ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: доктор химических наук, Потапов А.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ2
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ8
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 48
2.1 1H-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых [1,2,4]триазоло
[1,5-с][1,2,4]бензотриазин-б-олов 48
2.2 1H-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 2-R-8,8-диметил-
8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-олов 59
2.3 1H-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 6H-хромено[4,3-
е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7Н)-онов и
[1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-с]хинолин-6(7Н)-онов 62
2.4 Конденсации триазолодиазониевых солей не сопровождающиеся
циклоконденсацией
2.5 Синтез новых пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7H)-
онов
2.6 Конденсация триазоло-5-диазониевых солей с пентан-2,4-дионом 74
ГЛАВА 3. НАПРАВЛЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПОЛУЧЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВЫХ
СИСТЕМ
3.1 Изучение ингибирующей активности бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]
триазинолов по отношению к коррозии меди в хлоридных средах
3.2 Предварительное исследование антибактериальной активности
полученных соединений
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ102

введение

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

В частности, 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиновая система является изостером пуриновых оснований и среди ее производных найдены вещества, проявляющие выраженные противовирусные и антибактериальные свойства. Представляется, молекулярной гибридизации что методом триазолотриазинов другими фармакофорными фрагментами С 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 механизмы превращений, региостроение, таутомерия условий реакций, И дальнейшие модификации полученных соединений не в полной мере освещены в литературе. Поэтому, разработка высокоселективных и эффективных методов синтеза новых триазоло[5,1-с][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-с][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[5,1с][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-5диазония синтезирован ряд новых [1,2,4]триазоло[5,1-с][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[5,1с]-[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-с][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[5,1с][1,2,4]триазинов. Найден синтезу производных новой подход К пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1гетероциклической системы с][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 1,3циклогександионами протекает как каскадный процесс гетероциклизации и окислительной ароматизации;

- эффективный метод построения 2-R-6H-бензопирано[4,3е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-онов и 2-R-[1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-с]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-5илазо)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-3карбоновых кислот с соединениями содержащими первичную аминогруппу;

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

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на І научно-практической конференции Всероссийской с международным участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона Д.И. Менделеевым «Современные химических элементов 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.

<u>Личный вклад автора.</u> 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.

<u>Объем и структура работы.</u> 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

В данном обзоре представлены литературные данные о методах синтеза 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Подавляющее большинство этих данных основано на аннелировании 1,2,4-триазинового цикла к 1,2,4-триазольному посредством реакций циклизации на основе 1,2,4-триазолдиазониевых солей или 1,2,4-триазол-5-илгидразинов. Имеются лишь единичные примеры аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к 1,2,4-триазиновому.

В работе [1] сообщается о синтезе 4-амино-3,7-динитротриазоло[5,1с][1,2,4]триазина **3**. Процесс начинали с диазотирования 3-амино-5нитротриазола **1** с последующим сочетанием образующейся диазониевой соли с нитроацетонитрилом. Образующийся при этом продукт сочетания сразу претерпевал внутримолекулярную циклизацию с образованием бициклической триазиновой системы **3** (схема 1.1). Последующее окисление триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **3** гипофтористой кислотой в ацетонитриле приводило к образованию 3,7-динитро-4-аминотриазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оксида **3а**.

Схема 1.1



Аналогичное динитропроизводное триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **3** синтезировано коллективом американских ученых, кторые предложили его как мощное термостабильное взрывчатое вещество, по энергетическим

свойствам сравнимое с гексогеном, но гораздо менее чувствительное к удару и трению [2].

По данным работы [3], взаимодействием 1,2,4-триазолодиазониевых соединений 2а-е с нитроацетонитрилом в присутствии избытка ацетата или карбоната натрия были выделены соответствующие триазолилгидразоны нитроглиоксилонитрила в форме натриевых солей 4а-е (схема 1.2). При обработке соединений 4а-е 40%-ным раствором серной кислоты получены свободные триазолилгидразоны 5а-е: На гидразонную природу продуктов ИК-спектры, указывают ИХ электронные И которые типичны ДЛЯ аналогичных арилгидразонов. Нагреванием гидразонов 5а-е в силиконовом масле или декалине при температуре 200 °C синтезированы 7-замещенные триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **ба-е**.

Схема 1.2



В более поздней работе [4] показано, что использование калиевой соли нитроацетонитрила в реакциях с аминотриазолами и аминопиразолами 2a-i позволило получить триазолилгидразоны 7a-i, которые затем с хорошими выходами были превращены в 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-амины 8a-i (схема 1.3), представляющие интерес в качестве биологически активных соединений. Преимуществом разработанной методики, в сравнении с опубликованными ранее методами, является стабильность, безопасность и удобство работы с солью нитроацетонитрила.





Восстановлением 3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-аминов **8b,е** синтезированны [1,2,4]триазоло[5,1-*c*]- [1,2,4]триазин-3,4-диамины **9a,b** (схема 1.4), циклизующиеся далее в имидазо[4,5-*e*]азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **10** - структурные аналоги потенциальных ингибиторов аденозиновых рецепторов.



Авторами работы [5] установлено, что реакция 1,2,4триазолодиазониевой солей с диэтилмалонатом дает диэтил (1H-1,2,4триазол-5-ил)гидразономалонат **11**, который циклизуется при нагревании в уксусной кислоте с образованием этил 4-оксо-1,4-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-3-карбоксилата **12** (схема 1.5). Впоследствии, метод был модифицирован для получения соединений **12** без выделения гидразона **11**.



В этой же работе показано, что нитраты 3-алкил-1,2,4-триазоло-5диазония в сочетании с ацетилацетоном, бензоилацетоном и этилацетоацетатом образуют продукты, аналитические данные которых соответствуют таутомерным 1,2,4-триазол-5-илгидразонам **13а-с** (схема 1.6). Продукты циклизации **14а-с** были получен с умеренным выходом когда гидразины **13а-с** обрабатывали соляной кислотой.





R= CH_{3,} Ph, OEt

Коллективом авторов [6] синтезированы некоторые 7-оксо-4,7дигидроазоло[5,1-е][1,2,4]триазины и исследована их активность против болезни Ауески. Натриевые 6-нитро-7-оксо-4,7вируса соли дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **15а-к**, которые можно рассматривать как изостеры встречающихся в природе пуринов, были синтезированы из диазоазолов 1 и этилнитроацетата в присутствии карбоната натрия. При использовании K₂CO₃ или NH₄HCO₃ в качестве основания были получены калиевые или аммониевые соли нитротриазинов 16 и 17. Аналогичным образом, реакция диазотриазолов с этилцианоацетатом или диэтилмалонатом дала соли ранее описанных триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 8 и 12. (схема 1.7).



12



 $\begin{array}{l} {\sf R=H} \ (a\ h,j,k)\ Me\ (b,i)\ Ph\ \{c)\ 4.pyridyl \\ (d)\ {\sf NMe2}\ (e,\ {\sf NHAc}(f),\ {\sf SMe\ }(g);\ {\sf X=N\ }(a-g), \\ {\sf CH}(h,\ i),\ {\sf CCN\ }(j),\ {\sf COOEt}(k) \\ {\sf R}^1={\sf Me}(22),\ {\sf Et}(23),\ {\sf C_6}{\sf H}_{13}(24),\ {\sf C_8}{\sf H}_{17}(24),\ {\sf CH}_2{\sf CH}={\sf CH}_2(25) \\ {\sf Y=CN(8)},\ {\sf COOEt}(12) \\ {\sf L+=K+\ }(16),\ {\sf NH}_4+(17),\ {\sf NMe}_2^+\ (19),\ piperdinium(20),\ morpholinium(21)\ . \end{array}$

Индивидуальные 6-нитро-7-гидрокси-4,7-дигидроазоло[5,1с][1,2,4]триазины 18 являются сильными кислотами [7], поэтому их можно было получить только из натриевых солей 15 обработкой разбавленной серной кислотой. При нагревании 18 с диметиламином, пиперидином и морфолином были получены стабильные соответствующие соли 19-21. Алкилированием натриевых солей 15а-g синтезированны замещенные по атому азота новые производные 6-нитро-7-гидрокси-4,7-дигидроазоло[5,1с][1,2,4]триазина 22-25.

Впоследствии, уральским ученым [8] удалось синтезировать соединение **18a** с изотопно-меченным атомом ¹⁵N в шестом положении дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинового цикла, с целью дальнейшего изучения его метаболизма. В качестве стартового вещества использован

 $K^{15}NO_3$ и гуанидин. Маршрут этого многостадийного процесса представлен на схеме 1.8.



Способ получения дигидрата натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она **27** был запатентован российскими учеными [9]. Образующийся в результате сочетания соли 3-метилтио-1,2,4триазол-5-илдиазония **2** с этилнитроацетатом в присутствии карбоната натрия при 0 ⁰С гидразон **26**, циклизуется при прогревании реакционной массы до комнатной температуры (схема 1.9). Выход составил 79 %.



Еще один пример подобной циклизации представлен в работе [10]. Синтезированный, циклизацией диазотизированного 5-амино-1,2,4-триазола 2 и этилцианоацетата, гидразон 28 потенциально может циклизоваться с участием либо нитрильной, либо сложноэфирной группы (схема 1.10). Более того, в зависимости от того, участвует ли N-1 или N-4 атом триазольного кольца, циклизация может привести к четырем возможным продуктам. Авторами найдено, что циклизация гидразона 28 в уксусной кислоте приводит к образованию аминоэфира 29, с выходом 90%. Оксонитрил 30 был получен кипячением 28 в пиридине.





Египетскими учеными [11] было предпринято исследование поведения 5-амино-3-этил-1,2,4-триазола **1** при диазотировании с различными кислотами. Как оказалось, попытка диазотирования **1** в присутствии соляной кислоты привела к образованию соответствующего хлорпроизводного **31** (схема 1.11). С другой стороны, диазотирование **1** в присутствии азотной кислоты привело к образованию соответствующей соли диазония **2** в растворе. Хотя попытка выделения последнего привела к его разложению, доказательства образования диазониевой соли были получены путем сочетания с бензоилацетонитрилом и с ацетоацетанилидом с образованием соответствующих гидразонов **32,33**.



Соединения **32,33** легко подвергаются циклизации под действием концентрированной серной кислоты с образованием продуктов, которые могут быть охарактеризованы, как 1,2,4-триазоло[1,5-с][1,2,4]триазины **34,35** или изомерные 1,2,4-триазоло[3,4-с]триазины **36,37**. У авторов отсутствуют доказательства в пользу какой-либо из двух изомерных структур. Структуры **34,35**, по-видимому, наиболее вероятны, что основано на аналогии с поведением подобных пиразолилгидразонов в аналогичной реакции циклизации.

Применительно к 3-метилтио-1,2,4-триазолил-5-диазониевой соли изучено сочетание с метиленактивными диалкилфосфонатами содержащими карбонильную или нитрильную группировки [12]. Циклизацию проводили при кипячении в смеси тетрагидрофурана и хлористого метилена. Целевые 1,2,4-триазоло[1,5-с][1,2,4]триазин-3-илфосфонаты **38-40** были выделены с весьма умеренным выходом (схема 1.12).

15



В качестве метиленактивного компонента в реакции с 3-R-1,2,4триазолил-5-диазониевыми солями использован так же 2-фторацетоацетат [13]. Азосочетание протекаеющее в присутствии ацетата натрия приводило к **41**. образованию 1,2,4-триазолилгидразонов Было обнаружено, что циклизация гидразонов 41 не происходит при стоянии реагентов в растворе карбоната натрия. Гидразоны 41 остаются практически неизменными даже в более жестких условиях, например, при нагревании в этанольном растворе гидроксида натрия, уксусной кислоты, ДМФА и ДМСО. Найдено, что нагревание фторсодержащих соединений 41 в водно-этанольном растворе ацетата натрия с обратным холодильником является удобной процедурой для превращения в 3-фтор-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-оны 42 (Схема 1.13).

Попытка получить фторсодержащие триазоло-1,2,4-триазины 42 нагреванием в пиридине привела к образованию продукта 43 посредством двух процессов: нуклеофильного замещения фтора и последующей циклизации. 7-R-3-Пиридиний-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онаты 43 также были синтезированы встречным синтезом, основанным на реакции солей триазолилдиазония с бромидом малоната диэтилпиридиния 44, в присутствии пиридина (схема 1.13).

17



Принципиально новый подход к синтезу триазоло[5,1с][1,2,4]триазиновой системы предложен французскими химиками [14]. В качестве исходного соединения использован 3,4-диамино-1,2,4-триазин-5(6H)–он **45**, конденсация которого с ацетоуксусным эфиром приводила к аннелированию триазольного цикла. Реакцию проводили в среде кипящего ксилола с азеотропной отгонкой образующейся воды. Наряду с 7метилтриазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оном **47** наблюдалось образование соответствующего 7-метил[1,2,4]триазино[4,3-b][1,2,4]триазепина-4,9-диона **46** (схема 1.14).

Схема 1.14



Еще один пример аннелирования триазольного цикла к триазиновому [15] продемонстрирован на примере циклоконденсации по типу [3+2]. Так, взаимодействием 3-метилтио-4-амино-1,2,4-триазина **46** с диарилкарбодиимидами синтезированы 7-ариламино-1,2,4-триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-4(8Н)-оны **48**. Модификацией получен триазина **46** диаминотриазин 49, трансформированный далее азофосфоран 50, В аза-Виттига. Конденсация азафосфорана посредством реакции 50 с арилизоцианатами приводила к 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(8Н)онам 48. Аналогично, из 3,4-диамино-1,2,4-триазина 45 синтезированы 7ариламино-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(8Н)-оны 52 (схема 1.15) [16-18].





В работах [19,20] конденсацией 3-гидразино-1,2,4-триазин-5-(2Н)онов **53** с карбоновыми кислотами или их эфирами получен ряд замещенных 1,2,4-триазоло[3,4-с]1,2,4триазинов **54**. Примечательно, что триазоло[3,4-с]триазины **54** перегруппировываются в 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(8Н)-оны **55** при нагревании в кислой среде (схема 1.16).



Соль 1,2,4-триазоло-5-диазония 2 вступает в реакцию азосочетания с N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)цианацетамидом **56** с образованием 4иминотриазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **57** (схема 1.17). Циклизацию промежуточных гидразонов осуществляли кипячением в уксусной кислоте [21]. Соединения **57** проявляют инсектицидные свойства и антимикробную активность.





В работе [22] сообщается о двухстадийном способе синтеза 4-(тетразол-5-ил)триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **59**. Синтетический путь этого процесса показан на схеме 1.18. Обработкой диазониевой соли **2** малононитрилом в растворе слабого основания получали 3-циано-4аминотриазоло[5,1-с][1,2,4]триазин **58**. Взаимодействие последнего с азидом натрия легко приводило к триазолотриазину **59**. Кроме того, на основе тетразол-5-илилтриазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **59** синтезирован ряд солей **60**-**62**, предложенных в качестве новых стабильных взрывчатых веществ. Примечательно, что получение соединения **59** можно разделить всего на две стадии. Все используемые реагенты коммерчески доступны и недороги. Условия синтеза мягкие, а постобработка очень проста. Это дает им значительный потенциал для практического применения.



Для получения 3-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов авторами работы [23] использовался формилфенилацетонитрил, весьма активный в электрофильной Таким отношении атаки. образом, реакция формилфенилацетонитрила с солями триазолилдиазония 2а-с в присутствии ацетата натрия приводила к гидразонам 63а-с. Попытки очистить соединения 63а-с кристаллизацией приводили к частичной циклизации последних с образованием 4-амино-3-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов 64а-с даже при кратковременном нагревании, что не позволило охарактеризовать гидразоны 63. Более удобная процедура синтеза 7-амино-6-фенил-1,2,4триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов 64а-с включает кипячение гидразонов 63а-с в ДМФА. Показано, что использование триэтиламина вместо ацетата натрия в реакциях азосочетания позволяет получить 7-амино-6-арил-1,2,4триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **64а-f** в одну простую стадию. (Схема 1.19).

Авторами так же обнаружено, что триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **64а-f** подвергаются дезаминированию в разбавленной соляной кислоте с образованием соответствующих триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов **65а-f**.



Последующее взаимодействие 7-амино-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов **64а-с** с этилгалогенидами в диметилфорамиде и обработкой реакционной смеси водой приводило к 4-этил-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4триазин-7-онам **66а-с**, которые представляют собой одновременно продукты алкилирования и гидроксильного дезаминирования (схема 1.20).

Схема 1.20



По сведениям работы [24] сочетание 2-цианоацетил-1-метил-1Нпиррола **67** с [1,2,4]триазоло-5-диазонийсульфатом **2** в пиридине при 0-5°С дает 4-амино-3-[(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил][1,2,4]триазоло[5,1c][1,2,4]триазин **69**, обладающий противоопухолевыми свойствами (схема 1.21). Промежуточно образующийся таутомерный гидразон **68** выделен не был.

Схема 1.21



Подобное one pot взаимодействие 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3оксопропаннитрила **70** с 5-амино[1,2,4]триазолом **1а** в присутствии нитрита натрия и хлористоводородной кислоты открывает доступ к новому 3гетарилзамещенному 4-амино[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазину **71** [25] (схема 1.22).

Схема 1.22



Авторами работы [26] успешно проведено сочетание с 1,2,4-триазоло-5-диазонийхлорида 2 с 2-амино-3-метил-4-цианоацетилтиазолом 72 приводящее к образованию соответствующего гидразона 73. Гидразон 73 легко подвергался внутримолекулярной циклизации при кипячении в пиридине, с образованием 3-(2-амино-4-метилтиазол-5-илкарбонил)-1,2,4триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина 74 (схема 1.23).



Взаимодействием 1-арил-3-(3-(этоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-4ил)-3-оксопроп-1-енолятов **76** [27], легко получаемых формилированием Nарилацетилпиразолов **75**, с диазотированным 3-амино-1,2,4-триазолом **2** в этаноле при 0–5°С получены продукты, которым приписана структура 3-(1арил-3-этоксикарбонил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)[1,2,4] триазоло[5,1с][1,2,4]триазинов **77а-е** (Схема 1.24).

