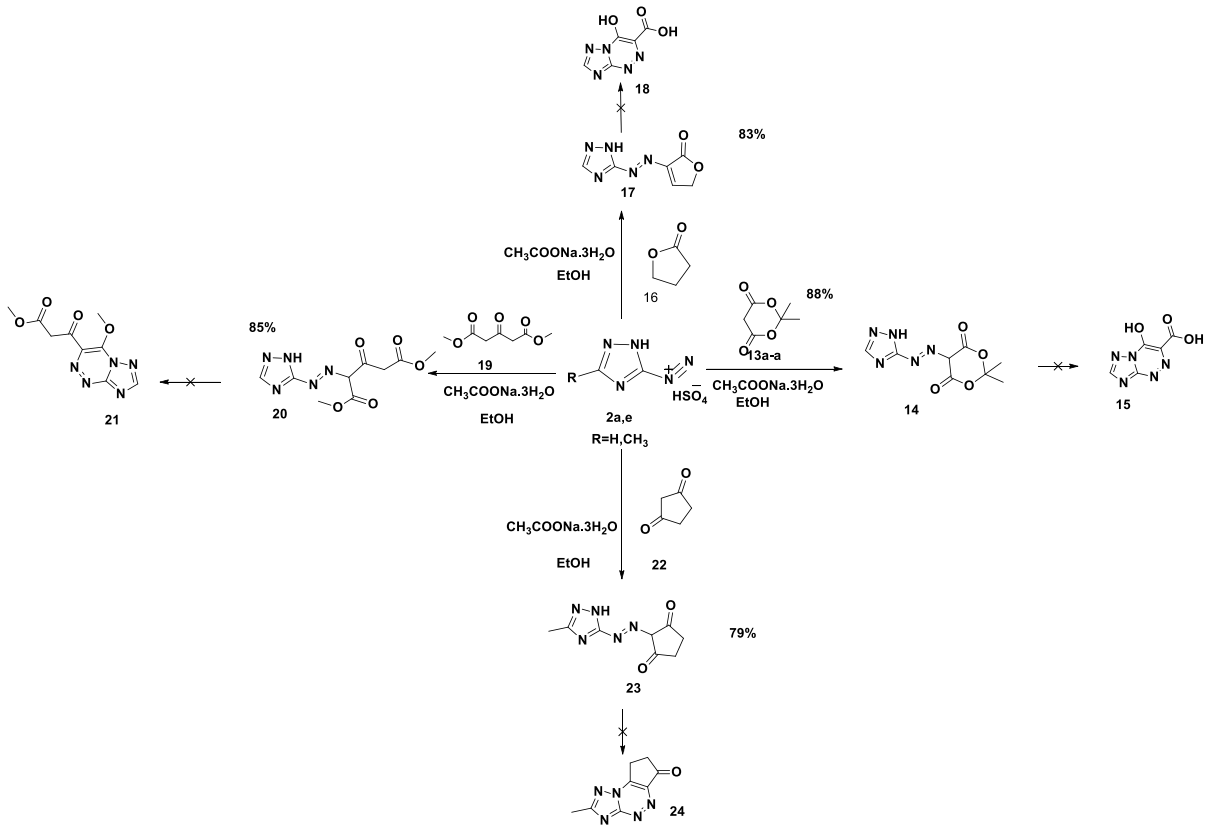
После непродолжительного кипячения этих соединений в диметилформамиде, выделены единственные продукты циклизации - 2-R-6*H*-бензопирано[4,3-e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-оны **12a-d** и 2-R-[1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-c]хинолин-6(7*H*)-оны **12e-h** с выходами 71-83%, в расчете на исходный аминотриазол.

В ЯМР ^{1}H спектрах соединений **12a-h** присутствуют сигналы протонов соответствующих заместителей триазольного цикла. Сигналы протонов бензольного ядра соединений **12a-d** находятся в области 7.70-9.54 м.д., а для соединений **12e-h** в диапазоне 7.40-9.65 м.д. Сигналы протонов NH-группы хинолинов **12e-h** наблюдаются при 12.49-12.62 м.д.