Схема 1.24



Ar= 4-XC₆H₄; X= a, MeO; b, Me; c, H; d, CI; e, No₂

Аналогичным образом [28] Е-1-(1-метилбензимидазол-2-ил)-3-(N,Nдиметиламино)проп-2-енон **78** вводился в реакцию с 1,2,4-триазолодиазоний нитратом **2** с образованием 1,2,4-триазоло[5,1-с]-[1,2,4]-триазин-3-ил(1метилбензимидазол-2-ил)метанона **81** (Схема 1.25). Предполагается, что образующийся продукт сочетания **79** подвергается гидролизу с элиминированием диметиламина и получающийся при этом формилкетон **80** циклизуется в конечный продукт **81**. Структура продукта **81** была установлена на основании его элементного анализа и спектральных данных.



24



Еще пример сочетания по цианацетильному фрагменту один представлен в работе [29]. Обработка бензтиофенил-3-оксопропаннитрила 82 солью 1,2,4-триазоло-5-диазония 2 приводит к получению соответствующего гидразона 83 с высоким выходом. Последний продукт подвергается внутримолекулярной циклизации при кипячении с пиридином с образованием 7-амино-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **85** (Схема 1.26), а не другой возможной структуры с нитрильной группой 84.

Схема 1.26



С целью создания гибридных молекул содержащих в своей структуре фармакофорный фрагмент осуществлено сочетание [30] гетарилзамещенного цианацетамида 86 с [1,2,4]триазоло-5-диазонийсульфатом 2 при 0-5°С. Полученный продукт сочетания 87, претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием иминзамещенного триазоло[5,1с][1,2,4]триазина 88 изомеризующегося в конечный 4-амино-N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-3-карбоксамид **89**, содержащий В своей структуре антипириновый фрагмент. (Схема 1.27). Соединение **89** проявляет выраженные антибактериальные свойства.

Схема 1.27



Синтез бензимидазолил замещенного триазолотриазина представлен в работе [31]. Соль триазоло-5-диазония **2** вводили в реакцию с бензимидазолилуксусной кислотой **90** в водно-этанольном растворе ацетата натрия (схема 1.28).Образующийся при этом гидразон **91** легко циклизуется в кипящем этаноле с образованием 7-(имидазол-2-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2, 4]триазин-6(4H)-она **92**.

26



Применительно к гетарилзамещенным β-кетосульфонам **93** и **94** найдено [32], что их сочетание с солью триазоло-5-диазония приводит к образованию 4-(бензотиазол-2-ил)-3-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[5,1с]-[1,2,4]триазина **97** и 4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-3-(фенисульфонил)-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **98**. Предполагаемые промежуточно образующиеся гидразоны **95,96** выделены не были (схема 1.29).

Схема 1.29



Известно, что производные кумарина обладают широким спектром биологической активности. С целью молекулярной гибридизации хромонового и триазолотриазинового фрагментов авторы работы [33], провели конденсацию 3-кумаринил-3-оксопропаннитрила **99** с нитратом 1,2,4-триазоло-5-диазония. Полученные в результате этого взаимодействия гидразоны **100** (схема 1.30) подвергались внутримолекулярной циклизации при кипячении в пиридине с образованием соответствующих 4-амино-3-(4-(2-фенилдиазенил)-2H-хромен-2-он)карбонил-1,2,4-триазоло[5,1-

с][1,2,4]триазинов **101**. Строение полученных веществ было доказано элементным анализом и спектральными данными.

Схема 1.30



В [34] сочетания бис-енаминона 102 ходе исследования с диазотированным 3-амино-1,2,4-триазолом 2 в этаноле в присутствии ацетата натрия был получен продукт, которому приписана структура 1-фенил-5метил-3,4-бис[1,2,4-триазоло[3,4-с][1,2,4]триазин-6-илкарбонил]пиразола 104 (схема 1.31). Все попытки выделить промежуточный продукт 103В потерпели неудачу. Это предполагает, что путь, включающий прямую циклизацию промежуточного продукта **103A** in situ. является преобладающим. Последующая обработка пиразола 104 гидразин-гидратом в среде кипящего этанола привела к аннелированию пиридазинового цикла к соответствующий триазоло[3,4-с]триазинилзамещенный пиррольному И пирроло[3,4-d]пиридазин 105 был выделен с выходом 80%. Изомеризация 105 в кипящем спиртовом растворе щелочи приводила к образованию 3,6бис([1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)-1-фенил-7-метилпиразоло[3,4d]пиридазин 106.



Для 2-цианоацетильных производных 3-(1-арилпиразол-5-ил)тиадизола 107, так же изучена реакция с солями диазония [35]. Сочетание 107 с нитратом 3-амино-1,2,4-триазолодиазония при 0–5°С приводило к соответствующим гидразонам 108. Циклизацией 108, проходящей при кипячении в пиридине, синтезирован новый 5-(4-амино[1,2,4]триазоло[1,5а]триазин-3-илкарбонил)-3-(4-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-(метилтио)-1-арил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-(3Н)-илиденбензамид 109 (схема 1.32).



Египетскими [36] обнаружено, 3-метил-2учеными что цианоацетилбензофуран 110 гладко сочетается с диазониевой солью полученной из 5-амино-1,2,4-триазола с образованием соответствующего 1.33). 111 гидразона 111 (схема Соединение претерпевает внутримолекулярную циклизацию при кипячении в пиридине с образованием 4-амино-3-(3-метилбензофуран-2-илкарбонил)-[1,2,4]триазоло[5,1-

c][1,2,4]триазина **112**, содержащего в своем составе фармакофорный бензофурановый цикл.

Схема 1.33



Обработкой 3-(3-метилбензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)-3оксопропаннитрила **113**, содержащего метиленактивный цианоацетильный фрагмент, солью 1H-1,2,4-триазоло-5-диазония **2** получен (E)-2-(3метилбензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)-2-оксо-N-(1H-1,2,4-триазол-5ил)ацетогидразоноилцианид **114**. Циклизацией гидразона **114** в кипящем пиридине синтезирован фармакопейный 7-аминотриазоло[5,1с][1,2,4]триазин **115** [37] (схема 1.34). Образование изомерного 6цианотриазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **116** не наблюдалось.





Авторами этой же работы осуществлена попытка синтеза новой конденсированной триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиновой системы. Найдено, что бензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-3(2H)-он **117** сочетается с 1H-1,2,4-триазоло-5-диазония нитрататом **2** с образованием соответствующего (Z)-2-(2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден)бензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-3(2H)-она **118** (схема 1.35). Однако, все попытки циклизовать соединение **118** в бензо[4',5']имидазо[2',1':2,3]тиазоло[4,5-e][1,2,4]триазоло[5,1-

с][1,2,4]триазиновую систему 119 оказались безуспешными.

Схема 1.35



В литературе [38] имеется один пример конденсации триазолилдиазониевой соли 2 с 1,3-циклогександионом и димедоном, приводящей К образованию 6,8-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]бензотриазин-6(4Н)-оновой системы 120а,b (схема 1.36). Однако, продукту окислительной ароматизации, которая возможна только для **120a**, [1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]соединения приписана структура бензотриазина 121.

Схема 1.36



Аналогично, продукту конденсации триазол-5-илдиазониевой соли 2 с 1,3-индандионом, присвоена структура [1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]бензотриазина **121** (схема 1.37).

Схема 1.37



Авторами работы [39] показано, что метиленовая активность гетарилацетонитрилов **122** достаточна для протекания реакции сочетания с солью 1H-1,2,4-триазоло-5-диазония. Циклизацией гидразона **123** по

нитрильной группе получен новый 6-гетарил-7-аминотриазолотриазин **124**, с хорошим выходом (схема 1.38).

Схема 1.38



Оригинальный метод построения триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинового бицикла представлен в работе [40]. Так, конденсация α-нитрозо-2бензотиазолацетонитрила **125** с 5-амино-1H-1,2,4-триазолом **1** в присутствии триэтиламина приводила к образованию 4-амино-3-(бензтиазол-2-ил)триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **127** с выходом 65%. Предполагаемый промежуточно образующийся гидразон **126** выделен не был (схема 1.39).

Схема 1.39



сообщается, Авторами [41] ЧТО конденсация 3-гидразино-1,2,4триазолов 128а, b с α-дикарбонильными соединениями является не однозначным процессом. Превращение может включать циклизацию либо по атому N-2, либо по атому N-4 триазольного кольца. Ситуация дополнительно осложняется возможным прохождением перегруппировки Димрота И превращения триазоло[3,4-с]триазина 129 в триазоло[5,1-с]триазин 130. В контролируемых условиях реакции, взаимодействие 128а, в этаноле приводит только к продукту 129. Однако, если температура повышается или используется более длительное время реакции, триазолотриазин 129 превращается в изомерное соединение 130. Более того, быстрое и полное

превращение также достигается, если исходный продукт обрабатывать водным раствором гидроксида натрия при комнатной температуре. Эти результаты предполагают, что термодинамически более стабильными продуктами являются соединения**130** (схема 1.40). Метилглиоксаль и гидразин **128a** давали один продукт, которому была приписана структура **129a**, поскольку он легко перестраивается в изомер **130b**.

Схема 1.40



130 a; R =H, R ₁ = H, R ₂ = H
b; R =Me, R ₁ = H, R ₂ = H
c; R = H, R ₁ = H, R ₂ = Me
d; R =Me, R ₁ = H, R ₂ = Me
e; R = H, R_1 = Me, R_2 = Me
f; R = Me, R ₁ = Me, R ₂ = Me

При взаимодействии метилзамещенного триазолилгидразина **128b** и метилглиоксаля был получен только триазолотриазин **130d**. Аналогично, даже в контролируемых условиях реакции глиоксаль дает только один продукт, которому по аналогии приписывается структура **130a**.

3-Диазо-3H-1,2,4-триазолы 2', полученные обработкой тетрафторборатов 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазония карбонатом натрия [42], экзотермически реагируют с 1-этоксициклогексеном 131, 1морфолинилциклогексеном 132 и 1-пиперидинилциклогексеном 133 при -60 °C с образованием единственных продуктов циклизации и элиминирования 6,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-с] [1,2,4]бензотриазинов 134. (схема 1.41)



С целью поиска новых эффективных ингибиторов коррозии меди [43], сочетанием 1,2,4-триазоло-5-диазония сульфата с N-(4-(бензимидазол-2-135 ил)тизол-2-ил)цианацетамидом синтезирован 2-(4-(1-метил-1Нбензимидазол-2-ил)тиазол-2-иламино)-2-оксо-N-(1H-1,2,4-триазол-5ил)ацетогидразоноилцианид 136 (схема 1.42). Гидразон 136 подвергался внутримолекулярной циклизации при нагревании в пиридине с образованием 7-амино-6-(N-гетарилкарбоксамидо)[1,2,4]триазоло[5,1соответствующего с][1,2,4]триазина 138 предполагаемое через промежуточное иминосоединение 137.

Схема 1.42



Авторами работы [44], показано, что соль 1,2,4-триазоло-5-диазония **2e** весьма реакционноспособна и реагирует с производными анизола с образованием азосоединений **138** (схема 1.43).

34



Кроме того, при взаимодействии соли **2** с гидрокси- и полиметокси производными бензола в 25% -ной серной кислоте образуются бензо[2,1-е] [1,2,4]триазоло[5,1-с]триазины **139а-с**.

Подобное взаимодействие изучалось другим коллективом ученых [45], которые обнаружили, что кипячение 2-гидроксифенил-1-азопроизводных 1,2,4-триазола **140** в уксусной кислоте или этиленгликоле приводит к аннелированию триазоло[5,1-с]бензо[1,2,4]триазиновой системы **141**. (схема 1.44)

Схема 1.44



R=H, Me

3,5-Диамино-1-фенил-1,2,4-триазол 1" быть так же может диазотизирован под действием азотистой кислоты [46]. Однако, полученная соль диазония была очень неактивной в реакции сочетания с такими метиленовыми реагентами, как ацетилацетон, этилацетоацетат И этилцианоацетат. С малононитрилом был получен продукт сочетания, но этот продукт легко разлагался при попытке кристаллизации, и авторы не

смогли получить аналитически чистый образец этого продукта. Стабильный гидразон был получен при взаимодействии диазотированного **1**" с бензоилацетонитрилом. Попытка циклизации этого гидразона **142** под действием смеси уксусной кислоты и соляной кислоты привела лишь к образованию амида **143**. (схема 1.45).



Однако, циклизация соединения **142** под действием концентрированной серной кислоты приводила к триазоло[5,1-с]триазинам, которые индивидуализированы как соли триазолотриазиния **144** и **145**.

Азофосфораны 147 образующиеся из гидразонилхлорида 146 и трифенилфосфина, по-видимому, действуют как реагенты Виттига [47]. Движущей силой в этой реакции является образование стабильного оксида фосфина, который является неизбежным продуктом в реакциях Виттига. Взаимодействие 147 с хлорангидридами кислот приводящее к образованию соединений 148а-d, далее посредством внутримолекулярной нуклеофильной атаки кольцевого азота на вновь образованный электрофильный углеродный центр, дает соответствующие производные триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 149а-d (схема 1.46).
37



Азофосфораны 147 также реагируют с фенилизоцианатом в сухом толуоле при температуре кипения с образованием триазоло[5,1с][1,2,4]триазинов 151а,b. Выход выделенных продуктов превышал 85%. Предполагалось, что механизм этого превращения включает начальную реакцию Виттига между азофосфоранами 147 и фенилизоцианатом с образованием карбоимидов 150а, в качестве высокореакционноспособных интермедиатов, гетероциклическому которые легко подвергаются замыканию кольца с образованием конденсированных триазинов. Обработка азофосфоранов 147 избытком сероуглерода в сухом хлористом метилене при комнатной температуре, в атмосфере азота приводит к образованию азолотриазинов 153а, b. Возможное промежуточное соединение 152 в этом превращении показано на схеме 1.46.

Изученные в другой работе [48] 1,2,4-триазол-5илхлоргидразонилкетоны **146а,b** не циклизуются в триазолотриазины в условиях, которые, как сообщается, влияют на циклизацию пиразол-5иланалогов. Единственными выделяемыми продуктами были продукты замещения хлора **154** (схема 1.47).





146a Однако, при взаимодействии соединения с анилином наблюдалось образование производного триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина 155. Попытки выделить ациклические промежуточные продукты этой конденсации не увенчались успехом. Хотя для продукта циклизации возможны две изомерные структуры (155 и 156), структура 155 триазоло[1,5с]триазина считается наиболее вероятной на основе аналогии с хорошо установленным поведением ацилтриазол-5-илгидразонов в аналогичных реакциях циклизации.

В целях поиска новых противоопухолевых средств авторы работы [49], осуществили целый ряд конденсаций с участием соли 3-(4-хлорфенил)-1,2,4триазоло-5-диазония приводящих к образованию различных производных триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиновой системы (схема 1.48).

39



Диазониевая соль 2 вводилась в реакцию с 2-хлорацетоацетатом в абсолютном этаноле, содержащем каталитическое количество ацетата натрия при 0°С, с получением как циклического 3-ацетил-3-хлортриазоло[5,1с][1,2,4]триазин-4(3Н)-она 157, так и азопроизводного с открытой цепью 158. Взаимодействием 2 фенилизоцианатом был 3с получен фенил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(3Н)-он 159. Сочетанием И последующей циклизацией 2 с диметиламинометилен-1-тетралоном В 0-5°C синтезирован пиридине при с частично гидрированный тетрациклический [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин **160**. Дикарбометоксильное производное [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина 161 было получено конденсацией 2 с диметилацетилендикарбоксилатом при кипячении в спирте. И наконец, конденсацией 2 с фенилацетиленом выделены как продукт сочетания **162**. так И циклический 4фенилтриазоло[5,1-с][1,2,4]триазин 163.

Азопроизводное **182**, полученное сочетанием соли триазоло-5-диазония с β-нафтолом [50], удалось зациклизовать до соответствующего нафто[2,1-

е]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **183** (схема 1.49). Как утверждают авторы, цикл замыкается при обработке гидразона **182** раствором щелочи.

Схема 1.49



С целью поиска новых препаратов обладающих противоопухолевой активностью проведено сочетание различных азолодиазониевых солей с хроман-2,4-дионом. (схема 1.50). Выделенные при этом взаимодействии гидразоны **184** подвергнуть внутримолекулярной циклизации не удалось [51].

Схема 1.50



Авторами работы [52] сообщается о катализируемой переходными металлами циклизации 5-азатриазолилсалициловой кислоты **185** (схема 1.51). Путь реакции включает в себя декарбоксилирование и циклизацию через гомогенные каталитические комплексы с переходным металлом в гидротермальных условиях, выход триазолобензотриазинов **187** составил 75-87%.

Схема 1.51



Конденсацией диазониевой соли 2 с третбутилазоксиацетонитрилом получен гидразон 188 с выходом 87% [53]. После кипячения гидразона 188 в этаноле выделен 4-амино-7-нитротриазоло[5,1-с][1,2,4]триазин 189, содержащий в третьем положении третбутилазоксигруппировку. С целью поиска новых высокоэнергетических взрывчатых веществ, авторами этой работы изучен синтетический потенциал 7-аминотриазолотриазина 189 (схема 1.52).