4 Конденсации триазолодиазониевых солей не сопровождающиеся циклоконденсацией

Нами так же изучены реакции сочетания триазолодиазониевых солей с некоторыми циклическими и линеарно связанными метиленактивными соединениями (кислота Мельдрума **14**, γ-бутиролактон **16**, диметлацетондикарбоксилат **19**, циклопентандион-1,3 **22**) легко приводящие к соответствующим гидразонам, которым на основании ВЭЖХ МС анализа приписаны структуры 2,2-диметил-5-(1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-1,3-диоксан-4,6-диона **14,** 3–(1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-2(5Н)–фуранона **17,** диметилового эфира 2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-3-оксопентандиовой кислоты **20,** 2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-1,3-циклопентандиона **23**.

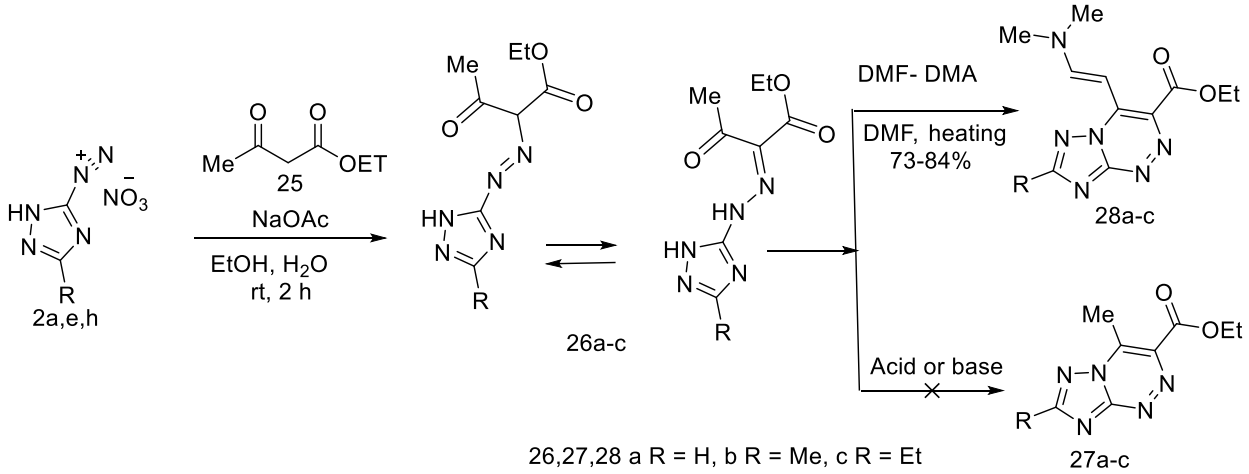
К сожалению, нам не удалось осуществить циклизации этих соединений в соответствующие циклические триазолотриазины **15**,**18**,**21**,**24**. Циклизацию пытались провести кипячением гидразонов, как в различных полярных растворителях, так и в кислых или основных средах.



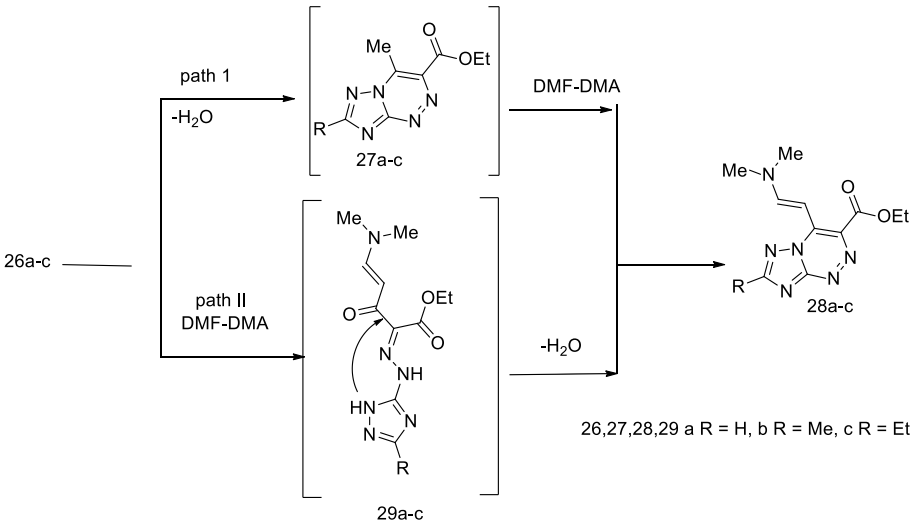
5 Синтез новых пиридо[4,3-e][1,2,4]триазоло-[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-онов