Схема 1.52



Обработка триазолотриазина **189** системой реагентов HNO₃ / H₂SO₄ / Ac₂O, которая ранее приводила к образованию цикла тетразин-1,3-диоксидов не дала результата, и вместо целевого соединения **190** был выделен нитрамин **191a** (схема 1.53). При попытке синтезировать O-изопропиловое производное нитрамина **192** реакцией соли Ag нитрамина **191** с изопропилбромидом, с целью дальнейшей циклизации в тетразин-1,3-диоксид **190** обработкой эфиратом трехфтористого бора, получено соединение **193** с N-изопропиловым заместителем в триазиновом кольце.

```
Схема 1.53
```



Этот результат можно объяснить тем, что позиция N-1 в анионе соединения **191** более нуклеофильна, чем атомы N или O в нитраминной группе. Ввиду вышеизложенного представляется возможным, что соединение **191** не является настоящим нитрамином **191a**, а представляет собой изомерный нитроимин **191b** с протоном в положении N-1 триазинового кольца. Установлено, что реакция амина **189** или соединения **191** с тетрафторборатом нитрония не давала тетразин-1,3-диоксид **190**. Однако увеличение времени реакции приводило к нитрованию трет-бутил-NNO-азоксигруппы с образованием нитро-NNO- азоксисоединения **194** с выходом 92% (схема 1.53). Такой же результат был получен при нитровании соединения **191**. По-видимому, интермедиат в этих реакциях представляет собой соединение, несущее нитро-NNO-азокси и нитраминовые группы в соседних положениях. Однако, это промежуточное соединение не было выделено. Скорее всего, оно теряет N-нитрогруппу при переработке реакционной смеси. Структура соединений **189,193,194** доказана методом PCA.

С целью изучения метаболизма внедренного в клиническую практику препарата триазавирин [54,55] **195** осуществлена серия экспериментов [56] по изучению его химических свойств и поиску активных модельных метаболитов. Первым аспектом работы стал синтез модельных соединений окисление сульфгидрильной группы в молекуле натриевой соли 7-R-тио-3нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4-онов **195** или сопряженных с ним N-H кислот **196**, включающее образование гетероциклических сульфоксидов **197** и сульфонов **198**. Установлено, что при обработке соединений **195** или **196** эквимолярным количеством 18% пероксида водорода в трифторуксусной кислоте образуются сульфоксиды **197** (схема 1.54). Дальнейшее окисление **195** до сульфонов **198** проведено при использовании избытка 30% пероксида водорода в уксусной кислоте.

Схема 1.54

44



R= Me, Et, n-Pr, i-Pr

Производное триазавирина, содержащее заместитель у атома азота N1 -7-метилтио-1-R-4-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-он **199**, был синтезирован по методике разработанной авторами работы [57]. Для синтеза соединения **199** применен эффективный метод введения пивалоилоксиметиленового фрагмента в четвертое положение триазоло[5,1с]-1,2,4-триазин-7-она **195**. Для этого **195** в форме NH-кислоты сплавляли с параформом, пивалоиловым ангидридом и хлористым цинком при 140⁰C (схема 1.55).

Схема 1.55



В работах [58-60] показана возможность селективного 1-Nалкилирования 7-метилтио-3-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-она **195**. Алкилирование триазолотриазина **195** осуществлялось действием иодистого метила, бензилхлорида, галогеналкилов имитирующих рибозный заместитель и третбутанолом (схема 1.56). В результате этих превращений были выделены 1-R-7-метилтио-3-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-оны **200**.

Схема 1.56



R=Me, $C(CH_3)_3$, $CH_2OCOC(CH_3)_3$, $(CH_2)_4OCOMe$, $CH_2O(CH_2)_2OCOMe$

При взаимодействии соединений **199**, **200** с цистеином при комнатной температуре в абсолютном этаноле в присутствии гидрокарбоната натрия происходит замещение нитрогруппы с образованием 7-метилтио-1-R-3-(2'-амино-2'-карбоксиэтилтио)-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-онов **201**, **202а–f** (схема 1.57). Также легко происходит замещение нитрогруппы и при взаимодействии соединений **199**, **200а–f** с более приближенным к цистеин содержащим белкам трипептидом глутатионом **203** [61]. В результате образуются 7-метилтио-1-R-3-(глутатион-S-ил)-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны **204**, **205а–с**, **е–f**.



199,201,204 R= CH₂O(CO)C(CH₃)₃ 200,202,205 a R=CH₃, B R= C₂H₅, c R= CH₂C₆H₅, d R= C(CH₃)₃, e R= (CH₂)₄OC(O)CH₃, f R=CH₂O(CH₂)₂O(CO)CH₃

Пивалоилоксиметильная группа широко используется в качестве защитной, удаляемой в основных условиях. В результате удаления пивалоилоксиметильной группы в соединениях 201, 204 были получены незамещенные по положению 1 триазолотриазинового цикла цистеин и глутатионпроизводные 206, 207 (схема 1.58). Реакции были проведены в растворе аммиака в метаноле при комнатной температуре в течение нескольких часов.

Схема 1.58



Гидролизом ацетильной группы соединения **205f** синтезирован 2метилтио-4-(2-гидроксиэтокси)метил-6-(глутатион-S-ил)-1,2,4-триазоло[5,1c]-1,2,4-триазин-7-он **208**, содержащий в своей структуре подобно противовирусному препарату ацикловир (2'-гидроксиэтокси)метильный остаток, имитирующий фуранозильный фрагмент [61] (схема 1.59).



В работе [62] изучено взаимодействие 4-гидрокси-7-метилтио-3-нитро-1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1Н)-она **195** с полиметоксибензолами и электроноизбыточными гетероциклами (пиррол, индол, тиофен, карбазол). В результате этого взаимодействия, протекающего в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре, наработан ряд новых 4-гетарил(арил)-7-метилтио-3-нитро-1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-4(1Н)-онов **209а-f** (схема 1.60).

Схема 1.60



ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Способность 5-амино-1Н-1,2,4-триазолов давать диазониевые соли значительно расширяет область ИХ применения. Как показано В обзоре, наиболее литературном изученными реакциями триазоло-5диазониевых солей являются конденсации с метиленактивными нитрилами, стожными эфирами, фенолами, енолами и енаминами. Нами изучены новые реакции сочетания с линейносвязанными и циклическими соединениями, своей содержащими структуре метиленактивную В группу, сопровождающиеся и несопровождающиеся дальнейшей циклизацией. 3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевые соли получали диазотированием 3-R-5амино-1Н-1,2,4-триазолов в водном растворе серной или азотной кислоты.

2.1 1*H*-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,2,4]бензотриазин-6-олов

Производные [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,2,4]триазина проявляют широкий спектр антибактериальной И противоопухолевой активности. Нами рассмотрена возможность построения конденсированных [1,2,4] триазоло [1,5с][1,2,4]триазиновых систем на основе доступных 1,3-циклогександионов. По литературным данным [63], сочетание циклических 1,3-дикарбонильных соединений с солями пиразол-5-илдиазония приводит к соответствующим 8.9гидразонам, легко циклизующимся В соответствующие дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6(7Н)-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 H₂SO₄, с 1,3-циклогександионами **3a–d** протекает весьма неоднозначно. Анализ этих веществ методом ВЭЖХ МС показал, что в них, наряду с ожидаемыми гидразонами **4с,е,g** присутствуют как продукты их внутримолекулярной циклизации по эндоциклическому атому азота – 8,9-

дигидротриазолобензотриазиноны **6а,с,е**, так и продукты окисления гидразона **5f** и ароматизированные трициклические системы **7b–f** (схема 2.1). Схема 2.1



1,2 a R = H, b R = SMe, c R = CH₂OMe, d R = 3-Py; 3a R¹= H, b R¹= Me, c R¹= Ph, d R¹= 4-FC₆H₄; 4, 6 c R = H, R¹ = Ph; 4, 6 e R = SMe, R¹ = H; 4 g R = 3-Py, R¹ = H; 5 f R = CH₂OMe, R¹ = Ph ; 6 a R = H, R¹ = H; 7 a R = H, R¹ = H; b R = H, R¹ = Me; c R = H, R¹ = Ph; d R = H, R¹ = 4-FC₆H₄; e R = SMe, R¹ = H; f R = CH₂OMe, R¹ = Ph; g R = 3-Py, R¹ = H

Так, например, в масс-спектрах продуктов сочетания солей диазония **2a,b,d** с циклогександионами **3a,c** обнаружены пики с молекулярными гидразонов 4c,e,g $[M+H]^{+}$, пики, соответствующие ионами ионам трициклических систем **6а,с,е** $[M+H-H_2O]^+$, и пики ароматизированных за соединений 7c.e $([M+H-H_2O-2H]^+)$ счет окисления В различных соотношениях. В продуктах сочетания диазониевых солей 2а,с с 1,3циклогександионами **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-с]-[1,2,4]бензотриазин-6-олов **7а–g** с выходами 51–81% в пересчете на исходный аминотриазол **1а–d** (схема 2.1), что можно объяснить протекающими каскадно реакциями циклизации и окислительной ароматизации. Строение синтезированных соединений **7а–** подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения (ВЭЖХ MC). Так, спектры ЯМР ¹Н 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 ¹Н соединений **7а,е,g** имеют вид двух дублетов и триплета с КССВ ~8.0 Гц. Сигналы протонов ароматической гидроксильной группы в спектрах ЯМР ¹Н бензотриазолотриазинов **7а–f** наблюдаются в области 11.08–12.40 м. д., аналогичный сигнал протонов воды, что объясняется образованием внутренней соли по пиридиновому циклу.

Соединения **7а–f** представляют собой порошки желто-коричневого цвета, их физико-химические характеристики представлены в таблице 1, данные ЯМР спектроскопии в таблице 2.

Соеди-	Брутто-	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
нение	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		
7a	C ₈ H ₅ N ₅ O	188.0567	188.0566	277–279	56
7b	C ₉ H ₇ N ₅ O	202.0724	202.0725	285–287	81
7c	$C_{14}H_9N_5O$	264.0880	264.0883	>300	78
7d	C ₁₄ H ₈ FN ₅ O	282.0786	282.0784	>300	69
7e	C ₉ H ₇ N ₅ OS	234.0444	234.0441	>300	79
7 f	$C_{16}H_{13}N_5O_2$	308.1143	308.1143	294–296	80
7g	C ₁₃ H ₈ N ₆ O	265.0833	265.0837	>300	51

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений 7а-д

51

Таблица 2. Данные ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, ИК спектроскопии 7а-g

Соединение	Спектральные данные
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц :7.30 (1Н, д, <i>J</i> = 8.1, Н-7); 7.77
	(1Н, д, J = 8.2, Н-9); 8.06 (1Н, т, J = 8.2, Н-8); 8.94 (1Н, с, Н-2);
7a	12.40 (1Н, уш. с, ОН).
	Спектр ЯМР ¹³ С, б, м. д.: 103.3; 113.2; 126.5; 131.4; 138.6; 152.8;
	154.7; 157.5.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц :2.59 (3Н, с, CH ₃); 7.12 (1Н, д, <i>J</i> =
	1.4, H-7); 7.59 (1H, д, $J = 1.4$, H-9); 8.89 (1H, с, H-2); 11.98 (1H,
7b	уш. с, ОН).
	Спектр ЯМР ¹³ С, δ, м. д.: 22.5; 103.1; 114.2; 126.2; 130.3; 150.9;
	152.8; 154.7; 157.0.
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц :7.52–7.61 (4Н, м, Н-7, Н Рh);
	7.89–7.92 (2H, м, H Ph); 7.95 (1H, д, J = 1.8, H-9); 8.95 (1H, с, H-
7c	2); 12.21 (1Н, уш. с, ОН).
	Спектр ЯМР ¹³ С, б, м. д.: 100.6; 111.5; 126.9; 127.4 (2С); 129.2
	(2C); 129.7; 130.7; 137.7; 149.6; 153.0; 154.8; 157.8.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц :7.41 (2H, т.т, <i>J</i> = 8.8, <i>J</i> = 2.1, Н
	Аг); 7.56 (1Н, д, <i>J</i> = 1.8, Н-7); 7.95 (1Н, д, <i>J</i> = 1.8, Н-9); 7.96–8.01
7d	(2H, м, H Ar); 8.95 (1H, с, H-2); 12.29 (1H, уш. с, OH).
	Спектр ЯМР ¹³ С, б, м. д. (<i>J</i> , Гц): 100.6; 111.7; 116.2; 116.3;
	127.1; 129.9 (2C); 130.9; 134.3; 148.6; 153.1; 154.9; 158.2; 163.2.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц : 2.78 (3H, с, CH ₃); 7.25 (1H, д, <i>J</i> =
	7.9, H-7); 7.67 (1H, μ , $J = 8.0$, H-9); 8.01 (1H, τ , $J = 8.2$, H-8);
7e	12.05 (1H, ym. c, OH).
	Спектр ЯМР ¹³ С, δ, м. д.: 13.6 (СН ₃); 103.2; 112.7; 125.7; 131.6;
	150.9; 153.3; 157.3; 166.8.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц :3.45 (3Н, с, ОСН ₃); 4.81 (2Н, с,
	СH ₂); 7.54–7.61 (4H, м, H-7, H Ar); 7.90–7.95 (3H, м, H-9, H Ar);
7f	12.23 (1H, ym. c, OH).
	Спектр ЯМР ¹³ С, δ, м. д.: 58.3; 67.3; 100.7; 111.5; 126.9; 127.6
	(2C); 129.4 (2C); 129.8; 131.0; 137.8; 149.8; 153.4; 157.9; 164.2.
	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц :3.01 (1H, уш. с, OH, H ₂ O); 7.31
	(1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, M, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.61-7.65 (1H, H, H Py); 7.83 (1H, d, J = 8.2, H-7); 7.83 (1H, d,
7g	H-9); 8.06 (1H, T, $J = 8.2$, H-8); 8.63 (1H, $J = 8.1$, H Py); 8.77
	$(1H, \mu, J = 4.6, H Py); 9.48 (1H, c, H Py).$
	Спектр ЯМР ¹³ С, д, м. д.: 103.5; 113.4; 124.4; 125.7; 126.4; 131.9;
	134.5; 138.9; 148.0; 151.8; 153.6; 157.7; 161.5.

Поскольку нельзя исключать возможность перегруппировки типа реакции Димрота, описанной [38] для 4H-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]бензо-триазин-6-она **6а**, мы воспроизвели это превращение (схема 2.2).

Схема 2.2

52



Было установлено, что после обработки соединения **6a** щелочью или кислотой вместо [1,2,4]-триазоло[3,4-с][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** (рис. 1) было однозначно установлено, что строение соединений, синтезированных по нашей и литературной методикам, полностью совпадает и соответствует структуре [1,2,4]триазоло[5,1-с]-[1,2,4]бензотриазин-6-ола.

Рентгеноструктурное образца 7a (депонент исследование В кембриджском банке структурных данных ССDС 1937646) проводили на (МоКа-излучение, дифрактометре Bruker APEX2 DUO графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структура расшифрована и уточнена миниминизацией МНК наименьших квадратов анизотропном В полноматричном приближении по F2hkl с использованием пакета программ OLEX₂. Атом водорода ОН группы локализован в разностном Фурье-синтезе, а позиции остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все они уточнены в изотропном приближении в модели наездника. Основные

кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблице 3. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS.



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

	7a
Брутто формула	C ₈ H ₅ N ₅ O
Молекулярная масса	187.16
Т, К	120
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$
Ζ	4
a, Å	3.7069(6)
b, Å	12.9500(18)

c, Å	15.845(2)
a,	90
b,	93.013(3)
g,	90
$V, Å^3$	759.6(2)
$d_{\text{выч}}, \Gamma \times c M^{-3}$	1.6365
$m(MoKa), cm^{-1}$	1.19
F(000)	384
$2q_{\text{max}}$,	61.22
Число измеренных отражений	10273
Число независимых отражений	2340
Число отражений с I>2s(I)	1876
Количество уточняемых параметров	128
R1	0.0436
wR2	0.1292
GOF	1.0418
Остаточная электронная плотность,	0.5281/ -0.2793
$e \times \dot{A}^{-3}(d_{max}/d_{min})$	

Таблица 4 Дробные атомные координаты (× 104) и параметры эквивалентного изотропного смещения (Å2 × 103) для **7a**. Ueq определяется как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_{IJ}.

Атом	x	у	Z	U(eq)
01	4285(3)	400.3(6)	6069.0(6)	20.8(2)
N1	4115(3)	4055.8(7)	6354.2(6)	14.1(2)
N3	6737(3)	4883.1(8)	7442.0(6)	17.6(2)
N5	6025(3)	2185.4(7)	7002.2(6)	16.4(2)
N2	3570(3)	5073.3(7)	6173.6(6)	18.0(2)
N4	6964(3)	3002.0(8)	7447.4(6)	17.5(2)
C8	3085(3)	3218.9(8)	5857.7(7)	13.6(2)
C2	6006(3)	3948.6(9)	7114.6(7)	15.1(2)
C3	4171(3)	2264.2(8)	6232.2(7)	14.0(2)

C4	3348(3)	1334.2(8)	5775.5(7)	15.8(2)
C6	497(3)	2370.9(9)	4653.0(7)	17.8(2)
C5	1535(3)	1410.7(9)	4985.7(7)	18.1(2)
C7	1235(3)	3293.4(9)	5078.5(7)	16.3(2)
C1	5201(3)	5522.2(9)	6848.7(8)	19.2(3)

Таблица 5. Параметры анизотропного смещения (Å2 × 103) для 7а. Показатель коэффициента анизотропного смещения имеет вид: $-2\pi 2[h2a*2U11+2hka*b*U12+...]$.