В литературе показано, что взаимодействие 2-замещенных этил-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксилатов, содержащих активированную метильную группу, с диметилацеталем диметилформамида (DMF-DMA) приводит к образованию реакционноспособных этил-7-[2-(диметиламино)винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксилатов, открывающих возможность аннелирования на их основе пиридинового и диазепинового циклов. Подобного результата можно было ожидать для этилового эфира 4-метил[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-3-карбоновой кислоты, синтез которого представлен в литературе. Нам на нашем объекте исследования не удалось воспроизвести эту методологию синтеза полиазотистых трициклических систем. Кроме этого мы установили, что продукты сочетания триазолодиазониевых солей **2a,e,h** с ацетоуксусным эфиром – этил 3-оксо-2-(1H-1,2,4-триазол-5-илазо)бутираты **26a**–**c** не циклизуются, как в среде минеральных кислот, так и в присутствии водного раствора NaOH или в полярных растворителях (диоксане, диметилформамиде). Целевые эфиры 4-метил[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоновых кислот **27a**–**c** не были обнаружены ни методом ТСХ, ни хромато-масс спектрометрией реакционных смесей.

Тем не менее, нами найдено, что нагревание эквимолярных количеств гидразонов **26a–c** и DMF-DMA в диметилформамиде приводит исключительно к образованию этил-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]-триазин-3-карбоксилатов **28a–c** с выходами 73–84%.

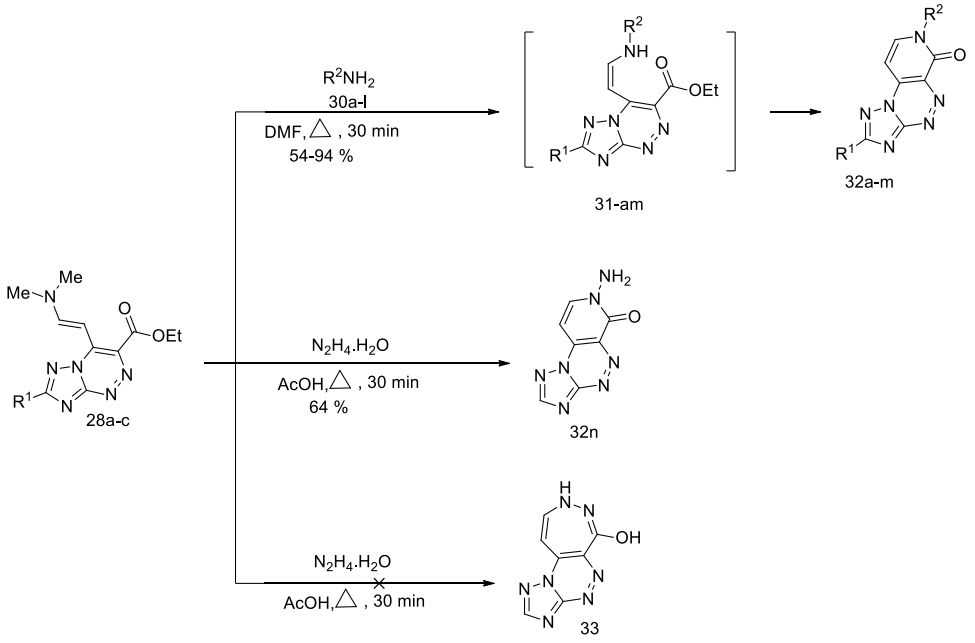


Зафиксировать устойчивые интермедиаты этого каскадного процесса в реакционных смесях хромато-масс-спектрометрией нам не удалось. Можно предположить, что на первом этапе этого взаимодействия образуются эфиры 4-метил[1,2,4]триазоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазин-3-карбоновых кислот **27a**–**c**, взаимодействующие далее с ДМА–ДМФА по активированной метильной группе в положении 4 (путь I). Не менее вероятно и первоначальное енаминирование гидразонов **26a**–**c** по метильной группе, приводящее к интермедиатам **29a**–**c**, содержащим активированную электрофильную карбонильную группу, на которую происходит атака эндоциклической аминогруппы 1,2,4-триазольного цикла, приводящая к образованию енаминов **28a**–**c** (путь II).



Спектры ЯМР ^{1}H енаминов **28a–c** содержат уширенные синглетные сигналы протонов диметиламиногрупп в области 3.08–3.35 м. д., сигналы протонов CH винильного фрагмента с транс-конфигурацией в интервалах 6.30–6.36 и 9.31–9.40 м. д. в виде двух дублетов с КССВ 12.4 Гц, а также характерный триплет и квартет протонов этоксикарбонильной группы с КССВ 7.1 Гц и сигналы протонов соответствующих заместителей исходных солей 1,2,4-диазония.

С целью получения новой пиридо[4,3-*e*][1,2,4]-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновой системы нами была изучена реакционная способность синтезированных енаминов **28a**–**c** по отношению к соединениям, содержащим в своем составе первичную аминогруппу, такими как алифатические и ароматические амины, гидразиды кислот, амино-1,2,4-триазол. При этом установлено, что конденсация аминов **30a**–**l** с енаминами **28a**–**c** в кипящем диметилформамиде приводит к образованию 7-замещенных пиридо-[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-онов **32a**–**m** с выходами 54–93%. Предполагается, что на первой стадии этого процесса происходит нуклеофильное замещение диметиламиногруппы с образованием енаминов **31**, циклизующихся далее в конечные продукты **32**.



a R^1 = H, R^2 = CH_2CH_2OH; b R^1 = H, R^2 = $NHCOCH_3$; c R^1 = H, R^2 = $NHCOCH_2OCH_3$; d R^1 = H, R^2 = triazole; e R^1 = H, R^2 = 2OH-C_6H_4; f R1 = H, R^2 = 2,3-$Me_2C_6H_3$;g R^1 = H, R^2 = 4Cl-C_6H_4; h R^1 =Me, R^2 = Ph; i R^1 =Me, R^2 = NHCO-2Me-C_6H_4; j R^1 = Et, R^2 = $NCOCH_3$; k R^1 = Et, R^2 =(tetrahydrofuran-2-yl)methyl; l R^1 = Et, R^2 = 3Cl-C_6H_4; m R^1 = Et, R^2 = 4CF_3O-C_6H_4;m R^1 = Et, R^2 = 3Cl, 4CF_3-C_6H_3

В спектрах ЯМР ^{1}H трициклических соединений **32a–m** отсутствуют сигналы протонов сложноэфирных и гем-диметильных групп, а наблюдаются сигналы протонов пиридинового цикла в виде двух дублетов в интервалах 7.08–

7.22 и 8.28–8.33 м. д. (J=7.3-7.6 Гц), а также сигналы протонов соответствующих заместителей в триазольном и пиридиновом циклах.

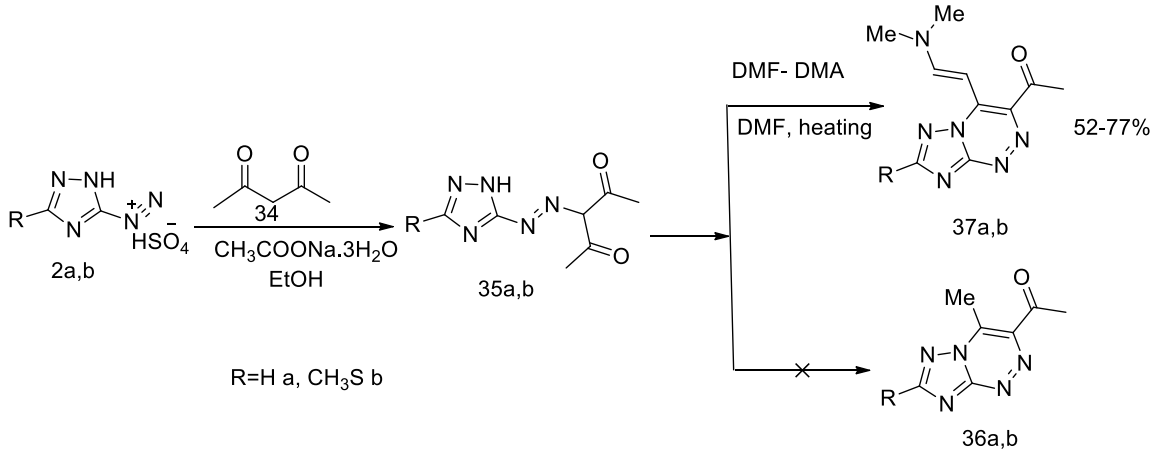
Подобное взаимодействие с гидразином приводило к аннелированию пиридинового цикла **32n**, образование диазепинового цикла **33** не наблюдалось.