Атом	U11	U22	U33	U12	U13	U23
01	29.3(5)	12.2(4)	20.2(4)	0.7(3)	-3.5(3)	0.0(3)
N1	16.2(4)	11.2(4)	15.0(4)	0.7(3)	0.5(3)	0.6(3)
N3	20.7(5)	13.6(4)	18.5(5)	-0.4(4)	-0.5(4)	-1.2(4)
N5	20.0(5)	13.4(5)	15.7(5)	0.3(3)	-0.3(4)	0.7(3)
N2	22.4(5)	10.6(4)	20.6(5)	1.4(4)	-0.8(4)	1.0(4)
N4	21.3(5)	14.3(4)	16.8(5)	0.2(4)	-0.6(4)	-0.1(4)
C8	13.9(5)	12.6(5)	14.3(5)	-0.1(4)	2.0(4)	-0.5(4)
C2	16.3(5)	15.0(5)	14.0(5)	0.1(4)	1.1(4)	0.3(4)
C3	14.7(5)	12.4(5)	14.8(5)	-0.0(4)	1.8(4)	-0.4(4)
C4	17.5(5)	12.2(5)	17.8(5)	-0.0(4)	2.9(4)	-0.7(4)
C6	17.4(5)	21.0(6)	14.9(5)	-0.9(4)	-0.0(4)	-0.7(4)
C5	19.5(6)	16.4(5)	18.5(5)	-1.6(4)	0.8(4)	-3.1(4)
C7	16.8(5)	15.7(5)	16.3(5)	1.0(4)	0.5(4)	1.6(4)
C1	22.3(6)	13.3(5)	21.9(6)	0.2(4)	-0.2(4)	-0.1(4)

Таблица 6. Длина связей для 7а.

Atom A	tom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
01	C4	1.3351(13)	N2	C1	1.3341(16)
N1]	N2	1.3612(13)	N4	C2	1.3737(15)
N1 (C8	1.3813(14)	C8	C3	1.4205(15)
N1 (C2	1.3687(15)	C8	C7	1.3837(16)
N3	C2	1.3388(14)	C3	C4	1.4296(15)
N3	C1	1.3552(16)	C4	C5	1.3927(16)
N5]	N4	1.3081(14)	C6	C5	1.3967(16)
N5	C3	1.3723(15)	C6	C7	1.3920(16)

Таблица 7. Углы связей для 7а.

Aton	n Aton	n Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	N1	N2	127.32(9)	N4	C2	N3	127.95(10)
C2	N1	N2	110.29(9)	C8	C3	N5	123.63(10)
C2	N1	C8	122.36(9)	C4	C3	N5	118.10(10)
C1	N3	C2	102.37(10)	C4	C3	C8	118.26(10)
C3	N5	N4	121.73(9)	C3	C4	01	122.83(10)
C1	N2	N1	101.38(9)	C5	C4	01	118.80(10)
C2	N4	N5	117.28(9)	C5	C4	C3	118.36(10)
C3	C8	N1	112.40(10)	C7	C6	C5	122.54(11)
C7	C8	N1	124.24(10)	C6	C5	C4	120.86(11)
C7	C8	C3	123.35(10)	C6	C7	C8	116.61(10)
N3	C2	N1	109.47(9)	N2	C1	N3	116.50(10)
N4	C2	N1	122.58(10)				

Таблица 8. Координаты атомов водорода (Å × 104) и параметры изотропного смещения (Å2 × 103) для **7а**.

Atom	X	У	Z	U(eq)
H1	5450(40)	461.6(9)	6535(5)	31.2(3)
H6	-762(3)	2395.2(9)	4115.4(7)	21.4(3)
H5	998(3)	801.9(9)	4669.1(7)	21.8(3)
H7	507(3)	3941.4(9)	4845.8(7)	19.5(3)
H1a	5281(3)	6251.7(9)	6910.3(8)	23.1(3)

Примеры ЯМР спектров соединения 7а представлены на рис. 2-4.



Рис. 2. Спектр ЯМР ⁻Н [1,2,4]-триазоло[3,4-с][1,2,4]бензотриазин-6-ола **7а**



Рис. 3. Спектр NOESY [1,2,4]-триазоло[3,4-с][1,2,4]бензотриазин-6-ола 7а



Рис. 4. Спектр ЯМР ¹³С [1,2,4]-триазоло[3,4-с][1,2,4]бензотриазин-6-ола **7а**

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

2.2 1*H*-1,2,4-Триазоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 2-R-8,8-диметил-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-6-олов

В последние годы особый интерес представляют исследования антикоррозионных свойств конденсированных полиазогетероциклических соединений, в том числе содержащих в качестве одного из сочлененных циклов триазольный фрагмент. При этом, большинство данных исследований посвящены пассивации стали с помощью ингибиторов коррозии данного класса соединений[64-66]. Причем во многих из этих работ указывается на важную роль хелатирующей способности молекул ингибиторов коррозии. 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 подобно 8гидроксихинолину, ингибирующая активность производных которого изучена на уровне квантово-химических расчетов, модельных и натурных экспериментов [67-70].

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 ¹Н анализа, снятого в ДМСО-*d*6 присвоена структура 2-R-8,8-диметил-8,9дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-олов **9а-d**, с выходом 78-89% (схема 2.3), доля кетонной таутомерной формы не превышала 5%.



Так, в ЯМР ¹Н спектрах веществ **9а-d** наблюдаются сигналы протонов *гем*-диметильных групп при 1.13-1.17 м.д. в виде синглетов. Синглетные сигналы СН- и ОН-протонов видны в областях 5.44-5.77 и 12.80-13.15 м.д. соответственно. Сигналы протонов СН₂-группы представлены синглетами при 2.56-2.66 м.д. (таблица 10, рис 5). Физико-химические характеристики [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-олов **9а-d** представлены в таблице 9.

Соединение	Брутто-	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход,
	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		%
9a	$C_{10}H_{11}N_50$	218.1036	218.1037	181–184	78
9b	$C_{11}H_{13}N_5O$	232.1193	232.1193	192–195	81
9c	$C_{11}H_{13}N_50S$	264.0913	264.0914	196–199	80
9d	$C_{12}H_{15}N_50_2S$	294.1017	294.1020	203–206	89

Таблица 9. Физико-химические характеристики соединений 9а-d.

Таблица 10. Данные ЯМР 1Н спектроскопии, ИК спектроскопии 9а-d.

Соединение	Спектральные данные
0	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.:1.15 (6Н,с, 2СН ₃), 2.65 (2Н, с, СН ₂),
98	5.66 (1H, c, <u>CH</u> =COH), 8.07 (1H, c, H-2), 13.00 (1H, c, OH).
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.:1.13 (6Н, с, 2СН ₃), 2.28 (3Н, с, СН ₃ -
9b	триазол), 2.63 (2H, c, CH ₂), 5.44 (1H, c, <u>CH</u> =COH), 12.80 (1H,
	c, OH).
9c	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д.:1.14 (6H, с, 2CH ₃), 2.56 (3H, с, CH ₃ S),
	2.64 (2H, c, CH ₂), 5.55 (1H, c, <u>CH</u> =COH), 12.96 (1H, c, OH).
9d	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.:1.14–1.17 (9Н, м, 3СН ₃), 2.66 (2Н, с,
	CH ₂), 3.11–3.16 (1H, м, CH ₂ S), 3.21–3.26 (1H, м, CH ₂ S), 5.77
	(1H, c, CH=COH), 13.15 (1H, c, OH).



Рис. 5. Спектр ЯМР ¹Н 8,8-диметил-2- (метилмеркапто)-8,9дигидробензо[е][1,2,4] триазоло [5,1-с] [1,2,4] триазин-6 (7Н)-она.(9с)

2.3 1H-1,2,4-Триозоло-5-диазониевые соли в синтезе новых 6Hхромено[4,3-е][1,2,4]триозоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7H)-онов и [1,2,4]триозоло[5',1':3,4][1,2,4] триазино[6,5-с]хинолин-6(7H)-

OHOB.

Известно, что некоторые соединения ряда дигидрохинолонов [71,72] и кумарина [73-75] проявляют высокую ингибирующую активность по отношению к факторам свертываемости крови Ха и ХІа. 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-с][1,2,4]триазина.

Нами найдено, что сочетание 3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей **2а,b,е,h** полученных диазотированием 3-R-5-амино-1H-1,2,4-триазолов **1а,b,е,h** в присутствии серной кислоты с 2*H*-1-бензопиран-2,4(3*H*)дионом **10а** и хинолин-2,4(1*H*,3*H*)дионом **10b** приводит к образованию индивидуальных продуктов реакции **11а-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 **11а-d** и 3-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)азохинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **11е-h** (схема 2.4). ЯМР ¹Н спектры **11а-h**, снятые в ДМСО-*d6* содержат сложные наборы сигналов соответствующие таутомерным формам **11,11',11''** (схема 2.4).

Схема 2.4



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.

Соединение	Брутто-	Вычислено	Найдено	Т _{пл,} °С	Выход, %
	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		
11a	$C_{11}H_7N_5O_3$	258.0622	258.0626	225–229	98
11b	$C_{12}H_9N_5O_3$	272.0779	272.0781	233–237	97
11c	$C_{13}H_{11}N_5O_3$	286.0935	286.0933	237–241	94
11d	$C_{12}H_9N_5O_3S$	304.0499	304.0500	242–246	96
11e	$C_{11}H_8N_6O_2$	257.0782	257.0780	>300	96
11f	$C_{12}H_{10}N_6O_2$	271.0938	271.0937	>300	98
11g	$C_{13}H_{12}N_6O_2$	285.1095	285.1098	>300	94
11h	$C_{12}H_{10}N_6O_2S$	303.0659	303.0655	>300	95
12a	$C_{11}H_5N_5O_2$	253.0732	253.8735	201–206	76
12b	$C_{12}H_7N_5O_2$	254.0673	254.0672	210–213	83
12c	$C_{13}H_{19}N_5O_2$	268.0829	268.0833	218–221	73
12d	$C_{12}H_7N_5O_2S$	286.0394	286.0391	235–239	78
12e	$C_{11}H_6N_6O$	239.0676	239.0675	252–255	71
12f	$C_{12}H_8N_6O$	253.0833	253.0832	276–280	71
12g	$C_{13}H_{10}N_6O$	267.0989	267.0990	266-271	76
12h	C ₁₂ H ₈ N ₆ OS	285.0553	285.0555	281–286	56

Таблица 11. Физико-химические характеристики соединений 11 и 12а-h.

Конденсированные триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины 12а-h представляют собой тугоплавкие кристаллические вещества бежевого цвета, ИХ приведены в таблице 11. В их ЯМР ¹Н спектрах характеристики присутствуют сигналы протонов соответствующих заместителей триазольного цикла. Сигналы протонов бензольного ядра соединений 12 а-d находятся в области 7.70-9.54 м.д., а для соединений **12 е-h** в диапазоне 7.40-9.66 м.д. Сигналы протонов NH-группы хинолинов **12 е-h** наблюдаются при 12.49-12.62 м.д. (таблица 12, рис 6).

Таблица 12. Данные ЯМР ¹Н спектроскопии, ИК спектроскопии 12а-h

Соединение	Спектральные данные
12a	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.: 7.73-7.76 (2Н, м, бенз), 8.02-8.06 (1Н, м,
	бенз), 9.43 (Н, с, Н-2), 9.53-9.56 (1Н, м, бенз).
101	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.84 с (3Н, СН ₃); 7.71-7.75 (2Н, м,
120	бенз); 8.00-8.04 (Н, м, бенз); 9.53 (1Н, дд, бенз, Ј 8.3 Гц, Ј 1.7 Гц).
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.51 (3Н, т, CH ₃ CH ₂ , <i>J</i> 7.6); 3.20
12c	(2H, кв, CH ₃ CH ₂ J 7.6); 7.73-7.77 (2H, м, бенз); 8.02-8.06 (H м,
	бенз); 9.54 (1Н, дд, бенз, J 8.4 Гц, J 1.7 Гц)
101	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.: <i>J</i> , Гц: 2.90 (3H, с, CH ₃); 7.71-7.75 (2H, м,
12d	бенз); 8.00-8.04 (1Н, м, бенз); 9.44 (1Н, дд, бенз, Ј 8.3 Гц, Ј 1.7 Гц)
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 749-7.56 (2Н, м, бенз); 7.86-7.89 (1Н,
12e	м, бенз); 9.30 (1Н, с, триазол); 9.62 (1Н, д, бенз Ј 8.3 Гц); 12.62 (1Н, с,
	NНхинол).
12f	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.79 с (3Н, СН ₃); 7.46-7.52 м (2Н,
	бенз); 7.83-7.87 (1Н, м, бенз); 9.60 (1Н, д, бенз, J 8.3 Гц); 12.54 (1Н, с,
	NНхинол).
12g	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.47 (3Н, т, СН ₃ , J=7.6 Гц); 3.14 (2Н,
	кв, CH ₂ , J=7.6 Гц); 7.49-7.55 (2H, м, бенз); 7.84-7.88 (1H, м, бенз); 9.63-9.66
	(1Н, м, бенз); 12.55 (1Н, с, NНхинол).
12h	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.88 (3H, с, SCH ₃); 2.88 (3H, с,
	SCH ₃); 7.48-70.55 (2H, м, бенз); 7.84-7.87 (1H, м, бенз); 9.51 (1H, д, бенз
	,J=8.3 Гц); 12.49 (1H, c, NНхинол).



Рис. 6. Спектр ЯМР ¹Н 2-этил-6*Н*-бензопирано[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-6-она (**12с**)

Таким образом, разработан удобный синтетический подход к синтезу новых потенциально биологически активных 2-R-6H-бензопирано[4,3e][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.

2.4 Конденсации триазолодиазониевых солей не

сопровождающиеся циклоконденсацией

В этом разделе представлены результаты сочетания триазолодиазониевых солей с некоторыми циклическими и линеарно связанными метиленактивными соединениями (кислота Мельдрума 14, γбутиролактон 16, диметлацетондикарбоксилат 19, циклопентандион-1,3 22) легко приводящие к соответствующим гидразонам, которым на основании ВЭЖХ МС анализа приписаны структуры 2,2-диметил-5-(1H-1,2,4-триазол-5илазо)-1,3-диоксан-4,6-диона 14, 3–(1H-1,2,4-триазол-5-илазо)-2(5H)– фуранона 17, диметилового эфира 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-илазо)-3оксопентандиовой кислоты **20**, 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-илазо)-1,3циклопентандиона **23**. Физикохимические данные этих веществ приведены в таблице 13.

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. (Схема 2.5).

Схема 2.5



|--|

Соеди-	Брутто-	Вычислено	Найдено	Т _{пл,} °С	Выход, %
нение	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		
14	$C_8H_9N_5O_4$	240.0725	240.0728	254-256	88
17	$C_6H_5N_5O_2$	180,0522	180,0516	218-220	83
20	$C_9H_{11}N_5O_5$	270.0835	270.0834	198-200	85
23	$C_8H_9N_5O_2$	208.0828	208.0832	295-297	79

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

В литературе показано, что взаимодействие 2-замещенных этил-7метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]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-а]пиримидин-6-карбоксилатов, открывающих возможность аннелирования на их основе пиридинового и диазепинового циклов [76,77]. Подобного результата можно было ожидать 4-метил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3эфира этилового для карбоновой кислоты, синтез которого описан в работе [5]. 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-(1Н-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[5,1c][1,2,4]триазин-3-карбоновых кислот **27а–с** не были обнаружены ни методом ТСХ, ни хромато-масс спектрометрией реакционных смесей.

Тем не менее, нами найдено, что нагревание эквимолярных количеств гидразонов **26а–с** 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 **28а–с** с выходами 73–84%.(Схема 2.6)





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, схема 2.7). Не менее вероятно и первоначальное енаминирование гидразонов 26а-с по метильной группе, приводящее интермедиатам 29a–c, содержащим активированную к электрофильную карбонильную группу, на которую происходит атака эндоциклической аминогруппы 1,2,4-триазольного цикла, приводящая к образованию енаминов 28а-с (путь II).

Спектры ЯМР 1Н енаминов **28а–с** содержат уширенные синглетные сигналы протонов диметиламиногрупп в области 3.08–3.35 м. д., сигналы протонов СН 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. Енамины **28 а-с** представляют собой кристаллические вещества ярко-желтого цвета, их физико-химические характеристики приведены в таблице 14, спектральные данные в таблице 15.

Схема 2.7



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

В спектрах ЯМР 1Н трициклических соединений **32а–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.

69

Подобное взаимодействие с гидразином приводило к аннелированию пиридинового цикла **32n**, образование диазепинового цикла **33** не наблюдалось. (Схема 2.8).





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 $R^1 = H$, $R^2 = 2,3$ -Me₂C₆H₃; g $R^1 = H$, $R^2 = 4CI-C_6H_4$; 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 $R^1 = Et$, $R^2 = (tetrahydrofuran-2-yl)methyl$; I $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^1 = Et$, $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^1 = Et$, $R^2 = 3CI-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-C_6H_3$; k $R^2 = 4CF_3O-C_6H_4$; m $R^2 = 4CF_3O-$

В ЯМР ¹Н 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. ($J = 7.5 \Gamma$ ц). Сигнал двух протонов аминогруппы расположен при 6.45 м. д. в виде синглета. Синглетный сигнал протона триазольного цикла наблюдается при 9.03 м. д. (Таблица 15).

Соединение	Брутто-	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		
28a	$C_{11}H_{15}N_6O_2$	263.1252	263.1252	207–209	84
28b	$C_{12}H_{17}N_6O_2$	277.1408	277.1406	213–215	78
28c	$C_{13}H_{19}N_6O_2$	291.1565	291.1568	217–219	73
32a	$C_9H_9N_6O_2$	234.088	234.086	239–241	54

Таблица14. Физико-химические характеристики соединений 28а-с и 32а-п.

32b	$C_9H_7N_7O_2$	246.0739	246.0734	289-291	61
32c	$C_{10}H_9N_7O_3$	276.0840	276.0840	278-280	80
32d	C ₉ H ₅ N ₉ O	256.0690	256.0692	297-299	74
32e	$C_{13}H_8N_6O_2$	281.0789	281.0782	254-256	78
32f	C ₁₅ H ₁₃ N ₆ O	293.1146	293.1145	255–257	92
32g	C ₁₃ H ₇ ClN ₆ O	299.0442	299.0440	275–277	90
32h	C ₁₄ H ₁₁ N ₆ O	279.0989	279.0990	>300	88
32i	$C_{16}H_{13}N_7O_2$	336.3195	336.1204	291-293	72
32j	$C_{11}H_{11}N_7O_2$	274.1157	274.1047	>300	73
32k	$C_{14}H_{17}N_6O_2$	301.1408	301.1409	195–197	56
321	C ₁₅ H ₁ ClN ₆ O	327.0756	327.0761	278–280	93
32m	C ₁₆ H ₁₀ ClF ₃ N ₆ O	395.0635	395.0630	288-290	71
32n	C ₇ H ₆ N ₇ O	204.0628	204.0626	278–280	64

Таблица 15. Данные ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии 28а-с и 32а-п.