В ЯМР ^{1}H спектре **32n,** так же как и в спектрах продуктов **32a**–**m**, присутствуют сигналы двух дублетов протонов пиридинового цикла при 7.06 и 8.44 м. д. (J = 7.5 Гц). Сигнал двух протонов аминогруппы расположен при 6.45 м. д. в виде синглета.

6 Конденсация триазоло-5-дизониевых солей с пентан-2,4-дионом

При изучении взаимодействия 3-(1H-3-R-1,2,4-триазол-5-илазо)пентандионов-2,4 **35a,b** полученных сочетанием триазолодиазониевых солей **2a,b** с пентандионом-2,4 **34** установлено, что образование триазоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинового цикла **36a,b** так же как и в случае с ацетоуксусным эфиром не происходит.

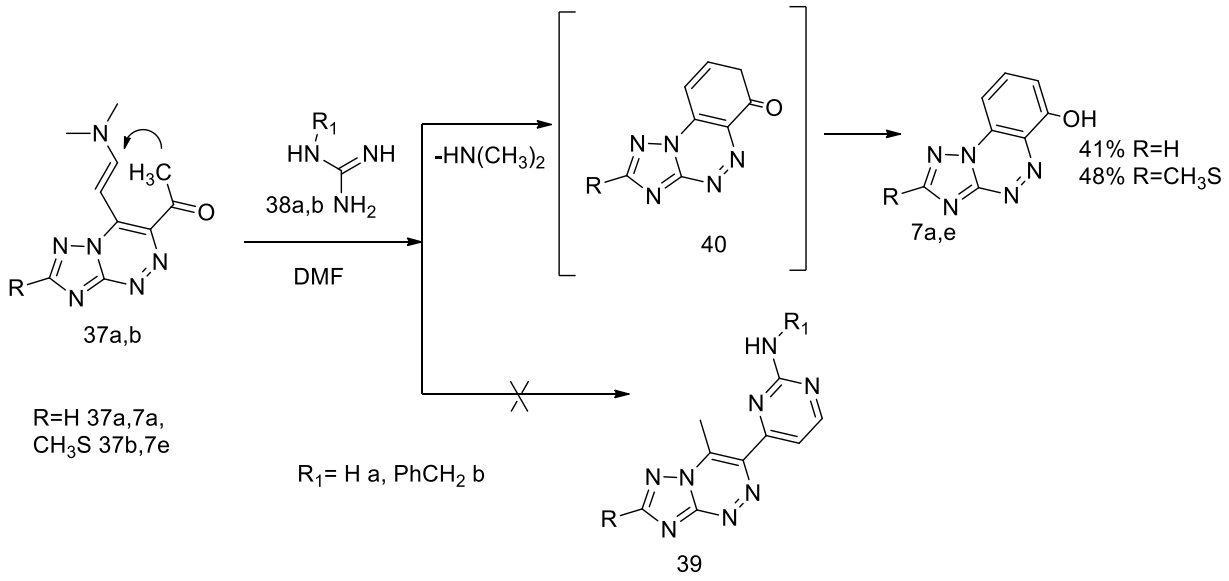
Аналогично вышеописанной реакции гидразонов ацетокусусного эфира **26a-c**, при взаимодействии гидразонов **35a,b** с диметилацеталем диметилформамида в среде кипящего диметилформамида были синтезированны енамины **37a,b**. На основании анализа ЯМР ^{1}H спектров, ВЖХ МС анализа и литературных данных для подобных пиразолотриазиновых аналогов, можно предположить, что енамины **37a,b** имеют строение – 7-R-3-ацетил-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Предполагаемая схема этого процесса аналогична вышеописанной конденсации этил 3-оксо-2-(1H-1,2,4-триазол-5-илазо)бутиратов **26a–c**.



В ЯМР ^{1}H спектрах енаминов **37a,b** подобно спектрам енаминов **28a-c** присутствуют синглетные сигналы протонов диметиламиногрупп в области ~3.20 м.д. и ~3.41 м.д., сигналы протонов винильного фрагмента находятся в интервалах

~7.12 и ~9.62 м.д. в виде двух дублетов с КССВ 12.3 Гц. Сигнал протонов 3-$COCH_3$-группы наблюдается при 2.28 м.д.