Соединение	Спектральные данные
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.38 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, OCH ₂ CH ₃); 3.08 (3H, уш. с, NCH ₃); 3.27–3.30 (3H, м, NCH ₃); 4.40 (2H, к, <i>J</i> =
280	7.1, OCH ₂ CH ₃); 6.36 (1H, д, J = 12.4, CH=CHN); 8.69 (1H, с, H-
20a	7); 9.31 (1H, уш. с, CH=CHN). Спектр ЯМР ¹³ С (296 К), б, м. д.:
	14.2; 37.1; 46.6; 61.2; 83.3; 130.5; 137.9; 155.0; 156.2; 159.2;
	164.6.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.38 (3Н, т, J = 7.1, OCH ₂ CH ₃);
	2.55 (3H, с, 7-СН ₃); 3.08 (3H, уш. с, NCH ₃); 3.35 (3H, уш. с,
JO L	NCH ₃); 4.03 (2H, к, J = 7.1, OCH ₂ CH ₃); 6.31 (1H, д, J = 12.4,
200	СН=СНN); 9.36 (1Н, д, J = 12.4, СН=СНN). Спектр ЯМР ¹³ С
	(296 К), б, м. д.: 14.2; 14.8; 37.1; 46.4; 61.1; 83.2; 131.0; 137.5;
	155.7; 159.1; 164.7; 168.0.130.3; 150.9; 152.8; 154.7; 157.0.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.36–1.41 (6Н, м, 2СН ₃); 2.91
	(2H, к, <i>J</i> = 7.7, CH ₂ CH ₃); 3.11 (3H, уш. с, NCH ₃); 3.32 (3H, уш. с,
280	NCH ₃); 4.42 (2H, κ , $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 6.30 (1H, π , $J = 12.4$,
32a	СН=СНN); 9.40 (1H, д, $J = 12.4$, CH=CHN). Спектр ЯМР ¹³ С
	(363 К), б, м. д.: 11.6; 14.0; 22.1; 37.0; 46.2; 61.1; 83.3; 131.2;
	137.6; 155.7; 159.1; 164.7; 170.5.
	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 3.75 (2H, к, J = 5.3, CH ₂ CH ₂ OH);
	4.21 (2H, т, J = 5.3, CH ₂ CH ₂ OH); 5.00 (1H, т, J = 5.4, OH); 7.13
	(1Н, д, J = 7.4, Н-9); 8.32 (1Н, д, J = 7.4, Н-8); 9.03 (1Н, с, Н-2).
	Спектр ЯМР ¹³ С (296 К), δ, м. д.: 52.2; 58.3; 91.0; 132.0; 135.0;

	148.4; 154.8; 157.0; 158.3.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.04 (3H, с, CH ₃); 7.21 (1H, д, J =
32b	7,6, H-9); 8.31 (1H, д, J = 7.6, H-8); 9.02 (H, c, H-2); 11.50 (1H, c,
	NH)
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 3.45 (3H, c, CH ₃); 4.21 (2H, c,
32c	СН ₂); 7.18 (1H, д, J = 7.6, H-9); 8.33 (1H, д, J = 7.6, H-8); 9.05 (H,
	c, H-2); 11.57 (1H, c, NH)
	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц: 7.61 (1H, д, J = 7.0, H-9); 7.93 (H,
32d	с, СН _{триазол}); 8.39 (1H, с, NH); 8.65 (H, с, H-2); 8.98 (1H, д, J =
	7.0, H-8)
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 7.15-7.19 (2Н, м, Н Аг); 7.21 (1Н,
32e	д, <i>J</i> = 7.4, H-9); 7.24-7.27 (1H, м, H Ar); 7.31-7.34 (1H, м, H Ar);
	8.29 (1H, д, <i>J</i> = 7.4, H-8); 9.10 (1H, с, H-2); 9.42 (1H, уш.с, OH).
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.03 (3H, с, CH ₃); 2.37 (3H, с,
	CH ₃); 7.22 (1H, д, $J = 7.4$, H-9); 7.26 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.32
	(1H, т, J = 7.5, H Ar); 7.38 (1H, д, J = 7.5, H Ar); 8.30 (1H, d, J = 7
32f	7.4, H-8); 9.10 (1H, c, H-2).
	Спектр ЯМР ¹³ С (296 К), 8, м. д.: 14.0; 20.0; 92.5; 125.2; 126.6;
	130.8; 132.5; 133.5; 135.5; 138.3; 139.1; 147.4; 155.0; 157.3;
	Cnextp MP ⁻ H, δ , M. d .; J , I \mathfrak{l} : 7.18 (1H, d , $J = 7.3$, H-9); 7.58–
32g	$/.65$ (4H, M, H Ar); 8.33 (1H, \exists , $J = /.3$, H-8); 8.98 (1H, c, H-2).
	CIEKTP SIMP C (363 K), 0, M. J.: 92.4; 128.8 (2C); 129.3 (2C); 122.4, 122.9, 125.2, 129.5, 146.9, 155.1, 157.2, 159.0
	$\begin{array}{c} 132.4; 155.8; 155.2; 158.5; 140.8; 155.1; 157.5; 158.0. \end{array}$
	Chekip Jimp Π , 0, M. J., J, 1 II. 2.09 (5 Π , c, C Π_3 -2); 7.09 (1 Π , J, J -7.4 Π 0); 7.52 7.62 (5 Π); Π Db); 8.28 (1 Π Π J - 7.4 Π 8)
32h	$-7.4, \Pi-9$, $7.35-7.02$ (3 Π , M, Π FII), 6.26 (1 Π , Λ , $J = 7.4, \Pi-6$).
	$129 \ A (2C) \cdot 132 \ A \cdot 134 \ 6 \cdot 140 \ 0 \cdot 146 \ 7 \cdot 155 \ 5 \cdot 158 \ 1 \cdot 167 \ 6$
	Γ_{12} (2C), 132.4, 134.0, 140.0, 140.7, 133.3, 130.1, 107.0.
	$7 6 H_{-9}$ $7 23_{-7} 26 (2H M H Ar): 7 24_{-7} 26 (1H M H Ar): 7 33_{-7}$
32i	$7.35 (1H \text{ M H Ar}): 8.32 (1H \pi \text{ I} = 7.6 \text{ H-8}): 9.03 (H \text{ c} \text{ H-2}):$
	11.59 (1H, c, NH)
	Спектр ЯМР ¹ Н. δ . м. л.: <i>I</i> . Ги: 1.43 (3Н. т. J = 7.6, CH ₂ CH ₃): 2.13
32i	(3H. CH ₃ CO): 3.04 (2H. KB. J = 7.6. CH ₂ CH ₃): 7.11 (1H. π . J = 7.4.
J	H-9); 8.29 (1H, д, J = 7.4, H-8); 11.42 (1H, с, NH).
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.40 (3H, т, <i>J</i> = 7.6, CH ₂ CH ₃);
32k	1.61–1.68 (1Н, м), 1.81–1.92 (2Н, м) и 2.00–2.07 (1Н, м, 2СН ₂);
	3.03 (2H, кв, <i>J</i> = 7.6, <u>CH</u> ₂ CH ₃); 3.67 (1H, кв, <i>J</i> = 7.6) и 3.80 (1H,
	кв, <i>J</i> = 7.6, NCH ₂); 4.02–4.06 (1Н, м, CH ₂ O); 4.18–4.24 (1Н, м,
	СНО); 4.33–4.37 (1Н, м, CH ₂ O); 7.08 (1Н, д, <i>J</i> = 7.4, H-9); 8.29
	(1Н, д, <i>J</i> = 7.4, Н-8).
	Спектр ЯМР ¹³ С (296 К), б, м. д.: 12.1; 22.2; 25.2; 28.4; 52.5;
	67.3; 75.8; 91.3; 131.8; 134.5; 147.7; 155.2; 158.4; 171.3.
371	Спектр ЯМР ¹ Н, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.43 (3H, т, <i>J</i> = 7.5, CH ₂ <u>CH₃</u>);
341	3.05 (2H, к, J = 7.5, CH ₂ CH ₃); 7.12 (1H, д, J = 7.5, H-9); 7.53–7.55
	(1H, м, H Ar); 7.58–7.64 (2H, м, H Ar); 7.68–7.70 (1H, м, H Ar);
--------------	---
	8.31 (1Н, д, <i>J</i> = 7.5, Н-8).
	Спектр ЯМР ¹³ С (363 К), б, м. д.: 11.8; 22.2; 92.4; 125.8; 127.2;
	129.1; 130.9; 132.3; 133.6; 134.7; 140.9; 146.4; 155.4; 158.0;
	172.1.
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ , м. д.; <i>J</i> , Гц: 1.44 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₂ <u>CH₃</u>);
3 2 m	3.07 (2H, к, <i>J</i> = 7.5, <u>CH₂</u> CH ₃); 7.14 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-9); 7.58–7.60
52111	(1H, м, H Ar); 7.69 (1H, с, H Ar); 7.86–7.89 (1H, м, H Ar); 8.33
	(1Н, д, <i>J</i> = 7.5, Н-8).
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 6.45 (2H, c, NH ₂); 7.06 (1H, д, <i>J</i> =
32m	7.5, Н-9); 8.44 (1Н, д, J = 7.5, Н-8); 9.03 (1Н, с, Н-2). Спектр
5211	ЯМР ¹³ С (296 К), б, м. д.: 90.2; 131.6; 134.0; 146.5; 154.6; 156.7;
	157.7.



Рис. 7. Спектр ЯМР ¹Н 7-аминопиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-6(7Н)-она (**32n**).



Рис. 8. Спектр ЯМР ¹³С 7-аминопиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7H)-она (**32n**).

2.6 Конденсация триазоло-5-диазониевых солей с пентан-2,4-

дионом

При изучении взаимодействия 3-(1H-3-R-1,2,4-триазол-5илазо)пентандионов-2,4 **35а,b** полученных сочетанием триазолодиазониевых солей **2а,b** с пентандионом-2,4 **34** установлено, что образование триазоло[5,1*c*][1,2,4]-триазинового цикла **36а,b** так же как и в случае с ацетоуксусным эфиром не происходит (схема 2.9).

Аналогично вышеописанной реакции гидразонов ацетокусусного эфира 26а-с, при взаимодействии гидразонов 35а, b с диметилацеталем диметилформамида среде кипящего диметилформамида были В синтезированны енамины 37a,b. На основании анализа ЯМР ¹Н спектров, ВЖХ MC литературных подобных анализа И данных для пиразолотриазиновых аналогов [78], можно предположить, что енамины 37a,b строение 7-R-3-ацетил-4-[2имеют

(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов (схема 2.9). Предполагаемая схема этого процесса аналогична вышеописанной конденсации этил 3-оксо-2-(1H-1,2,4-триазол-5-илазо)бутиратов **26а–с**.



Таблица 16. Физико-химические характеристики соединений 37а, b.

Соединение	Брутто-	Вычислено	Найдено	Т _{пл,} ⁰С	Выход, %
	формула	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$		
37 a	$C_{10}H_{12}N_6O$	233.1146	233.1145	240–242	77
37e	$C_{11}H_{14}N_6OS$	279.1023	279.1027	253–255	52

Таблица 17. Данные ЯМР ¹Н спектроскопии **37а, b.**

Соединение	Спектральные данные
	Спектр ЯМР ¹ Н, б, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.28 (3H, с, CH ₃ CO); 3.20 (3H, с,
37 a	NCH ₃); 3.41 (3H, c, NCH ₃); 7.11 (1H, д, <i>J</i> = 12.3, CH=CHN); 8.59
	(1H, c, H-7); 9.62 (1H, д, <i>J</i> = 12.3, CH=CHN).
	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.; <i>J</i> , Гц: 2.29 (3H, с, CH ₃ CO); 2.69 (3H, с,
37e	CH ₃ S); 3.21 (3H, c, NCH ₃); 3.42 (3H, c, NCH ₃); 7.12 (1H, д, <i>J</i> =
	12.3, CH=CHN); 9.63 (1H, д, <i>J</i> = 12.3, CH=CHN)

В ЯМР ¹Н спектрах енаминов **37а,b** подобно спектрам енаминов **28а-с** 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-СОСН₃-группы наблюдается при 2.28 м.д. Физико-химические характеристики и спектральные данные веществ **37а,b** приведены в таблицах 16,17.

[78,79] конденсация подобных Согласно литературным данным енаминов пиразолотриазинов и триазолопиримидинов с полинуклеофилами нуклеофильной перегруппировке типу ANRORC приводит К по И нового линеарно связанного гетероцикла. При попытке образованию осуществить аналогичную циклоконденсацию енаминов 37а, b с гуанидином 38а и бензилгуанидином 38b установлено, что при этом взаимодействии образуются лишь продукты внутримолекулярной циклизации бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]-триазинолы 7а,е, синтезированные нами ранее из диазониевых солей 1,2,4-триазола 2а,b и 1,3-циклогександиона. Соединения 39 препаративными и хроматографическими методами обнаружены не были. объяснить Этот результат катализируемой можно основаниями внутримолекулярной атакой метильной группы 3-ацетильного фрагмента по диметиламиновинильной расположенной вицинально группировке, приводящей к образованию трициклического интермедиата 40, таутомерно стабилизирущегося в бензоидную систему 7 (схема 2.10).





(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина **37а**

Выход трициклических триазолотриазинов **7а,е** 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 (таблица 1).

ГЛАВА 3. Направления практического использования полученных 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновых систем

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

В целях поиска возможных направлений практического применения синтезированных соединений проведена оценка ингибирующей активности бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]-триазинонов **7а,9а-d** с различными заместителями по отношению к коррозии меди с применением комплекса электрохимических и прямых коррозионных тестов, расчетных методов и квантово-химического моделирования.

Растворимость изученных веществ в воде представлена в таблице 18. Следует отметить, что соединения **9а-d** могут в растворах существовать в двух таутомерных формах (кетонной и енольной) (рис. 10).

T . 6	C				v
гаолина т.	Структура и	растворимос	сть в воле исп	ытуемых сс	эелинении
			-		

Соединение	Растворимость,
	Моль х дм ⁻³
7a	$2.2 \cdot 10^{-3}$
9a	5.0.10-3
9b	$2.5 \cdot 10^{-3}$
9c	3.8·10 ⁻³
9d	5.0.10-3



Рисунок 10. Таутомерные формы соединений 9а-d.

Анализ поляризационных кривых показывает, что добавка 0.01 мМ 7а, 9с и 9d смещает E_{cor} до 30 мВ в анодном направлении относительно контрольного опыта без органических добавок (таблица 19). При введении аналогичной концентрации 7а сдвиг E_{cor} в анодную область достигает ≈ 60 мВ, а для 9b получено изменение в катодную область до 80 мВ. Увеличение концентрации добавки по-разному влияет на E_{cor} : для 7a получены аналогичные значения 9b контрольным опытом, для 9a – смещение в катодную область на 60-67 мВ, для 9c и 9d изменение незначительно и не превышает ± 10 мВ, а для **9b** – получен рост со смещением в анодную область до 26 мВ при $C_{inh} = 0.10$ мМ и до 100 мВ при $C_{inh} = 1.00$ мМ. В случае проявления защитного действия соединения 7a, **9с** и **9d** могут рассматриваться, как ингибиторы смешанного типа [80], соединения 9а, 9b, в зависимости от концентрации, преимущественно оказывают влияние на катодную или анодную полуреакции.

Таблица 19. Потенциал холостого хода, поляризационное сопротивление, плотность тока коррозии и степень защиты медного электрода в 0,01 М растворах NaCl с различными производными бензо [1,2,4]триазоло[1,2,4]триазинов.

Соединение	Концентрация ингибитора, C _{inh} , mM	Потенциал коррозии, <i>E</i> _{cor} , V	Сопротивление поляризации, $R_{\rm p}, {\rm k}\Omega \cdot {\rm cm}^2$	Скорость коррозии, <i>i</i> _{cor} , µА·ст ⁻²	Степень защиты, <i>Z_i</i> , %
Без ингибитора	-	0.172	41.9±4.6	1.2±0.3	-
7a	0.01	0.206	38.9±5.6	1.7±0.3	-41.7
	0.10	0.170	49.5±2.3	1.10±0.24	8.3
	0.01	0.236	43.2±4.5	1.13±0.36	5.8
9a	0.10	0.105	226±55	0.13±0.03	89.2
	1.00	0.112	492±88	0.08±0.03	93.3
9b	0.01	0.092	91.2±29.2	0.60±0.17	50.0

-			1		r
	0.10	0.198	138.6±49.0	0.47±0.12	60.8
	1.00	0.275	152.7±14.0	0.35±0.13	70.8
	0.01	0.198	90.±14.2	0,86±0.17	28.3
9c	0.10	0.203	96.2±8,1	0.81±0,04	32.5
	1.00	0.184	93.3±13.5	0.73±0.14	39.2
	0.01	0.198	112.1±17.8	0.95±0.28	20.8
9d	0.10	0.192	71.6±16.8	0.78±0.17	35.0
	1.00	0.196	72.6±13.3	0.72±0.20	40.0

На анодных поляризационных кривых для всех изученных концентраций соединения **7a** (рис. 11 кривые 2-4) отмечается формирование максимума плотности тока в области потенциалов 0.25-0.35 В, высота которого превышает значение для контрольного эксперимента. При $C_{inh} = 0.10-1.00$ мМ получено смещение E_{act} в положительную сторону до 120-150 мВ (рис. 10, кривые 3-4). Катодные поляризационные кривые близки к контрольной (рис. 11, кривые 1'- 4').

Для соединений **9a**, **9b** и **9c** характер изменения анодных поляризационных кривых на начальном участке, аналогичен (рис. 11). При Cinh = 0.01 мМ плотность тока в максимуме превышает контрольное значение (кривая 2), с увеличением Cinh до 0.10-1.00 мМ (кривые 3-4) получены значения плотности тока в максимуме менее контрольного (для **9c** максимум не формируется). Положение пика смещается в катодном направлении до 50-100 мВ. Значения Eact с увеличением Cinh смещаются в анодном направлении, но не превышают результата для контрольного опыта, за исключением **9c** при Cinh = 1.00 мМ. Плотность тока на катодных поляризационных кривых при равных значениях электродного потенциала в присутствии добавок **9a**, **9b** и **9c** меньше, относительно контрольного опыта, до ½ порядка величины (рис.10, **9b-9c**, кривые 2-4). Только для **9a** при Cinh = 0.01 мМ различие не столь значительно.



81

Рис. 11. Анодная (1–4) и катодная (1′ – 4′) поляризационные кривые меди в боратном буфере (pH 7,4) + 10 мМ NaCl без ингибитора (1, 1′) и в присутствии соединения **7a**, соединение **9a**, соединение **9b**, соединение **9c**, соединение **9d** в концентрациях 0,01 (2), 0,10 (3) и 1,00 мМ (4).

Максимум тока в области активного растворения на анодных поляризационных кривых для 9d с увеличением концентрации монотонно

возрастает и во всех случаях превышает результат для контрольного измерения (рис. 11, **9d**, кривые 2-4). Потенциал активации смещается в анодном направлении, но не превышает контрольного значения. Катодные поляризационные кривые при этом прижаты к оси токов и при равных значениях электродного потенциала измеряемая плотность тока (по абсолютной величине) меньше контрольного (рис. 10(**9d**)). Изменение концентрации в диапазоне 0.01-1.00 мМ не приводит к заметным изменениям формы и положения катодных поляризационных кривых.

Таким образом, на основании данных полных поляризационных кривых установлено, что в диапазоне концентраций 0.01-1.00 мМ введение вещества **7a** не приводит к значимому снижению плотности тока при близких значениях электродного потенциала. Для вещества **9a** наблюдается снижение плотности тока на анодных и катодных участках поляризационных кривых с увеличением Cinh. Увеличение концентрации добавки **9b** и **9c** монотонно снижает плотность тока на анодных поляризационных кривых, снижение плотности тока для катодных поляризационных кривых, снижение концентраций. Введение **9d** снижает только плотность тока на катодных поляризационных кривых с лоляризационных кривых с для всех концентраций.

Тесты в камере солевого тумана (таблица 20) показывают частично совпадающие результаты с экспериментами в водных растворах. Для **7а** получено увеличение τ_{cor} не более чем 4-5 часов относительно контрольного опыта для концентраций 0.1 и 1.0 мМ, в то время как для **9d** увеличение τ_{cor} составляет 6-9 часов, для *c* на 24-30 часов, а для **9c** – 51-60 часов. При этом для **9a** увеличение τ_{cor} практически не наблюдается. Различия в результатах для **9a** авторы связывают с условиями воздействия среды в рассматриваемых тестах. В случае распыления раствора на металлические пластины имеет место механическое воздействие от частиц раствора и возможно «смывание» ингибитора с поверхности металла за счет более низкой энергии адсорбции.

	A	D			v
1 on TUHO		Pegv	TLTATLI	UATUMULIV	испытации
	4 U•	1 0 3 1	JIDIAIDI	παιγυποιλ	
		7			

Соединение	Концентрация ингибитора, C _{inh} , mM	Скорость коррозии, k , $g \cdot m^2 \cdot day^{-1}$	Коэффициэнт ингибирования, ү	Степень защиты, Z _k , %	Время защиты, т _{сог} , h
Без ингибитора	-	20.0	-	-	1-2
	0.01	20.2	0.9	-1.0	2
7a	0.10	19.5	1.0	2.5	6
	1.00	19.2	1.1	7.4	6
	0.01	16.3	1.2	18.5	2
9a	0.10	9.2	2.2	54.0	2
	1.00	6.4	3.2	68.0	4
	0.01	21.1	0.9	-5.5	26
9b	0.10	16.6	1.2	17.0	28
	1.00	13.6	1.5	32.7	32
	0.01	18.4	1.1	8.0	53
9c	0.10	13.3	1.5	33.5	62
	1.00	12.4	1.6	37.8	53
	0.01	18.9	1.1	5.6	8
9d	0.10	17.2	1.2	14.0	10
	1.00	14.7	1.4	26.6	10

Внешний вид пластин меди после 20 часов выдержки в камере солевого тумана после экспозиции в растворе с добавкой соединения 9d представлен на рис. 12. Образцы без обработки ингибитором (рис. 101(9a)) покрыты слоем продуктов коррозии темно-коричневого цвета. Пластины после обработки ингибиторами 9b и 9c не имеют видимых изменений относительно исходного состояния или незначительное пожелтение, на образцах после обработки соединениями 7a, 9a, 9c присутствуют очаги коррозии, наблюдается потемнение металла.



Рис. 12. Образцы меди до (1) и после испытания на коррозию в солевом тумане без ингибитора (2) и в присутствии соединения а (**7a**), соединения b (**9a**), соединения с (**9b**), соединения d (**9c**), соединение е (**9d**) в концентрациях 1,00 мМ.

На основании расчета значений pK_a исследованных соединений (таблица 21) показано, что енольные формы соединений **9а-9d** близки по значениям кислотности к структуре молекулы 8-гидроксихинолина. Это также подтверждает их способность к формированию хелатных защитных комплексов на поверхности металла (рис. 13).

Таблица 21. Значения констант кислотности.

<u>соединение</u>	<u>Константа кислотности, рКа</u>
8-гидроксихинолин	10.109
7a	6.912
9a	9.819
9b	9.811
9c	9.788
9d	9.505

Соединение 7а может существовать исключительно в гидроксильной Из-за (енольной) форме. сильных электроноакцепторных свойств триазолотриазинового цикла у него более низкий показатель pK_a чем у 8гидроксихинолина всех остальных изученных соединений, ЧТО И более характеризует эту молекулу как сильную кислоту. Усиление кислотности объясняет снижение защитных свойств данного соединения по отношению к меди относительно соединений 9. Уменьшение ингибирующей способности соединения 9d, очевидно, также связано с увеличением свойств кислотности электроноакцепторных из-за сильных

метилсульфинильной группы. В результате наиболее высокой ингибирующей способностью должны обладать соединений **9a, 9b** и **9c**, что совпадает с экспериментальными результатами.



Рис. 13. Хелатные комплексы на основе производных 8-гидроксихинолина с ионами Cu²⁺.

При проведении квантово-химического моделирования одной из первоочередных задач являлось установление энергетически наиболее выгодного таутомерного состояния для соединений **9а-d**, которые могут существовать в кето- или енольной формах. Оптимизированные структуры соединений, полученные методом квантово-химического моделирования, представлены на рис. 14. Расчеты полной энергии молекулы (таблица 22) позволяют предполагать преимущественное существование соединений **9а-d** в кето-форме, однако, не исключают возможности проявления кето-енольной таутомерии в исследуемых средах.



















Рис. 14. Оптимизированные структуры соединений **7а,9а-d** (кето форма), **7'а,9'а-d** (енольная форма)

9d'

Таблица 22. Расчетные энергии НОМО, LUMO, HOMO LUMO gaps (HLG), потенциал ионизации (IP), сродство к электрону(EA), электроотрицательность (χ), абсолютная жесткость (η) и мягкость (σ) в eV в B3LYP/6-31 G (d, p) оптимизации.

Соединение	Energy	НОМО	LUMO	HLG	IP	EA	χ	η	σ
а	-656.793	-6.71	-2.54	4.17	6.71	2.54	4.63	2.09	0.48
9a-keto	-736.632	-6.90	-2.56	4.34	6.90	2.56	4.73	2.17	0.46
9a-enol	-736.614	-6.17	-2.42	3.75	6.17	2.42	4.30	1.88	0.53
9b-keto	-775.960	-6.77	-2.42	4.35	6.77	2.42	4.60	2.18	0.46
9b-enol	-775.942	-6.01	-2.11	3.90	6.01	2.11	4.06	1.95	0.51
9c-keto	-1174.140	-6.66	-2.46	4.20	6.66	2.46	4.56	2.10	0.48
9c-enol	-1174.123	-6.05	-2.14	3.91	6.05	2.14	4.10	1.96	0.51
9d-keto	-1288.618	-6.44	-2.85	3.59	6.44	2.85	4.65	1.80	0.56
9d-enol	-1288.599	-6.26	-2.47	3.79	6.26	2.47	4.37	1.90	0.53

Известно. что способность ингибиторов взаимодействовать С поверхностью металла возрастает с ростом НОМО и уменьшением LUMO [81]. Чем меньше разность между НОМО и LUMO (HLG), тем выше реакционная способность ингибитора к поверхности металла и тем сильнее ингибирующий эффект. При таком подходе по значению НОМО наибольшим защитным действием должно обладать 9а, эффективность 7а, 9b и 9c – близки, 9d – менее эффективный. Однако, за счет вклада LUMO и расчета HLG правильнее предполагать возрастание ингибирующего действия в ряду соединений 9d – 7a – 9c – 9b – 9a. На практике получены сходные результаты, исключение составляет расположение соединений 7a и 9d, что может быть связано с особенностями анализируемых в ходе экспериментов систем, которые не учтены в расчетах.

Вероятно, исследованные соединения проявляют пассивирующие свойства, подобно известным примерам ингибиторов на основе 8гидроксихинолина, в виду наличия в их структуре хелатирующего фрагмента подобного гидроксибензотриазину, способного к формированию хелатных комплексов с 2-х валентными ионами металла (рис. 13). Такое явление возможно благодаря смежному расположению эндо-атомов азота в хинолиновом или триазиновом циклах и гидроксильной группы в структуре ингибиторов и обуславливает высокие защитные свойства изученных соединений.

Для замещенных 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-6(7Н)-онов 9 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[е][1,2,4]триазоло[5,1с][1,2,4]триазин-6(7Н)-она 9а.

В камере соляного тумана наиболее высокое защитное действие получено для меди, после погружения в раствор 8,8-диметил-2-(метилмеркапто)-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7Н)-она **9с** с концентрацией 1.00 мМ. Отсутствие защиты для 8,8-диметил-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7Н)-она объяснено возможностью «смывания» ингибитора при распылении солевого раствора во время тестов.

Значения констант кислотности и квантово-химические расчеты подтверждают более высокие ингибирующие свойства для 8,8-диметил-8,9дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7Н)-она **9а** и метил-, метилмеркапто-замещенных структур относительно бензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-ола **7а**.

3.2 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 [82]. 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 [83]. 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 (МПК) определялась, подавляющая концентрация 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 штаммов с левомицетином.

Результаты противомикробной активности соединений приведены в таблице 23.

Таблица 23. Противомикробная активность в отношении штамма Escherichia coli (K-12 MKD910).

Соединение	МПК, мкМ
9a	5
9b	0.18
9c	

9d	_
12a	1
12e	0.30
12b	0.50
12f	-
12g	_
12d	_
12h	—
28a	0.20
28c	0.16
32a	0.80
32c	0.22
32d	0.90
32e	0.14
32i	4.5
32j	_
32k	_
32m	0.15
37a	0.22
левомицетин	2

полученных предварительных результатов (таблица 23) Анализ показал, выраженной противомикробной обладают что активностью 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 концентраций мкМ) максимальной используемых (5 ИЗ нами антибактериальная активность не была обнаружена.

Глава 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*6, внутренние стандарты: ТМС и остаточный сигнал растворителя (39.5 м. д. для ядер ¹³С). Хроматомасс-спектрометрический анализ проведен на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролетным детектором масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF (ионизация электрораспылением). Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 5 мкм(4.6 × 50 мм); линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент A – MeCN–H₂O, 1:39, 0.1% CF₃CO₂H; элюент Б – MeCN, 0.1% CF₃CO₂H; скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °С; объем инжекции 1.5 мкл. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом TCX на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254, элюент MeOH–CHCl₃,1:10(6) проявление в УФ свете и парах I₂. Температуры плавления определены с помощью прибора Stuart SMP30.

Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометре Bruker APEX2 DUO (МоКа-излучение, графитовый монохроматор, ωсканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **7a** в ДМФА. Структура расшифрована и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по Fhkl₂ с использованием пакета программ OLEX₂. Атом водорода группы OH локализован из разностного фурье-синтеза электронной плотности, а положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически.

Электрохимические измерения проводили при комнатной температуре (~25 °C) на электродах из меди М1 (содержание меди не менее 99,9%) в неперемешиваемом боратном буферном водном растворе (pH 7,4) в условиях естественной аэрации в присутствии ингибитора и активирующей добавки 10 мМ хлорида натрия в трехэлектродной электрохимической ячейке

с неразделенными электродными пространствами для увеличения быстродействия нестационарных измерений.

Насыщенный хлоридсеребряный электрод сравнения размещали в соединенном с электрохимической ячейкой отдельном сосуде, электролитическим ключом на основе агар-агара, заполненным насыщенным раствором нитрата калия. Вспомогательный электрод – платиновая сетка. Рабочий медный электрод предварительно зачищали на наждачной бумаге K3000, обезжиривали (96%) этиловым спиртом И промывали дистиллированной водой. Потенциалы рабочего электрода (Е) приведены по шкале стандартного водородного электрода (ст.в.э.). Плотность тока і рассчитана делением силы регистрируемого тока I на геометрическую площадь рабочего электрода (0.75 см²).

Электрохимические измерения проводили при помощи потенциостата IPC-PRO. Для удаления образованной на воздухе оксидной пленки рабочий Си-электрод катодно предполяризовали при E = -0,60 В в течение 15 мин, после чего поляризацию отключали и выдерживали электрод в растворе до установления (в течение 3-5 мин) стационарного значения потенциала свободной коррозии (E_{cor}). Затем в рабочий раствор при перемешивании вводили раствор NaCl, обеспечивая концентрацию хлорид-ионов $C_{Cl} = 10$ мМ, а также исследуемые ингибиторы в концентрации $C_{inh} = 0.01, 0.10$ и 1.00 мМ. После E_{cor} установления нового значения регистрировали поляризационную кривую, сканируя потенциал в анодном или катодном направлении со скоростью 0.2 мВ/с. Потенциал активации (E_{act}) определяли по резкому росту тока на анодной поляризационной кривой с последующей идентификацией поверхности визуальной питтинга на электрода. Погрешность в измерении E_{act} не превышала 0,03 В.

Скорость коррозии в токовых единицах (icor) определяли методом поляризационного сопротивления по Мансфельду [84].

Эффективность ингибирующего действия замещенных бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]триазинов (а-е) оценивали по степени защиты:

$$Z = \frac{V_{ko} - V_{ki}}{V_{ko}} \cdot 100, \text{где}$$

*i*_{cor,0} и *i*_{cor,inh} – плотность тока коррозии в отсутствие и в присутствии ингибитора соответственно.

Испытание на естественную коррозию проводили на медных пластинах с площадью поверхности $S = 20 \times 50 \text{ мм}^2$ и толщиной d = 0,10 мм, которые предварительно полировали наждачной бумагой К3000 и обезжиривали в ацетоне. Пленки защитного ингибитора получали, выдерживая медные пластины в водном растворе с ингибитором в течение 60 минут при 25 °C.

Эксперименты, которые длились t = 7 суток, проводились одновременно на трех образцах в не перемешанном естественном аэрированном 1% водном растворе HCl. После проведения экспериментов пластины были смыты дистиллированной водой и обработаны с помощью требований ГОСТ 9.907-83 «Методы утилизации изделий после коррозионных испытаний». Скорость коррозии определяли по потере массы образцов и рассчитывали по уравнению:

$$V_k = rac{m_1 - m_2}{S \cdot t}$$
 , где

где *m*₀ и *m* – масса образца до и после коррозионных испытаний соответственно,

S – площадь поверхности образца, м²;

t – время испытания, ч.

Эффективность ингибирования 3-алкил-5-амино-1H-1,2,4-триазолов оценивали по значению коэффициента ингибирования:

$$\gamma = \frac{\mathbf{k}_0}{\mathbf{k}_{\text{inh}}}$$

где k_0 и k_{inh} – скорость коррозии в растворе HCl с ингибитором и без ингибитора соответственно. Параметр k_0 составлял 20 г·м⁻²·сут⁻¹.

Атмосферная коррозия меди была ускорена с помощью испытания в солевом тумане, с целью определения эффективности ингибирования замещенных бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]триазинов 7**а,9а-d** при межоперационной защите медных изделий. Образцы высушивали и помещали в камеру с 95-100% влажностью воздуха. 5% раствор NaCl (pH 6.5-7.2, ГОСТ Р 52763-2007) распыляли в камере каждый час. Образцы исследовали 3 раза каждые 24 часа с целью установления времени появления первых признаков коррозии (τ_{cor}).

Оптимизация геометрии молекул исследуемых ингибиторов проводилась В рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием функционала B3LYP с базисом 6-311+G(d,p) в пакете Gaussian 09 [85]. Оптимизированная геометрия молекул характеризуется отсутствием отрицательных частот колебаний и, следовательно, отвечает минимальному значению на поверхности потенциальной энергии. Кроме того, чтобы найти пять самых низких электронных возбуждений, были выполнены расчеты TDDFT для оптимизированной геометрии. Граничные молекулярные орбитали использованы для прогнозирования эффективности ингибирования молекул. В рамках ограничения теоремы Купманса энергии граничных орбиталей задаются следующим уравнением [86]:

$$-E_{\text{HOMO}} = IP$$
 и $-E_{\text{LUMO}} = EA$

где *IP* - потенциал ионизации, а *EA* - сродство к электрону. Химическая жесткость (η) рассчитывается с использованием следующего уравнения [85]:

$$\eta = \frac{IP - EA}{2}$$

Мягкость (σ) определяется как обратная величина и рассчитывается следующим образом:

$$\sigma = \frac{1}{\eta}.$$

В работе использовались продажные реактивы фирм Merck, Aldrich, Lancaster.

Синтез смеси соединений 4–7 азосочетанием 1H-1,2,4-триазоло-5диазониевых солей 2а–d с 1,3-циклогександионами 3а–d (общая методика). К перемешиваемой смеси 5 ммоль соответствующего 5-амино-1H-1,2,4-триазола 1a-d, 5 мл H₂O и 0.4 мл концентрированной H₂SO₄, охлажденной до 0 °C, по каплям добавляли 5% водный раствор 5 ммоль NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °C. Раствор выдерживали при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляли к охлажденной до 10 °C смеси 5 ммоль соответствующего 1,3-циклогександиона 3а–d, 5 г AcONa, 2 мл EtOH и 40 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выпавший осадок продукта реакции фильтровали, промывали H₂O и сушили на воздухе. Полученные смеси соединений не разделяли.

[1,2,4]Триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-олы 7а–g (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего продукта азосочетания 4–7 и 5 мл ДМФА кипятили в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, промывали EtOH, затем H₂O и сушили при температуре 100 °C. **8,9-Дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-с]бензотриазин-6-ол** (6а). К перемешиваемой смеси 10 ммоль 5-амино-1H-1,2,4-триазола 2а, 10 мл H₂O и 0.8 мл концентрированной H₂SO₄, охлажденной до 0 °C, по каплям добавляли 5% водный раствор 10 ммоль NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °C. Раствор выдерживали при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляли к раствору 10 ммоль 1,3циклогександиона 3а в 40 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали и перекристаллизовывали из смеси EtOH–ДМФА, 4:1.

Получение [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-ола (7а) по методу Горгана из соединения 6а.

Метод I. Смесь 0.002 моль соединения **6a**, 5 мл EtOH и 1.3 мл концентрированной HCl нагревали на водяной бане в течение 1.5 ч. Выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из смеси EtOH– ДМФА, 4:1.

Метод II. Смесь 0.002 моль соединения **6a** и 10 мл 2 н. NaOH нагревали на водяной бане в течение 1 ч. Выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из смеси EtOH–ДМФА, 4:1. Аналитические данные соединения **7a**, полученного разными способами, совпадают.

1*H***-1,2,4-триазол-5-илгидразоны 8а-d.** (Общая методика) К перемешиваемой смеси 5 ммоль соответствующего 3-R-5-амино-1H-1,2,4триазола, 5 мл H₂O и 13 мл концентрированной H₂SO₄, охлажденной до 0 °C, по каплям добавляли 5% водный раствор 5 ммоль NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °C. Раствор выдерживали при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляи к охлажденной до 10 °C смеси 0,65 г 5,5-диметил-1,3-циклогександиона, 5 г AcONa, 2 мл EtOH и 40 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выпавший осадок продукта реакции фильтровали, промывали H₂O и сушили на воздухе.

2-R-8,8-диметил-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6олы 9а-d. (Общая методика).

Смесь 5 ммоль соответствующего продукта азосочетания **8a-d** и 5 мл ДМФА кипятили в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, промывали EtOH, затем водой и сушили при температуре 100 °C.

3-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-ил)азо-2H-1-бензопиран-2,4(3H)-дионы 11a-d и 3-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-ил)азохинолин-2,4(1H,3H)-дионов 11e-h (общая методика). К перемешиваемой смеси 5 ммоль соответствующего 3-R-5-амино-1H-1,2,4-триазола, 5 мл H₂O и 0.4 мл концентрированной H₂SO₄, охлажденной до 0°C, по каплям добавляли 5% водный раствор 5 ммоль NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не

превышала 5 °C. Раствор выдерживали при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляли к охлажденной до 10°C смеси 5 ммоль соответствующего диона **10а,b**, 5 г AcONa, 2 мл EtOH и 40 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выпавший осадок продукта реакции фильтровали, промывали H₂O и сушили. Полученные соединения использовались далее без дополнительной очистки.

2-R-6H-бензопирано[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-оны 12а-d

2-R-[1,2,4]триазоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-с]хинолин-6(7H)-оны И 12e-h. Смесь 5 ммоль соответствующего продукта азосочетания 11a-h и 5 мл ДМФА кипятили в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, промывали EtOH, затем H_2O и сушили при температуре 100 °C. 2,2-диметил-5-(1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-1,3-диоксан-4,6-дион 14, 3-(1Н-1,2,4-триазол-5-илазо)-2(5Н)-фуранон 17, диметиловый эфир 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)азо-3-оксо-пентандиовой кислоты 20, 2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)азо-1,3-циклопентандион 23 (общая методика). К перемешиваемой смеси 8 ммоль соответствующего 5-амино-1H-1,2,4триазола, 8 мл H_2O и 0.8 мл концентрированной H_2SO_4 , охлажденной до 0 °C, по каплям добавляли 5% водный раствор 8 ммоль NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °С. Раствор выдерживали при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляли к раствору 8 ммоль соответствующего метиленактивного соединения, 14, 17, 20, 23 в 40 мл EtOH. так, чтобы температура не превышала 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 15 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °С. Полученные продукты использовали далее без дополнительной очистки.

1*H*-1,2,4-триазол-5-ил-гидразоны 26а–с (общая методика). К охлажденному до 0 °С перемешиваемому раствору 15 ммоль соответствующего 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола в 1.5 мл концентрированной HNO₃ (*d* 1.42 г/мл, 20 °С) добавляли по каплям раствор 1.03 г (15 ммоль) NaNO₂ в минимальном

количестве H_2O в течение 10 мин. Полученный раствор соли диазония порциями добавляли к смеси 1.95 г (15 ммоль) ацетоуксусного эфира (**3**), 1.60 г (20 ммоль) NaOAc, 4 мл H_2O и 10 мл EtOH так, чтобы температура не превышала 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 15 мл H_2O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C. Полученные продукты использовали далее без дополнительной очистки и анализа.

Этил-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-

карбоксилаты 28а–с (общая методика). Смесь 15 ммоль соответствующего гидразона 26а–с, 1.79 г (15 ммоль) ДМА–ДМФА и 15 мл ДМФА нагревали до кипения и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок промывали 10 мл ДМФА, перекристаллизовывали из ДМФА, промывали 40 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C.

Пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-6(7Н)-оны 32а-т (общая методика). Смесь 4 ммоль енамина 28а–с, 4 ммоль амина 30а–т и 5 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл ДМФА, затем 25 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C.

7-Аминопиридо[4,3-*e***][1,2,4]триазоло[5,1-***c***][1,2,4]-триазин-6(7***H***)-он (31n). Смесь 0.79 г (3 ммоль) енамина 28а**, 0.16 мл (3.3 ммоль) N₂H₄·H₂O и 5 мл ледяной АсOH кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 20 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C.

1*H*-1,2,4-триазол-5-ил-гидразоны 35а,b (общая методика). К охлажденному до 0 °С перемешиваемому раствору 15 ммоль соответствующего 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола в 1.5 мл концентрированной HNO₃ (d 1.42 г/мл, 20 °С) добавляли покаплям раствор 1.03 г (15 ммоль) NaNO₂ в минимальном количестве H₂O в течение 10 мин. Полученный раствор соли диазония

порциями добавляли к смеси 1.53 г (15 ммоль) ацетилацетона **34**, 1.60 г (20 ммоль) NaOAc, 4 мл H₂O и 10 мл EtOH так, чтобы температура не превышала 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 15 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C. Полученные соединения использовали далее без дополнительной очистки и анализа.

7-R-3-ацетил-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-

с][1,2,4]триазины 37а,b (общая методика). Смесь 15 ммоль соответствующего гидразона **35а–b**, 1.79 г (15 ммоль) ДМА–ДМФА и 15 мл ДМФА нагревали до кипения и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок промывали 10 мл ДМФА, перекристаллизовывали из ДМФА, промывали 40 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C.

Бензо[1,2,4]триазоло[1,2,4]-триазин-6-олы 7а,е (встречный синтез). Смесь 4 ммоль соответствующего енамина 37а,b 4 ммоль гуанидина и 5 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл ДМФА, затем 25 мл H₂O и сушили в сушильном шкафу при 80 °C.

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-с][1,2,4]триазиновых систем.

На основании полученных экспериментальных результатов можно сделать следующие выводы:

 На основе циклизации 3-R-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с 5-Rциклогексан-1,3-дионами разработан метод синтеза новых [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,2,4]бензотриазин-6-олов и 8,8-диметил-8,9дигидробензо[е -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-с][1,2,4]триазинам.

4. Разработан метод синтеза новой пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4] триазин-6(7Н)-оновой системы на основе конденсации этил 4-(2- (диметиламино)винил)-7-R-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-

илкарбоксилатов с первичными аминами.

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

6.Найдено,чтосинтезированные8,8-диметил-8,9-дигидробензо[е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6(7Н)-оныобладают

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.

Список литературы

1. An Energetic Triazolo-1,2,4-Triazine and its N-Oxide / D. G. Piercey, D. E. Chavez, B. L. Scott, G. H.Imler, D. A. Parrish // Angew. Chem. – 2016 – Vol. 55 – No. 49 – P. 15315-15318.

2. A highly stable and insensitive fused, triazolo-triazine explosive (TTX) / D. Kumar, G. H. Imler, D. A Parrish, J. M. A Shreeve // Chemistry – A Eur. J. – 2016 Vol. 23 – P. 1743-1747.

 Nitroacetonitrile in the synthesis of nitroazines / E. N.; Ulomskii, S. L. Deev, T.
 S.Shestakova, V. L. Rusinov, O. N Chupakhin // Chem Heterocycl Compound. – 1985 – Vol. 21 – P. 576–582.

Калиевая соль нитроацетонитрила в синтезе азотистых гетероциклов / Е. К.
 Воинков, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Е. Б.Горбунов, Р. А.
 Дрокин, В. Ф. Федотов // Химия гетероциклических соединений – 2015 – Т.
 51- No (11/12) – С. 1057–1060.

5. The Chemistry of Polyazaheterocyclic Compounds. Part VIII.1 Coupling Reactions of 1,2,4-Triazole-5-diazonium Nitrate with Active Methylene Compounds. A New General Route to [I,2,4]Triazolo[5,1–e][1,2,4]triarine Derivative / G. Tennant, R. J. S. Vevers // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 1976 – P. 421 – 425.

 Синтез и противовирусная активность 6-нитро-7-оксо-4,7дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]-триазинов / В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупакин, М. М. Зубаиров, А. Б. Капустин, Н. И. Митин, М. И. Журавецкий, И. А.Виноград // Хим.-фарм. Журн. - 1990 – Т. 24 – No. 9 – С. 41 – 44.

7. NH Acidities of 7-oxo-4,7-dihydropyrazolo- and 1,2,4-triazolo[5,1c][1,2,4]trbazines / L. G. Egorova, A. Yu. Petrov, V. L. Rusinov // Chem Heterocycl Compound. – 1984 – Vol. 20 – P. 461–468. 8. The syntesis of ¹⁵N labeled 6-Nitro-1,2,4-triazolo[5,1–e][1,2,4]triarin-7-one / O. N. Chupakhin, E. N. Ulomsky, D. L. Deev, V. L. Rusinov // Synth. Commun. – 2001 – Vol. 31 – P. 2351-2355.

9. О.Н. Чупахин, В. Л.Русинов, Е. Н. Уломский, В.Н. Чарушин, А.Ю.Петров, О.И. Киселев // Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-7-оксо- [5,1-с]-1,2,4триазин-7-(4Н)-она, дигидрат, обладающая противовирусной активностью. Патент РФ 2294936. 2007.

10. Cyclisation Reactions of Azolylhydrazones Derived from Ethyl Cyanoacetate and Malononitrile. Formation of Azolo[5,1 -c][1,2,4]triazines / E. J. Gray, M. F. Stevens, G.Tennant, R. J. S.Vevers // J.C.S. Perkin I. – 1976 – P. 1496 – 1506.

Reactions with Heterocyclic Diazonium Salts, II Synthesis of Some New Pyrazolo[1,5-c]-as-triazines and 1,2,4-Triazolo[1,5-c] -as-triazines / M. H. Elnagdi, M. R. H. Elmoghayar, Sh. M. Fahmy, M. K. A Ibraheim, H. H. Alnima // Egypt Z. Naturforsch. 88b, -1978 - P. 216 - 219.

12. Synteses of Phosphonato-subtituted Azolo[1,2,4]triazines with potential biomedical applications / T. Ankenbrand, R. Neidlein // Heterocycles – 1999– Vol. 51 - P.513-546.

13.Фторосодержащие [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины и
[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины / Е. Н. Уломский, Н. Р. Медведева, А. В. Щепочкин, О. С. Ельцов, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Э. Г. Деевав, О. И. Киселев // Химия гетероциклических соединений. – 2011 – No 9 – С. 1411–1416.

14. Recherchesen sèrie Triazèpine-1,2,4; II – Etude de la rèaction de l'acètylacètate d'èthyle avec les diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4 / J.
P. Lavergne, P. Viallefont, J. Daunis // Chimic organique heterocyclique. -.1975 – Vol. 12 – P. 1095 – 1101.

15. Heterocyclization Reactions with Carbodimides: Synthesis of Fused 1,2,4-Triazoles / P. Molina, M. Alajarin, A. Ferao // Heterocycles. – 1986 – Vol. 24 – P. 3363-3368.

16. Preparation of [1,2,4]Triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine Derivatives from 3,4-Diamino[1,2,4]triazine / P. Molina, M. Alajarin, M. de Vega, A. López, Heterocycles. – 1989 – Vol. 29 – P. 1607-1613.

17. A Facile Iminophosphorane-Mediated Synthesis of 1,2,4-Triazolo[5,1-c]
[1,2,4]triazine Derivatives / P. Molina, M. Alajarin, J. R. Saez // Synthesis. –
1984– P. 983-986.

18. Iminophosphorane-mediated Synthesis of Fused [I ,2,4]Triazines: Preparation of [I,2,4]Triazolo[5,1-c][I,2,4]triazine and [I,2,4]Triazino[4,3-b][I,2,4,5]tetrazine Derivatives / P. Molina, M. Alajarin, A. Vidal // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1989 – P. 247-250.

19. Daunis J., Follet M. Etude en serie as-triazine. XVI. Effet du substituant situe en position 6 des hydrazino-3 hydroxy-5 triazines sur l'orientation de la cyclisation en s-triazolo as-triazine / J. Daunis, M. Follet // Bull. Soc. Chim. France – 1975 – N_{2} 3-4 – P. 857-863.

20. Daunis J., Follet M. Etude en serie as-triazine. XVII. Etude de la tautomerie de tri-azolo-triazinones / J. Daunis, M. Follet // Bull. Soc. Chim. France $-1976 - N_{\odot}$ 7-8 - P. 1179-1182.

21. Synthesis and insecticidal assessment of some innovative heterocycles incorporating a thiadiazole moiety against the cotton leafworm, Spodoptera littoralis. / A. A. Fadda, M. A. El Salam, E. H.Tawfik, E. M. Anwar, H. A. Etman // R. S. C. Adv.-2017 - No. 7 - C. 39773 - 39785.

22. Amino-tetrazole functionalized fused triazolo-triazine and tetrazolo-triazine energetic materials / Q. Wang, Y. Shao, M. Lu. // Chem. Commun. – 2019 – Vol. 55 – P. 6062-6065.

23. Synthesis and hydroxydeamination in the series of 6-aryl- and 6-benzoimidazolyl-7-aminoazolo[5,1_c]-1,2,4-triazines / E. N. Ulomskii, S. L. Deev, T. S. Shestakova, V. L. Rusinov, O. N.Chupakhin // Russ. Chem. Bull. – 2002 – Vol. 51 – No. 9 – P. 1737 – 1743.

24. A facle green synthesis and anti-cancer activity of Bis-arylhydrazononitriles triazolo [5,1-c][1,2,4]triazine, and 1,3,4-thiadiazolines / S. M . Gomha, K. D. Khalil, A. M.El-zanaty, S. M. Ryadh. // Heterocycles - 2013 – Vol. 87 – No. 5. – P. 1109 – 1120.

25. Efficient one pot synthesis of triazolotriazine, pyrazolotriazine, triazole, isoxazole and pyrazole derivatives / E. A. El Rady // Heterocycl. Commun. – 2012 – Vol.18 – No 4 – P 215 – 221.

26. Synthesis and Reactivity of Cyanomethyl 2-Amino-4-methylthiazolyl Ketone. A Facile Synthesis of Novel Pyrazolo[5,1-c]1,2,4-triazine, 1,2,4-Triazolo[5,1-c]1,2,4-triazine,1,2,4-Triazino[4,3-a] benzimidazole, Pyridazine-6-imine and 6-Oxopyridazinone Derivatives / S. M. Sayed, M. A. Raslan, M. A. Khalil, K. M. Dawood // Heteroatom Chem. – 1999 – Vol. 10 – No. 5 – P.385 – 390.

27. Convenient and Efficient Method for Synthesis of Bis-Hetaryl Ketones and Evaluation of Their Antimicrobial Activity / A. O. Abdelhamid, S. M. Gomha, W. A. M. A. El-Enany // J. Heterocyclic Chem. – 2019 – Vol. 56 – P 426 – 433.

28. An efficient single step synthesis of pyridazine, pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine, 1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine and.1,2,4-triazino[4,3-a]benzimidazole derivatives / M. R. Shaaban, T. S. Saleh, A. M Farag. // Heterocycles. – 2009 – Vol. 78 – No. 3 – P. 699 – 706.

29. Synthesis and Reactivity of 3-(Benzothiazol-2-yl)-3-oxopropanenitrile / A. M. Farag, K. M. Dawood, Z. E Kandeel, // Tetragedron. – 1996 – Vol. 52 – No. 23 – P. 7893 – 7900.

30. Synthesis, anticancer, and antimicrobial activities of some new antipyrinebased heterocycles / S. M. Riyadh, N.A. Kheder, A. M. Asiry // Monatsh. Chem. – 2013 - Vol. 144 - No 10 - P. 1559 - 1567.

31. A facile synthesis of [1, 2, 4]triazino[4,5-a]benzimidazoles, pyrazolo[5,1-c]triazines, triazolo[5,1-c] triazines and pyrido[1,2-a] benzimidazoles / A. O. Abdelhamid, H. F.Zohdi // Indian J. Chem. – 2000 – Vol. 39B – P. 202 – 209.

32. Synthesis of novel benzimidazole and benzothiazole derivatives / A. F. Darweesh, E. M. Mekky, A. A. Salman, M. A. Faraga // Heterocycles -2014 -Vol. 89 – No. 1 – P. 113 – 125.

33. Synthesis of New Pyrazolo[5,1-c]triazine, Triazolo[5,1-c]triazine, Triazolo[4,3-b]indazole and Benzimidazo[2,1-c]triazine Derivatives Incorporating Chromen-2-one Moiety / M. A. Khalil, S. M. Sayed, M. A. Raslan //J. Korean Chem. Soc. -2013 - Vol. 57 - No. 5 - P. 612 - 617.

34. Bis-enaminones as precursors for synthesis of novel 3,4-bis(heteroaryl)pyrazoles and 3,6-bis-(heteroaryl)-pyrazolo[3,4-d]pyridazines / A.
S. Shawali, A. J. M.Haboub // J. Chem. Res. – 2011 – Vol. 35 – P. 341 – 345.

35. Raslan M. A., Omran O. A. Synthesis and Reactivity of Enaminones: Synthesis of Some 1,3,4-Thiadiazole Linked to Pyrazole, Pyridine, Benzimidazolopyrimidine, Pyrazolopyrimidine, Pyrazolopyrimidine, Pyrazolotriazine and Triazolotriazine Derivatives / M. A. Raslan, O. A. Omran // J. Heterocyclic Chem. -2016 - Vol. 53 - No. 4 - P. 1121 - 1128.

36. Azoles and azolo-azines via 3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-oxopropanenitrile /
K. M. Dawood, A. M. Farag, H. A Abdel-Aziz // Jornal Chem. Research. – 2005 –
P. – 378 – 381.

37. Synthesis of Some 1,3-Thiazole, 1,3,4-Thiadiazole, Pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine, and 1,2,4-Triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine Derivatives Based on the Thiazolo[3,2-a]benzimidazole Moiety / N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, A. M. Farag, I. M. Fakhr // Monatsh.Chem. 2007 – Vol. 138 – P. 1001 – 1010.

39. Polyheterocyclic ring systems with bridgehead nitrogen atoms: a facile route to some novel Azolo-1,2,4-triazine derivatives / K. M. Dawood, A. M. Farag, E. A.Ragab, Z. E. Kandeel // J. *Chem. Res.* – 2000 – P. 206 – 207.

40. Reactions of 2-cyano-2 nitroso methylbenzthiazole: one-pot synthesis of new polyfunctional pyrazine / F.M. Abd El Latif, E. A. Ei Rady, M. A. Khalil // Phosphorus, Sulfur and Silicon – 2002 – Vol. 177 – P. 2497 – 2505.

41. Heteroaromatic 10-. π -Electron Systems.New s-Triazolo-as-triazines with a Bridgehead Nitrogen Atom / J. Daunis, H. Lopez, G. J. Maury // J. Org. Chem. – 1977 – Vol. 42 – No. 6 – P. 1018 – 1022.

42. Dipolar Cycloaddition Reactions of Diazoazoles with Electron-Rich and with Strained Unsaturated Compounds. / W. L. Magee, C. B. Rao, J. Glinka, H. Hui, T. J. Amick, D. Fiscus, S. Kakodkar, M. Nair, H. Shechter // J. Org. Chem. – 1987 – Vol. 52 – No. 25 – P. 5538 – 5548.

43. Synthesis of Some Benzimidazole-based Heterocycles and their Application as Copper Corrosion Inhibitors / T. M. A. Eldebss, A. M. Farag, A. Y. M. Shamy // J. Heterocyclic Chem. – 2019 – Vol. 56 – P. 371-390.

44. Sadchikova E. V., Mokrushin V. S. Reactivity of diazoazoles and azolediazonium salts in C-azo coupling reactions / E. V. Sadchikova, V. S. Mokrushin // Russ. Chem. Bull. -2005 - Vol. 54 - No. 2 - P. 354 - 365

45. Diazo-, azo, and azidoazoles. VII . Imidazo[1, 2-b]- versus Imidazo[2, 1-c]benzo-as-triazines. / S. Castillon, E. Melendez, J. Vilarrasa // J.Heterocyclic Chem. – 1982 –.Vol. 19 – P. 61 – 64.

46. Reaction with heterocyclic diazonium salts. Synthesis of several new poly hydrazones. / E. A. A. Hafez, N. M. Abed, I. A. Elsakka, M. H. Elnagdi // J. Heterocyclic Chem. -1983 - Vol. - 20 - P. 285 - 288.

47. Barsy M. A. Fused Triazines Via a Tandem Wittig/Ring Closure Strategy: Synthesis of Pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazines and 1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazines / M. A. Barsy // J. Chin. Chem. Soc. – 2003 – Vol. 50 – P. 1189 – 1194.

48. Reaction with heterocyclic amidines. VI. Synthesis and chemistry of pyrazol-5-yl and 1,2,4-triazol-5-ylhydrazonyl chlorides. / M. H. Elnagdi, M. R. H. Elmoghayer, H. A. Elfaham, M. M. Salam // J. Heterocyclic Chem. – 1980 - Vol. - 17 - P. 209 - 212.

49. Synthesis and Anticancer Evaluation of Some Novel 5-Amino[1,2,4]Triazole Derivatives / A. Y. Hassan, M. T. Sarg, A. H. Bayoumi, M. A. El-Deebb // J. Heterocyclic Chem. – 2018 – Vol. 55 – No. 6 – P. 1450 – 1478.

50. Vilarrasa J., Garados R. Diazo-, Azo, and Azidoazoles, and related compounds.
1. Synthesis of Naphthol-as-triazoles from Diazoazoles and 2-Naphthol / J.
Vilarrasa, R. Garados // J. Heterocyclic Chem. – 1974 – Vol. 11 – P. 867 – 872.

51. Synthesis and cellular characterization of novel isoxazolo- and thiazolohydrazin- ylidene-chroman-2,4-diones on cancer and non-cancer cell growth and death / A. Jashari, F.Imeri, L.Ballazhi, A. Shabani, B. Mikhova, G. Drager, E. Popovski, A. Huwiler // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014 – Vol. 22 – P. 2655 – 2661.

52. M^{2+} and Ln^{3+} -catalyzed synthesis of a [1,2,4]triazine core via intramolecular C–H/N–H functionalization and C–N bond formation (M = Mn, Zn, Cd; Ln = Dy, Tb) / W. B. Chen, Z.-X. Li, X.-W. Yu, M. Yang, Y.-X. Qiu, W. Dong // New J. Chem. – 2015 – Vol. 39 – P. 1222 – 1227.

53. An Energetic (Nitro-NNO-azoxy)triazolo-1,2,4-triazine / O. V. Anikin, N. E. Leonov, M. S. Klenov, A. M. Churakov, A. A. Voronin, A. A. Guskov, N. V.
Muravyev, Y. A. Strelenko, I. V. Fedyanin, V. A. Tartakovsky // Eur. J. Org. Chem. – 2019 – P 4189 – 4195.

54. Antiviral Properties, Metabolism, and Pharmacokinet- ics of a Novel Azolo-1,2,4-Triazine-Derived Inhibitor of Influenza A and B Virus Replication. Antimicrobial / I. Karpenko, S. Deev, O. Kiselev, V. Charushin, V. Rusinov, E. Ulomsky, E. Deeva, D. Yanvarev, A. Ivanov, O. Smirnova, S. Kochetkov, O. Chupakhin, M. Kukhanova // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010 – Vol. 54 – P. 2017 – 2022.

55. Научные основы создания противовирусных и антибактериальных препаратов. / О. Н. Чупахин, В. Н., Чарушин В. Л. Русинов // Вестник Российской академии наук. – 2016 – Т. 86. – С. 546 – 552.

56. The redox transformations and nucleophilic replacements as possible metabolic reactions of the drug "Triazaverin". The chemical modeling of the metabolic processes. / N. P. Medvedeva, I. S. Sapozhnikova, V. L. Rusinov, E. N. Ulomskii // Chimica Techno Acta – 2015 – No. 3 – P. 234 – 246.

57. Триазавирин-противовирусный препарат нового поколения. / Г. А. Артемьев и др. - Екатеринбург, 2016. – 149 – с.

58. Алкилирование 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин(4Н)-7-она и взаимодействие продуктов с N-нуклеофилами. / О. Н. Чупахин, В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский, Н. Р. Медведева, И. М. Сапожникова // Бутлеровские сообщения. – 2012 – Т. 31. – С. 43 – 50.

59. // Nitroazines. 7. Alkylation of 6-nitro-7-oxo-4,7- dihydroazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and identification of the products. / V. L. Rusinov, E. N. Ulomskii, O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov, A. I. Chernyshev, G. G. Aleksandrov // Chem. Het. Comp. – 1987 – Vol. 23 – P. 1236 – 1243.

60. Synthesis and antiviral activity of nucleoside analogs based on 1,2,4-triazolo[3,2-c][1,2,4]triazin-7-ones. / V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, S. L. Deev, T. S. Shestakova , E. N. Ulomskii, L. I. Rusinova, O. I. Kiselev, E. G. Deeva // Russ. Chem. Bull. – 2010. – Vol. 59. – P. 136 – 143.

61. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитротриазолотриазинах как модель потенциального взаимодействия с цистеинсодержащими белками / В. Л. Русинов, И. М. Сапожникова, Е. Н. Уломский, Н. Р. Медведева, В. В. Егоров, О. И. Киселев, Э. Г. Деева, А. В. Васин, О. Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51 – No 3 – C. 275 – 280

62. First Example of C–H Functionalisation in the 6-Nitroazolo[5,1-c]triazine Series. / E. B. Gorbunov, E. N. Ulomskya, E.K. Voinkov, R. A Drokinb, D. N. Lyapustin, G. L. Rusinova, V. L. Rusinova, V. N.; Charushina, O. N. Chupakhina // Synthesis – 2018 – Vol. 50 – P. 4889 – 4896.

63. Pyrazole-3(5)-diazonium Salts in the Synthesis of Novel Pyrazolo[5,1c][1,2,4]triazines / Kh. S. Shikhaliev, V. VDidenko, V. A. Voronkova, D. V. Kryl'skii // Изв. AH. Cep. хим. – 2009 – Vol. 58 – P.1008-1014.

64. Corrosion inhibition of mild steel by two new 1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives in 1 M HCl: Experimental and computational study / S. Lahmidi, A. Elyoussfi, A. Dafali, H. Elmsellem, N. K. Sebbar, L. El Ouasif, A. E. Jilalat, B. El Mahi, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahman, B. Hammouti // J. Mater. Environ. Sci. – 2017 – Vol. 8 – P. 225-237.

65. Electrochemical, DFT and MD simulation of newly synthesized triazolotriazepine derivatives as corrosion inhibitors for carbon steel in 1 M HCl / Y. El Bakri, L. Guo, E. M. Essassi // J. Mol. Liq. – 2019 – Vol. 274 – P. 759-769.

66. Corrosion Inhibition of Mild Steel in Acidic Solutions Using 1, 2, 4-Triazolo [1, 5-a] pyrimidine / I. R. Saad, A. M. Abdel-Gaber, G. O. Younes, B. Nsouli // Russ. J. Appl. Chem. – 2018 – Vol. 91 – No. 2 – P. 245-252.

67. Correlated experimental and theoretical study on inhibition behavior of novel quinoline derivatives for the corrosion of mild steel in hydrochloric acid solution / H. Lgaz, R. Salghi, K. S. Bhat, A. Chaouiki, S. Jodeh // J. Mol. Liq. – 2017 – Vol. 244 – P. 154-168.

68 Corrosion inhibition of copper and a-brass in 1 M HNO₃ solution using new arylpyrimido[5,4-c]quinoline-2,4-dione derivative / A. S. Fouda, M. A. Ismael, R. M. Abo Shahba, L. A. Kamel, A. A. El-Nagggar // Int. J. Electrochem. Sci. – 2017 – Vol. 12 – P. 3361-3384.

69. Some quinoline derivatives: synthesis and comparative study towards corrosion of mild steel in 0.5 H_2SO_4 / A. Elyoussfi, A. Dafali, H. Elmsellem, Y. Bouzian, R. bouhfid, A. Zarrouk, K.Cherrak, E. M. Essassi, A. Aouniti, B. Hammouti // Der Pharma Chemica. – 2016 – Vol. 8 – No. 4 – P. 226-236.

70. Experimental and theoretical studies of 5-((4-phenyl-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-yl)methyl)quinolin-8-ol quinoline derivative as effective corrosion inhibitor for mild steel in 1.0 M HCl / H. About, M. El faydy, Z. Rouifi, F. Benhiba, H. Ramsis, M. Boudalia, H. Zarrok, H. Oudda, R. Touir, M. El M'Rabet, I. Warad, A. Guenbour, B. Lakhrissi // J. Mater. Environ. Sci. – 2018 – Vol. 9 – No. 1 – P. 345-357.

71. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles T. / Furugohri, K. Isobe, Y. Honda, C. Kamisato-Matsumoto, N. Sugiyama, T. Nagahara, Y. Morishima, T. J. Shibano // Thromb. Haemostasis – 2008 - Vol. 6 - P. 1542-1549.

72. Creating Novel Activated Factor XI Inhibitors through Fragment Based Lead Generation and Structure Aided Drug Design. / O. Fjellström, S. Akkaya, H. G. Beisel, P. O. Eriksson, K. Erixon, D. Gustafsson, U. Jurva, D. Kang, D. Karis, W. Knecht, V. Nerme, I. Nilsson, T. Olsson, A. Redzic, R. Roth, J. Sandmark, A. Tigerstrom, L. Oster // PLOS One – 2015 – Vol. 10 – P. 1-42.

73. Discovery of Chromen-7-yl Furan-2-Carboxylate as a Potent and Selective Factor XIa Inhibitor / A. J. Obaidullah, R. A. Al-Horani // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2017 – Vol. 15 – P. 40-48.

74. New series of 6-substituted coumarin derivatives as effective factor Xa inhibitors: Synthesis, in vivo antithrombotic evaluation and molecular docking / K.

M. Amin, N. M. A. Gawad, D. E. A. Rahman, M. K. E. Ashry // Bioorg. Chem. – 2014 – Vol. 52 – P. 31-43.

75. Allosteric Partial Inhibition of Monomeric Proteases. Sulfated Coumarins Induce Regulation, not just Inhibition, of Thrombin / S. Verespy III, A. Y. Mehta, D. Afosah, R. A. Al-Horani, U. R. Desai // Sci. Rep. – 2016 – Vol. 6 – No. 1 – P. 1-13.

76. Аннелирование пиридинового цикла к вицинальным метелэтоксикарбонилпиримидинам. / Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, А. И. Сливкин //. Изв. АН, Сер. хим. – 2009 – No. 9 – С. 1934-1937.

77. Региоселективные и региоспецифичные реакции этил орто-(диметиламиновинил)азолоазинилкарбоксилатов с гидразином / В. В. Диденко, И. В. Леденева, А. Ю. Потапов, С. Шихалиев, О. В. Конюшко // Журн. общей химии. – 2010 – Т. 80 – No. 4. – С. 653-656.

78. Первый пример ANRORC перегруппировки пиразоло[5,1с][1.2.4]триазина с участием боковой цепи / В. В. Диденко, И. В. Леденёва, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // Химия гетероцикличеких соединений – 2010.
– № 6. – С. 949-951.

79. Синтез и свойства енаминонов на основе 2-R-7-метил-6-ацетил[1,2,4][1,5-а]пиримидинов / А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, А. Л. Сабынин, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // Вестник ВГУ, серия: Химя, Биология, Фармация – 2010. – № 2 – С. 31-35.

80. Inhibitory action of biodegradable modified vanillin on the corrosion of carbon steel in 1M HCl / N. A Negm, M. F. Zaki, M. M. Said, S. M. Morsy // Corros. Sci. – 2011 – Vol. 53 – No. 12 – P. 4233–4240.

81. Organic sulphur-containing compounds as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media: correlation between inhibition efficiency and chemical structure / M. Özcan, I. Dehri, M. Erbil // App. Surf. Sci. – 2004 – Vol. 236 – P. 155-164.

82. Тризна Е. Ю. Практикум по генетическим основам устойчивости к антибактериальным препаратам. Учебно-методическое пособие / Е.Ю. Тризна, Д.Р. Яруллина, А.Р. Каюмов – Казань: Казань, КФУ, 2020 - 42 с.

 К. М. Навашин, И. П. Фомин, Справочник по антибиотикам, Медицина, Москва, 1974. – 54 с.

84. Mansfeld F. Tafel slopes and corrosion rates obtained in the pre-Tafel region of polarisation curves. / F. Mansfeld // Corros. Sci. -2005 - Vol. 47 - No. 12 - P. 3178–3186.

85. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, Gaussian 16 (Revision B.01), *Gaussian, Inc.: Wallingford* – 2016.

86. R. G. Parr, R. G. Pearson Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity / R. G. Parr, R. G. Pearson // J. Am. Chem. Soc. – 1983 – Vol. 105 – No. 26 – P. 7512–7516.