Согласно литературным данным конденсация подобных енаминов пиразолотриазинов и триазолопиримидинов с полинуклеофилами приводит к нуклеофильной перегруппировке по типу ANRORC и образованию нового линеарно связанного гетероцикла цикла. При попытке осуществить аналогичную циклоконденсацию енаминов **37a,b** с гуанидином **38a** и бензилгуанидином **38b** установлено, что при этом взаимодействии образуются лишь продукты внутримолекулярной циклизации бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]-триазинолы **7a,e** синтезированные нами ранее из диазониевых солей 1,2,4-триазола **2a,b** и 1,3-циклогександиона. Соединения **39** препаративными и хроматографическими методами обнаружены не были. Этот результат можно объяснить катализируемой основаниями внутримолекулярной атакой метильной группы 3-ацетильного фрагмента по вицинально расположенной диметиламиновинильной группировке, приводящей к образованию трициклического интермедиата **40**, таутомерно стабилизирущегося в бензоидную систему 7.



Выход трициклических триазолотриазинов **7a,e** в этом встречном синтезе составил 41% и 48% соответственно, а их суммарный выход в пересчете на исходные аминотриазолы составляет 32% (**7a**) и 25% (**7e**), что значительно уступает описанному выше методу их синтеза из диазониевых солей и циклогександиона.

7. Направления практического использования полученных 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновых систем

7.1 Изучение ингибирующей активности бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]триазинонов по отношению к коррозии меди в хлоридных средах.

Проведена оценка ингибирующей активности бензо-[1,2,4]-триазоло-[1,2,4]-триазинонов с различными заместителями по отношению к коррозии меди с применением комплекса электрохимических и прямых коррозионных тестов, расчетных методов и квантово-химического моделирования.

Установлено отсутствие ингибирующего эффекта бензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-ола **7a** по отношению к меди в нейтральных и кислых хлоридных средах, обусловленное повышенными кислотными свойствами из-за сильных электроноакцепторных свойств бензотриазолотриазинового цикла.

Для синтезированных 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-онов **9a-d** наблюдается увеличение степени защиты в ряду заместителей этилсульфинил – метил – метилмеркапто – без заместителя до 68% в 3% растворе HCl при концентрации 1.00 мМ. В нейтральном хлоридном растворе наибольшая степень защиты (93%) получена также для 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-она **9a**.

В камере соляного тумана наиболее высокое защитное действие получено для меди, после погружения в раствор 8,8-диметил-2-(метилмеркапто)-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-она **9c** с концентрацией 1.00 мМ.

Значения констант кислотности и квантово-химические расчеты подтверждают более высокие ингибирующие свойства для 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-она и метил-, метилмеркапто-замещенных структур относительно бензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6-ола **7a**. Показано преобладание кето-формы над енольной для рассмотренных структур по значению полной энергии молекулы.

7.2 Предварительное исследование антибактериальной активности полученных соединений

Первичный микробиологический скрининг соединений проводили в отношении представителей условно-патогенной флоры: коллекционного штамма Escherichia coli (K-12 MKD910). Для скрининга использовали метод серийных разведений. При этом соединения, растворённые в ДМСО, вносили в пробирки с жидкой питательной средой (Среда LB (%): триптон – 1.0; дрожжевой экстракт – 0.5; NaCl – 0.5; pH 8.5), затем в каждую пробирку помещали бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0.5 по McFarland [18]. Итоговая концентрация исследуемого вещества в пробах составляла в порядке убывания от 5 до 0.01 мкМ.

Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч. После инкубации сначала визуально, а затем спектрофотометически оценивали наличие или отсутствие роста культуры. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) определялась, как самая низкая концентрация вещества, при которой не наблюдался рост бактерий после 24 часов инкубации.

В качестве контроля использовали посевы с растворителем (ДМСО в эквиобъёмах), посевы без добавления в среду веществ (положительный контроль), контроль на стерильность среды (среда без посевов и соединений). Для сравнения активности соединений проводили посев штамма с левомицетином.

Анализ полученных предварительных результатов показал, что выраженной противомикробной активностью обладают соединения **9b, 12e,b, 28a,c, 32c,e,m, 37a**. У соединений **9a,12a,32a,d,i** МПК сравнима с левомицетином. Для остальных исследованных веществ при максимальной из используемых нами концентраций (5 мкМ) антибактериальная активность не была обнаружена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазониевые соли являются удобными синтонами для получения широкого спектра аннелированных [1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазиновых систем.

На основании полученных экспериментальных результатов можно сделать следующие **выводы:**

1. На основе циклизации 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 5-R-циклогексан-1,3-дионами разработан метод синтеза новых [1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]бензотриазин-6-олов и 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e -6(7H)-онов.

2. Установлено, что при взаимодействии 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с хинолин-2,4(1H, 3H)-дионом и хромен-2,4-дионом образуются новые 6H-хромено[4,3-e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-оны и [1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-c]хинолин-6(7H)-оны.

3. Показано, что сочетание 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с ацетоуксусным эфиром и 2,4-пентандионом не приводит к аннелированию триазинового цикла. Найдено, что каскадное взаимодействие полученных гидразонов под действием диметилацеталя диметилформамида приводит к соответствующим, перспективным в синтетическом плане, 4-(2-диметиламино)винил[1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]триазинам.

4. Разработан метод синтеза новой пиридо[4,3-e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4] триазин-6(7H)-оновой системы на основе конденсации этил 4-(2-(диметиламино)винил)-7-R-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-3-илкарбоксилатов с первичными аминами.

5. Установлено, что этил 4-(2-(диметиламино)винил)-7-R-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-3-этаноны в присутствии 1,3-динуклеофилов подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием [1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]бензотриазин-6-олов.

6. Найдено, что синтезированные 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-оны обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к коррозии меди в хлоридных средах. Выявлены некоторые соединения, обладающие бактерицидным действием по отношению к Escherichia coli.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с использованием разработанных методов синтеза для введения новых заместителей в триазоло[5,1-c][1,2,4]триазиновую матрицу с целью получения комбинаторных библиотек соединений и изучении их практически полезных свойств.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. 1H-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых[1,2,4]триазоло[1,5-c][1,2,4]бензотриазин-6-олов / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, А. Ю. Потапов, Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, М. А. Потапов, И. В. Леденева, Е. А. Кошелева // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т.55. – No.11. – С. 1075–1079.

2. Синтез новых пиридо[4,3-e][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-6(7H)-онов / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, Михаил А. Потапов, Ирина В. Леденева, Олег А. Козадеров, Надежда В. Столповская, Хидмет С. Шихалиев, Андрей Ю. Потапов. // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т.56. – No.10. – С. 1348–1352.

3. New copper corrosion inhibitors in chloride environments based on benzo[1,2,4]triazolo[1,2]triazinones / D. S. Shevtsov, Mawlood Mohammad Nazhim Mawlood, O. A. Kozaderov, Kh. S. Shikhalive, A. A. Kruzhilin, A. Yu. Potapov, I. D. Zartsyn, Ch. Pradhkar. // Int. J. Scale Inhib. – 2021. – Vol.10. – No.1. – P. 228 – 2441H-

4. 1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых [1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]бензотриазинов-6-олов / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, А. Ю. Потапов, Х. С.Шихалиев // (Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования): Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым / под ред. проф. А. В. Великородова и доц. Э. Ф. Матвеевой. – Астрахань: Астраханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский университет», 2019. – С. 9-10.

5. Каскадный синтез и свойства этил 7-R-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. А.Потапов, Я. А. Грибанова // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов (Нижний Новгород, 21–23 апреля 2020 г.). Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2020. – С. 133.

6. 1Н-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 6Н-хромено[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6- и [1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4] триазин[6,5-с]хинолин-6(7Н)-олов / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. А. Потапов // (Современные векторы устойчивого развития общества: роль химии, смежных наук и образования): Материалы II Всероссийской научно-практической конференции Астрахань: Астраханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский университет», 2020. – С. 9-10.

7. Конденсация этил 7-R-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов с полифункциональными аминами / Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд, А. Ю.Потапов, Х. С.Шихалиев. // Проблемы и достижения химии кислород- и азосодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов. IV Всероссийской молодежной конференции. УФА РИЦ БашГУ 2020. – С. 57-58.

Работы № 1-3 опубликованы в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях.