

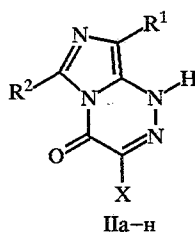
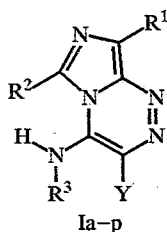
М. А. Безматерных, В. С. Мокрушин, Т. А. Пospelова,
О. С. Ельцов

**СИНТЕЗ 6,8-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗО[5,1-с]-[1,2,4]ТРИАЗИНОВ
И 1,4-ДИГИДРОИМИДАЗО[5,1-с]-[1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОНОВ**

Изучены реакции циклизации имидазолгидразонов, синтезированных из 5-диазоимидазолов и производных циануксусной кислоты, до 4-аминоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазинов и имидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-онов. Установлено, что электроноакцепторные заместители в положении 4 имидазольного кольца оказывают слабое влияние на процесс циклизации. Напротив, электронодонорные заместители в положениях 4 или 2 этого цикла тормозят, а в некоторых случаях полностью исключают образование бициклических продуктов.

При азосочетании диазоазолов с производными циануксусного, малонового и ацетоуксусного эфиров, а также ацетилацетона образуются гидразоны, которые далее циклизуются, превращаясь в азоло[5,1-с]-[1,2,4]триазины. Реакция циклизации гидразонов хорошо изучена на примере производных пиразола, 1,2,3- и 1,2,4-триазола, результаты обобщены в ряде обзоров [1, 2]. Среди имидазолов она описана для 5-диазоимидазол-4-карбоксамидов и 2-диазоимидазола [3—6].

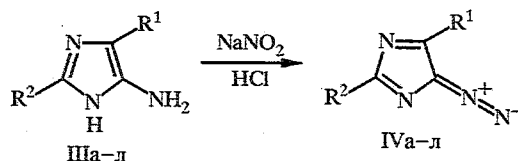
Целью настоящей работы был синтез новых производных 4-амино-3-карбэтоксиимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазина (I) и 3-цианоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4(1H)-она (II), представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Предполагалось также, что при получении указанных соединений циклизацией соответствующих замещенных имидазолгидразонов будут получены данные о влиянии характера заместителей в имидазольном кольце на ход этой реакции.



- Ia—д Y = COOEt, R² = R³ = H, а R¹ = CONH₂, б R¹ = CONHMe, в R¹ = CONHC₆H₄Me-*m*,
г R¹ = NO₂, д R¹ = COOEt; е, ж R¹ = CONH₂, R² = R³ = H, е Y = CONHMe,
ж Y = CONH -пиридил-2; з, и Y = CONH₂, R² = R³ = H, з R¹ = CONHC₆H₄Cl-*p*, и R¹ = CN;
к Y = CONHMe, R¹ = NO₂, R² = R³ = H; л Y = COOEt, R¹ = CONH₂, R² = SH, R³ = H;
м, н Y = CONHMe, R² = H, R³ = COMe, м R¹ = CONH₂, н R¹ = NO₂;
о—р Y = COOEt, R² = R³ = H, о R¹ = COOH, п R¹ = NHCOOMe, р R¹ = NHCOOEt.
IIa—д X = CN, R² = H, а R¹ = CONH₂, б R¹ = CONHMe, в R¹ = CONHC₆H₄Me-*m*,
г R¹ = COOEt, д R¹ = NO₂; е X = CONHC₆H₃(NO₂)₂-*o,p*, R¹ = CONH₂, R² = H;
ж X = CN, R¹ = CONH₂, R² = SH; з, и X = CONH₂, R² = H, з R¹ = CONHMe,
и R¹ = CONHC₆H₄Me-*m*;
к X = R¹ = CONH₂, R² = SH; л—н X = CN, R² = H, л R¹ = COOH, м R¹ = NHCOOMe,
н R¹ = NHCOOEt

Для выполнения поставленной задачи по описанным ранее методикам [6—12] исходя из аминокимидазолов (IIIa—и) были синтезированы известные замещенные 5-дiazоимидазола (IVa—н) (схема 1). Кроме того, были получены новые 5-diazo-4-N-(*n*-хлорфенил)карбоксамид (IVк) и 4-N-(*m*-толуил)карбоксамид (IVл) diaзотированием не известных ранее соответствующих аминокимидазолов (IIIк, л) — продуктов восстановления 5-нитроимидазол-4-арилкарбоксамидов (Va, б) хлористым оловом.

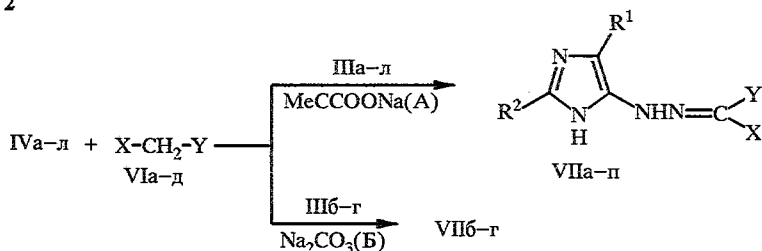
Схема 1



IIIa—г, IVa—г R¹ = CONH₂, а R² = H, б R² = SH, в R² = SMe, г R² = SCH₂COOH; IIIд—л, IVд—л R² = H, д R¹ = CONHMe, е R¹ = CN, ж R¹ = NO₂, з R¹ = COOEt, и R¹ = CON₃, к R¹ = CONHC₆H₄Cl-*p*, л R¹ = CONHC₆H₄Me-*m*

Реакция азосочетания соединений IVa—л с производными циануксусной и малоновой кислот VIa—д проведена нами в описанных ранее условиях в присутствии ацетата натрия (метод А) [3]. При наличии в положении 2 исходных diaзоимидазолов серосодержащих заместителей (соединения IVб—г) выходы соответствующих гидразонов VIIб—г были существенно ниже, чем аналогичных продуктов в случае других diaзопроизводных IV. Их удалось повысить при использовании в реакции соды (метод Б) вместо ацетата натрия (схема 2).

Схема 2

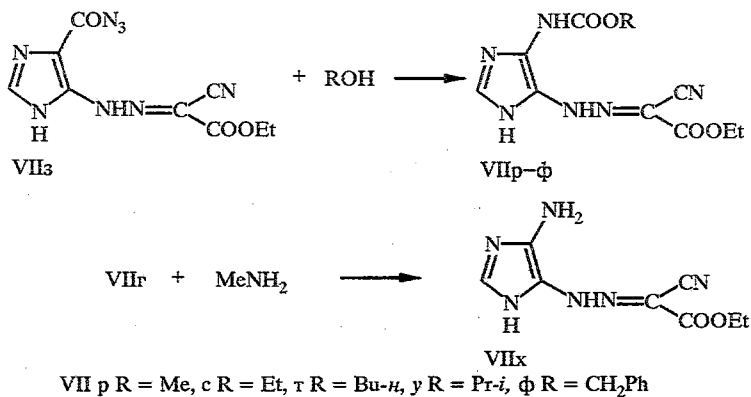


VIa, VIIa—к X = CN, Y = COOEt, а—г R¹ = CONH₂, а R² = H, б R² = SH, в R² = SMe, г R² = SCH₂COOH, д—к R² = H, д R¹ = CONHMe, е R¹ = NO₂, ж R¹ = COOEt, з R¹ = CON₃, и R¹ = CONHC₆H₄Me-*m*, к R¹ = CONHC₆H₄Cl-*p*; VIб, VIIл, м X = CN, Y = CONHMe, R² = H, л R¹ = CONH₂, м R¹ = NO₂; VIв, VIIн X = CN, Y = CONH-пиридил-2, R¹ = CONH₂, R² = H, VIг, VIIо X = CONHC₆H₃(NO₂)₂-*o, m*, Y = COOEt, R¹ = CONH₂, R² = H; VIд, VIIп X = CN, Y = CONH₂, R¹ = CN, R² = H

Для выяснения влияния электронодонорных заместителей в имидазольном цикле на циклизацию имидазолилгидразонов VII был предпринят синтез имидазолилуретанов (VIIр—ф) и 4-аминоимидазолилгидразона (VIIх) (схема 3).

Первые были получены кипячением соединения VIIз в метиловом, этиловом, бутиловом, изопропиловом или бензиловом спирте. Нагревание бутилуретана VIIг с метиламином привело к этил(4-аминоимидазол-5-илгидразонил)цианоацетату VIIх, а не соответствующему уреидопроизводному. Полученные имидазолилгидразоны VIIa—х идентифицированы с помощью ИК спектров и данных ПМР (табл. 1).

При проведении циклизации гидразонов VIIa, б, д, ж, и—л, н в условиях получения имидазотриазина Ia [2], а именно в смеси (1 : 1) уксусной кислоты и этанола или в бутаноле, были получены целевые производные 4-аминоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазина Ia—в, д—з, л. В ИК спектрах этих



соединений, в отличие от исходных гидразонов, отсутствует полоса валентных колебаний нитрильной группы и наблюдаются полосы, характерные для аминогруппы (табл. 1). В уксусном ангидриде из имидазолилгидразонов VIIл, м получены ацетамидоимидазотриазины Iм,н.

В 1% спиртовом KOH, аналогично синтезу соединения IIа [3], из соединений VIIа,б,д—ж,и получены имидазотриазиноны IIа—е. На примере циклизации гидразонов VIIб,д,и найдено, что их более длительное нагревание в этих условиях приводит к омылению нитрильной группы и выделению 3-карбамоилимидазотриазинонов IIк,з,и соответственно. В случае гидразона VIIо, содержащего этоксикарбонильную и N-(2,4-динитрофенил)амидную группировки, при циклизации в условиях основного катализа образуется 3-N-(2,4-динитрофенил)карбоксамидоимидазотриазин-4-он IIе, а не 3-карбэтоксиимидазотриазинон IIа. В условиях кислого катализа не наблюдалось циклизации соединения VIIо. Кипячение соединения VIIз в концентрированной уксусной кислоте и в 1% растворе щелочи приводит к образованию продуктов Io и IIл соответственно, причем в обоих случаях карбоксидная группировка гидролизуется до карбоксильной. Строение синтезированных имидазотриазинонов I и II доказано с помощью ИК спектров и ПМР (табл. 1).

Наличие электроакцепторных заместителей в положении 4 имидазольного кольца не оказывает значительного влияния на циклизацию гидразонов в имидазотриазины I и II. Некоторое уменьшение выхода (до 65%) замечено лишь для ариламидов VIIи,к. В случае соединений VIIе,м, содержащих нитрогруппу в имидазольном цикле, даже в жестких условиях (кипячение 6 ч в концентрированной уксусной кислоте), образование N-ацетильных производных не наблюдалось. Соединение In удалось получить при нагревании гидразона VIIм в уксусном ангидриде. Напротив, гидразон VIIп, содержащий в имидазольном кольце нитрильную группу, превращается в 4-аминоимидазотриазин IIн уже при комнатной температуре при перемешивании в спирте в течение 20...30 мин.

В отличие от электроакцепторных заместителей в положениях 2 и 4 имидазольного кольца, электронодонорные оказывают существенное влияние на превращение гидразонов VII в имидазотриазины. Если циклизация соединения VIIб в триазины IIл и IIе во всех изученных условиях протекает с 50% выходом, то превратить гидразоны VIIв—г, содержащие метилгио- и карбоксиметилгиогруппы, в соответствующие имидазотриазины I и II нам не удалось.

Гидразоны VIIр,с циклизуются с образованием имидазотриазинонов IIп,р и IIм,н в уксусной кислоте и спиртовом KOH соответственно, хотя гораздо труднее, чем при наличии электроакцепторных заместителей в положении 4 имидазольного кольца (выходы не превышают 35...40%). Следует отметить, что из бутил-, изопропил- и бензилуретанов VIIт—ф, а также из аминопроизводного VIIх в тех же условиях вообще не удалось получить

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ПМР, δ , м. д. КССВ (J , Гц [*])
	C=O	NH	CN	
Іа	1660, 1720	3380, 3450		9,00 (1H, с, 6-H); 7,90 (2H, уш. с, CONH ₂); 6,35 (2H, с, NH ₂); 4,50 (2H, к, $J = 8,02$, CH ₂); 1,52 (3H, т, $J = 8,02$, CH ₃)
Іб	1650, 1720	3350		8,90 (1H, с, 6-H); 6,80 (2H, с, NH ₂); 4,35 (2H, к, $J = 8,05$, CH ₂); 1,52 (3H, т, $J = 8,05$, CH ₃); 3,89 (3H, д, NHCH ₃)
Ів	1650, 1725	3285, 3320		9,85 (1H, уш. с, CONH); 8,75 (1H, с, 6-H); 7,59...8,03 (4H, м, C ₆ H ₄); 6,50 (2H, уш. с, NH ₂); 4,10 (2H, к, $J = 8,16$, CH ₂); 2,05 (3H, с, CH ₃); 1,54 (3H, т, $J = 8,16$, CH ₃)
Іг	1725	3270, 3345* ²		8,87 (1H, с, 6-H); 6,8 (2H, уш. с, NH ₂); 4,15 (4H, к, $J = 8,07$, 2CH ₂); 1,52 (6H, т, $J = 8,07$, 2CH ₃)
Ід	1720, 1740	3300		9,0 (1H, с, 6-H); 6,35 (2H, с, NH ₂); 4,5 (4H, 2к, $J = 8,05$, CH ₂); 1,52 (6H, т, $J = 8,05$, CH ₃)
Іе	1650, 1660	3250, 3380		8,78 (1H, с, 6-H); 7,90 (2H, уш. с, CONH ₂); 6,35 (2H, с, NH ₂); 2,89 (3H, д, NHCH ₃)
Іж	1650, 1660, 1720	3245, 3450		10,35 (1H, уш. с, CONH); 8,87 (1H, с, 6-H); 7,60 (2H, уш. с, CONH ₂); 7,10...8,50 (4H, м, C ₅ H ₄ N); 6,45 (2H, с, NH ₂)
Із	1650, 1660	3400		8,85 (1H, с, 6-H); 8,50 (2H, уш. с, CONH ₂); 7,30...8,20 (4H, м, C ₆ H ₄); 6,32 (2H, с, NH ₂)
Іи	1650	3260	2210	8,70 (1H, с, 6-H); 8,50 (2H, уш. с, CONH ₂); 6,40 (2H, с, NH ₂)
Ік	1660	3250, 3360* ²		9,85 (1H, уш. с, CONH); 9,00 (1H, с, 6-H); 6,70 (2H, с, NH ₂); 2,87 (3H, д, NHCH ₃)
Іл	1650, 1720	3300, 3400		8,50 (2H, уш. с, CONH ₂); 6,40 (2H, с, NH ₂); 4,50 (2H, к, $J = 8,3$, CH ₂); 1,59 (3H, т, $J = 8,3$, CH ₃); 1,46 (1H, с, SH)
Ім	1650, 1660, 1720	3300, 3430		9,80 (1H, уш. с, CONH); 8,75 (1H, с, 6-H); 8,50 (2H, уш. с, CONH ₂); 7,90 (1H, с, NHCO); 2,87 (3H, д, NHCH ₃); 1,91 (3H, с, COCH ₃)
Ін	1660, 1710	3320* ²		9,80 (1H, уш. с, CONH); 8,79 (1H, с, 6-H); 7,90 (1H, с, NH); 2,78 (3H, д, NHCH ₃); 1,97 (3H, с, COCH ₃)
Іо	1720, 1730	3370		10,50 (1H, с, COOH); 8,70 (1H, с, 6-H); 8,50 (2H, уш. с, NH ₂); 4,4 (2H, к, $J = 7,8$, CH ₂); 1,33 (3H, т, $J = 7,8$, CH ₃)
Іп	1710, 1720	3340		9,25 (1H, с, NH); 8,79 (1H, с, 6-H); 6,65 (2H, уш. с, NH ₂); 4,45 (2H, к, $J = 8,2$, CH ₂); 3,30 (3H, с, OCH ₃); 1,33 (3H, т, $J = 8,2$, CH ₃)

Ip	1720, 1730	3285, 3400		9,37 (1H, c, NH); 8,83 (1H, c, 6-H); 6,87 (2H, yш. c, NH ₂); 4,54 (2H, κ, J = 8,2, CH ₂); 4,23 (2H, κ, J = 8,4, CH ₂); 1,57 (3H, τ, J = 8,2, CH ₃); 1,24 (3H, c, CH ₃)
Па	1650	3360	2230	8,80 (1H, c, 6-H); 7,85 (2H, yш. c, CONH ₂)
Пб	1640, 1700	3290	2230	9,40 (1H, c, NH); 8,70 (1H, c, 6-H); 2,87 (3H, д, NHCH ₃)
Пв	1650, 1710	3280, 3360	2220	9,80 (1H, yш. c, CONH); 8,70 (1H, c, 6-H); 7,74...8,03 (4H, м, C ₆ H ₄); 2,07 (3H, c, CH ₃)
Пг	1700, 1720	3320	2220	9,50 (1H, c, NH); 8,90 (1H, c, 6-H); 4,35 (2H, κ, J = 7,8, CH ₂); 1,50 (3H, τ, J = 7,8, CH ₃)
Пд	1700	3340	2215* ²	9,78 (1H, c, NH); 8,90 (1H, c, 6-H)
Пе	1650, 1710	3280, 3450		9,80 (1H, yш. c, CONH); 8,90 (1H, c, 6-H); 8,50 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,20...8,00 (3H, м, C ₆ H ₃)
Пж	1650, 1710	3400	2220	9,97 (1H, c, NH); 8,90 (1H, c, 6-H); 7,89 (2H, yш. c, CONH ₂)
Пз	1650, 1660	3300, 3420		9,25 (1H, c, NH); 9,15 (1H, yш. c, CONH); 8,79 (1H, c, 6-H); 6,65 (2H, yш. c, CONH ₂); 2,76 (3H, д, NHCH ₃)
Пи	1640, 1650	3380, 3460		9,80 (1H, yш. c, CONH); 8,70 (1H, c, 6-H); 7,74...8,03 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,89 (2H, yш. c, CONH ₂); 2,07 (3H, c, CH ₃)
Пк	1650, 1655	3340		9,60 (1H, c, NH); 7,89 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,45 (2H, yш. c, CONH ₂)
Пл	1650, 1720, 1725	3400		10,34 (1H, c, COOH); 9,70 (1H, c, NH); 8,70 (1H, c, 6-H); 6,92 (2H, yш. c, CONH ₂)
Пм	1700, 1720	3450	2220	9,25 (1H, c, NH); 9,00 (1H, c, NH); 8,94 (1H, c, 6-H); 3,30 (3H, c, OCH ₃)
Пн	1700, 1725	3290	2225	9,37 (1H, c, NH); 8,83 (1H, c, 6-H); 4,29 (2H, κ, J = 8,4, CH ₂); 1,28 (3H, c, J = 8,4, CH ₃)
VIa	1660, 1720	3330, 3400	2220	9,00 (1H, c, 2-H); 8,50 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,90 (1H, c, NH); 4,5 (2H, κ, J = 8,0, CH ₂); 1,52 (3H, τ, J = 8,0, CH ₃)
VIIб	1650, 1720	3300	2220* ³	8,50 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,76 (1H, c, NH); 4,50 (2H, κ, J = 8,0, CH ₂); 1,52 (3H, τ, J = 8,0, CH ₃); 1,41 (1H, c, SH)
VIIв	1650, 1720	3300, 3450	2220	8,75 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,78 (1H, c, NH); 4,5 (2H, κ, J = 8,1, CH ₂); 1,52 (3H, c, 2-SCH ₃); 1,32 (3H, τ, J = 8,1, CH ₃)
VIIг	1650, 1720, 1730	3270, 3370	2230	10,60 (1H, c, COOH); 8,75 (2H, yш. c, CONH ₂); 7,70 (1H, c, NH); 4,50 (2H, κ, J = 8,4, CH ₂); 3,87 (2H, c, SCH ₂); 1,52 (3H, τ, J = 8,4, CH ₃)
VIIд	1650, 1720	3330, 3400	2220	10,75 (1H, yш. c, CONH); 8,90 (1H, c, 2-H); 7,80 (1H, c, NH); 4,35 (2H, κ, J = 8,0, CH ₂); 2,75 (3H, д, NHCH ₃); 1,52 (3H, τ, J = 8,0, CH ₃)
VIIе	1720	3265, 3320	2220* ²	8,75 (1H, c, 2-H); 8,10 (1H, c, NH); 4,25 (2H, κ, J = 8,1, CH ₂); 1,35 (3H, τ, J = 8,0, CH ₃)
VIIж	1720, 1725	3330, 3400	2220	9,00 (1H, c, 2-H); 7,90 (1H, c, NH); 4,50 (4H, 2κ, J = 8,0, 2CH ₂); 1,52 (6H, 2τ, J = 8,0, 2CH ₃)
VIIз	1670, 1720	3280, 3370	2220* ⁴	8,70 (1H, c, 2-H); 7,90 (1H, c, NH); 4,30 (2H, κ, J = 8,1, CH ₂); 1,52 (3H, τ, J = 8,1, CH ₃)

1	2	3	4	5
VИи	1650, 1670, 1730	3270, 3460	2220	9,80 (1H, уш. с, CONH); 8,70 (1H, с, 2-H); 7,59...8,03 (4H, м, C ₆ H ₄); 4,10 (2H, к, J = 8,0, CH ₂); 2,07 (3H, с, CH ₃); 1,35 (3H, т, J = 8,0, CH ₃)
VИк	1730	3300	2220, 2230	9,00 (1H, с, 2-H); 7,90 (1H, с, NH); 6,87...7,67 (4H, м, C ₆ H ₄); 4,08 (2H, к, J = 8,1, CH ₂); 1,40 (3H, т, J = 8,1, CH ₃)
VИл	1650, 1660	3290, 3450	2210	9,80 (1H, уш. с, CONH); 8,75 (1H, с, 2-H); 7,60 (2H, уш. с, CONH ₂); 2,70 (3H, д, NHCH ₃)
VИм	1670	3280, 3350	2215* ²	9,80 (1H, уш. с, CONH); 9,00 (1H, с, 2-H); 7,90 (1H, с, NH); 2,87 (3H, д, NHCH ₃)
VИн	1650, 1660	3290, 3350	2215	10,35 (1H, уш. с, CONH); 8,80 (1H, с, 2-H); 7,60 (2H, уш. с, CONH ₂); 7,10...8,50 (4H, м, C ₅ H ₄ N)
VИо	1660, 1720	3285, 3450*		9,80 (1H, уш. с, CONH); 8,90 (1H, с, 2-H); 8,50 (2H, уш. с, CONH ₂); 7,20...8,00 (3H, м, C ₆ H ₃); 4,30 (2H, к, J = 8,1, CH ₂); 1,57 (3H, т, J = 8,1, CH ₃)
VИп	1650	3260, 3350	2220, 2230	8,70 (1H, с, 2-H); 8,50 (2H, уш. с, CONH ₂)
VИр	1720, 1725	3270, 3450	2215	9,40 (1H, с, NH); 8,79 (1H, с, 2-H); 7,76 (1H, с, NH); 4,30 (2H, к, J = 8,0, CH ₂); 3,34 (3H, с, OCH ₃); 1,57 (3H, т, J = 8,0, CH ₃)
VИс	1720, 1730	3285, 3380	2220	9,75 (1H, с, NH); 8,90 (1H, с, 2-H); 7,60 (1H, с, NH); 4,50 (2H, к, J = 8,15, CH ₂); 4,25 (2H, к, J = 8,0, OCH ₂); 1,57 (3H, т, J = 8,15, CH ₃); 1,28 (3H, т, J = 8,0, CH ₃)
VИт	1670, 1725	3330	2215	12,35 (1H, уш. с, NH); 9,27 (1H, с, 2-H); 7,33 (1H, с, NH); 4,40 (2H, к, J = 8,2, CH ₂); 4,13 (2H, т, OCH ₂); 1,47 (3H, т, J = 8,2, CH ₃); 1,30...1,90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 0,92 (3H, уш. т, CH ₃)
VИу	1690, 1720	3270, 3370	2220	10,25 (1H, уш. с, NH); 9,05 (1H, с, 2-H); 8,20 (1H, с, NH); 4,91 (1H, септ, CH); 4,40 (2H, к, J = 7,8, CH ₂); 1,50 (3H, т, J = 7,8, CH ₃); 1,25 (6H, д, CH ₃)
VИф	1680, 1720	3270, 3370	2220	9,40 (1H, с, NH); 8,76 (1H, с, 2-H); 7,80...7,50 (5H, м, C ₆ H ₅); 4,27 (2H, к, J = 8,1, CH ₂); 3,90 (2H, с, CH ₂); 1,67 (3H, т, J = 8,0, CH ₃)

* Из-за сильного уширения сигнала протона группы NH в соединениях Ib, e, z, Pa—в, e, ж, и, н, VIIa, ж, и, л—х его химические сдвиги определить не удастся. Соединения Пж, к находятся в тионной форме, поэтому в спектре отсутствует сигнал группы SH.

² В спектре наблюдаются полосы колебаний группы NO₂: 1340, 1540(лз), 1380, 1580(лр); 1380, 1580 (лн); 1360, 1540 (лц); 1375, 1570(VИлз); 1340, 1350, 1570, 1580(VИлн) см⁻¹.

³ В спектре имеется также полоса колебаний группы SH при 2540(сл) см⁻¹.

⁴ Спектр содержит также полосу колебаний группы N₃ при 2155 см⁻¹.

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	R _f элемент	Выход, %
		C	H	N	S(Cl)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ia	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₃	43,5 43,2	3,9 4,0	33,85 33,6		280	0,46 а	85
Iб	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₃	45,7 45,45	4,65 4,55	32,1 31,8		306	0,45 в	75
Iв	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃	56,8 56,5	4,85 4,7	24,9 24,7		268	0,56 а	70
Iг	C ₈ H ₈ N ₆ O ₄	38,5 38,1	3,0 3,2	33,6 33,3		240	0,65 а	82
Iд	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₄	47,6 47,3	4,6 4,7	25,4 25,1		276	0,78 а	80
Iе	C ₈ H ₈ N ₇ O ₂	43,6 43,5	3,6 3,6	35,7 35,5		261	0,39 а	80
Iж	C ₁₂ H ₁₀ N ₈ O ₂	55,35 55,2	4,2 4,3	25,9 25,8		295	0,63 а	80...86
Iз	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₇ O ₂	47,35 47,05	3,3 3,0	29,75 29,55	(10,85) (10,7)	283	0,45 а	65
Iи	C ₇ H ₅ N ₇ O	41,4 41,4	2,5 2,5	48,4 48,3		290	0,66 б	67
Iк	C ₇ H ₇ N ₇ O ₃	36,0 35,5	3,05 2,95	41,3 41,35		269	0,44 а	78
Iл	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₃ S	38,7 38,3	3,7 3,55	30,0 29,8		188	0,43 б	36
Iм	C ₁₀ H ₁₁ N ₇ O ₃	43,8 43,4	3,6 4,0	35,5 35,7		273	0,65 а	86
Iн	C ₉ H ₉ N ₇ O ₄	38,9 38,7	3,5 3,2	35,5 35,7		230	0,46 а	85
Iо	C ₉ H ₉ N ₅ O ₄	43,0 43,2	3,6 3,4	27,9 28,2		176	0,43 б	45
Iп	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄	43,5 42,9	4,1 4,3	30,5 30,0		187	0,65 а	50
Iр	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₄	45,05 44,9	4,45 4,8	28,9 28,7		174	0,63 а	48
Iа	C ₇ H ₄ N ₆ O ₂	43,2 43,0	3,4 3,6	28,0 27,9		302	0,34 в	65
Iб	C ₈ H ₆ N ₆ O ₂	44,5 44,0	2,9 2,7	39,0 38,5		272	0,28 в	60
Iв	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₂	56,8 57,1	3,6 3,4	29,0 28,6		283	0,47 в	54
Iг	C ₉ H ₇ N ₅ O ₃	46,9 46,3	3,0 3,0	30,3 30,0		260	0,35 в	68
Iд	C ₆ H ₂ N ₆ O ₃	34,7 34,95	0,9 1,0	40,5 40,8		238	0,6 а	70
Iе	C ₁₃ H ₈ N ₈ O ₇	40,2 40,2	2,2 2,1	30,1 29,8		> 300	0,47 а	53
Iж	C ₇ H ₄ N ₆ O ₂ S	36,0 35,6	1,95 1,7	35,2 35,6	13,55 14,0	189	0,45 б	35
Iз	C ₈ H ₈ N ₆ O ₃	40,9 40,7	3,45 3,4	35,85 35,6		276	0,48 а	80
Iи	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₃	54,05 53,85	4,1 3,85	27,2 26,9		287	0,35 в	83

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IIк	C ₇ H ₆ N ₆ O ₃ S	<u>33.5</u>	<u>2.7</u>	<u>33.4</u>	<u>12.65</u>	290	0,45	50
		33,1	2,4	33,1	12,6		б	
IIл	C ₇ H ₃ N ₅ O ₃	<u>40.65</u>	<u>1.65</u>	<u>34.4</u>		208	0,37	45
		41,0	1,5	34,15			б	
IIм	C ₈ H ₆ N ₆ O ₃	<u>41.2</u>	<u>2.5</u>	<u>36.05</u>		186	0,54	45
		41,0	2,6	35,9			б	
IIн	C ₉ H ₈ N ₆ O ₃	<u>44.0</u>	<u>3.2</u>	<u>34.0</u>		189	0,52	40
		43,5	3,3	33,9			б	
VIIа	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₃	<u>43.5</u>	<u>4.0</u>	<u>33.85</u>		245	0,34	85...90
		43,2	4,0	33,6			а	
VIIб	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₃ S	<u>38.7</u>	<u>3.7</u>	<u>29.9</u>	<u>11.4</u>	179	0,56	65
		38,3	3,55	29,8	11,4		в	
VIIв	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₃ S	<u>41.0</u>	<u>4.0</u>	<u>25.0</u>	<u>11.45</u>	172	0,45	40
		40,5	4,05	24,8	11,4		в	
VIIг	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ O ₅ S	<u>39.3</u>	<u>3.5</u>	<u>25.0</u>	<u>23.6</u>	159	0,75	35
		38,8	3,5	24,7	23,5		в	
VIIд	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₃	<u>45.6</u>	<u>4.6</u>	<u>32.0</u>		278	0,58	85...90
		45,45	4,55	31,8			в	
VIIе	C ₈ H ₈ N ₆ O ₄	<u>38.1</u>	<u>3.2</u>	<u>33.3</u>		267	0,54	83
		38,7	3,45	33,65			в	
VIIж	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₄	<u>47.5</u>	<u>4.66</u>	<u>32.0</u>		240	0,56	85...90
		47,3	4,7	31,8			а	
VIIз	C ₉ H ₈ N ₈ O ₃	<u>39.6</u>	<u>3.1</u>	<u>42.74</u>		148	0,39	65
		39,1	2,9	42,4			а	
VIIи	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃	<u>56.85</u>	<u>4.85</u>	<u>24.8</u>		238	0,4	63...67
		56,5	4,7	24,7			а	
VIIк	C ₁₅ H ₁₃ N ₆ O ₃ Cl	<u>50.45</u>	<u>3.4</u>	<u>23.8</u>	<u>(10.1)</u>	248	0,45	86
		49,9	3,6	23,3	(9,8)		в	
VIIл	C ₈ H ₉ N ₇ O ₂	<u>40.95</u>	<u>4.1</u>	<u>42.1</u>		234	0,34	80...85
		40,85	3,9	41,7			а	
VIIм	C ₇ H ₇ N ₇ O ₃	<u>35.7</u>	<u>3.0</u>	<u>41.5</u>		254	0,43	84...87
		35,4	2,9	41,35			а	
VIIн	C ₁₂ H ₁₀ N ₈ O ₂	<u>55.2</u>	<u>4.4</u>	<u>25.9</u>		217	0,27	76
		55,2	4,3	25,8			в	
VIIо	C ₁₅ H ₁₄ N ₈ O ₈	<u>41.8</u>	<u>3.5</u>	<u>26.0</u>		213	0,54	56
		41,5	3,2	25,8			а	
VIIп	C ₇ H ₅ N ₇ O	<u>41.45</u>	<u>2.5</u>	<u>48.35</u>		192	0,37	88
		41,4	2,5	48,3			в	
VIIр	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄	<u>42.8</u>	<u>4.2</u>	<u>30.55</u>		256	0,65	75
		42,8	4,3	30,0			а	
VIIс	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₄	<u>45.2</u>	<u>4.8</u>	<u>28.7</u>		240	0,34	68
		44,9	4,8	28,6			а	
VIIг	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₄	<u>48.6</u>	<u>5.6</u>	<u>26.5</u>		174	0,54	56
		48,4	5,6	26,1			в	
VIIу	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>46.8</u>	<u>2.05</u>	<u>27.5</u>		168	0,72	50
		46,75	1,95	27,3			в	
VIIф	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>54.0</u>	<u>4.5</u>	<u>23.9</u>		189	0,57	48
		53,8	4,5	23,6			в	
VIIх	C ₈ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>43.7</u>	<u>4.5</u>	<u>37.9</u>		110	0,43	30
		43,2	4,5	37,8			(разл.) а	

соответствующие имидазотриазины I и II. Использование более жестких условий циклизации (нагревание имидазолгидразонов VIIг—х в концентрированной серной кислоте или концентрированном растворе щелочи) не увенчались успехом из-за глубокой деструкции указанных соединений.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что электроноакцепторные заместители в положении 4 имидазольного кольца не оказывают существенного влияния на реакции циклизации имидазоллигидразонов VIIб, д—п в имидазотриазины и имидазотриазиноны; электронодонорные заместители в положениях 4 или 2 цикла, напротив, затрудняют, а в некоторых случаях полностью исключают образование бициклических продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Spexord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ПМР получены на приборе Bruker WP-80 (80 МГц), растворитель ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil UF-254, элюенты хлороформ—этанол, 3 : 1 (а), этилацетат (б), хлороформ—этанол, 2 : 1 (в). Диазоимидазолкарбоксамид IVа синтезирован по методике статьи [7], 2-тиопроизводные диазоимидазолкарбоксамиды IVб—г — как описано в патенте [8], диазоимидазолы IIIд—л — по известным методикам [9—13].

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2, ИК спектры и данные ПМР — в табл. 1.

5-Нитроимидазол-4-N-(*n*-хлорфенил)карбоксамид (Va). К раствору 5 г (3,2 ммоль) 5-нитроимидазол-4-карбоновой кислоты в 50 мл сухого бензола добавляют 3,32 г (0,016 моль) PCl_5 . Полученную смесь кипятят 1 ч на водяной бане, охлаждают до комнатной температуры и добавляют к ней 4,47 г (0,035 моль) *n*-хлоранилина, кипятят 2,5 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат и дважды перекристаллизовывают из 60% спирта. Выход 65%. $T_{пл}$ 288 °С. ИК спектр: 1650 (C=O), 1360, 1540 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР: 9,4 (1H, с, NH); 8,75 (1H, с, 2-H); 7,2...7,4 м. д. (4H, д, д, C_6H_4). Найдено, %: C 45,3; H 2,8; N 21,4; Cl 13,6. $C_{10}H_7N_4O_3Cl$. Вычислено, %: C 45,0; H 2,6; N 21,0; Cl 13,3.

5-Нитроимидазол-4-N-(*m*-толил)карбоксамид (Vб) получают аналогично соединению Va из 5-нитроимидазол-4-карбоновой кислоты и *m*-толуидина. Выход 65%. $T_{пл}$ 240 °С (из спирта). ИК спектр: 1660 (C=O), 1360, 1540 (NO_2) cm^{-1} . Спектр ПМР: 9,43 (1H, с, NH); 8,95 (1H, с, 2-H); 7,2...7,4 (4H, м, C_6H_4); 2,05 м. д. (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 53,5; H 4,2; N 23,0. $C_{11}H_{10}N_4O_3$. Вычислено, %: C 53,7; H 4,1; N 22,8.

Гидрохлорид 5-аминоимидазол-4-N-(*n*-хлорфенил)карбоксамиды (IIIк • HCl). Добавляют 5 г (0,018 моль) соединения Va порциями при 0...5 °С в течение 5 ч в раствор 21,17 г (0,094 моль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 100 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь выдерживают при комнатной температуре 12 ч. Далее осадок отфильтровывают, растворяют в 200 мл воды и в раствор пропускают сероводород до полного осаждения сульфида олова, который затем отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток продукта IIIк • HCl кристаллизуют из спирта. Выход 50%. $T_{пл}$ 296 °С. ИК спектр: 1650 (C=O), 3270, 3330 cm^{-1} (NH, NH_2). Спектр ПМР: 9,4 (1H, с, NH); 8,75 (1H, с, 2-H); 7,26...7,45 (4H, д, д, C_6H_4); 6,5 м. д. (2H, уш. с, NH_2). Найдено, %: C 44,2; H 3,8; N 20,75; Cl 25,8. $C_{10}H_9N_4OCl \cdot HCl$. Вычислено, %: C 44,0; H 3,7; N 20,5; Cl 26,0.

Гидрохлорид 5-аминоимидазол-4-N-(*m*-толил)карбоксамиды (IIIл • HCl) получают аналогично гидрохлориду IIIк • HCl из соединения Vб. Выход 50%. $T_{пл}$ 276 °С. ИК спектр: 1660 (C=O), 3270, 3350 cm^{-1} (NH, NH_2). Спектр ПМР: 9,4 (1H, с, NH); 8,95 (1H, с, 2-H); 7,26...7,45 (4H, м, C_6H_4); 6,68 м. д. (2H, уш. с, NH_2). Найдено, %: C 52,6; H 5,35; N 22,4. $C_{11}H_{12}N_4O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 52,3; H 5,15; N 22,2.

5-Диазоимидазол-4-N-(*n*-хлорфенил)карбоксамид (IVк). Раствор 2,2 г (0,011 моль) соединения IIIк • HCl в 20 мл 1 н. HCl порциями в течение 1,5 ч добавляют к охлажденному до 0...2 °С раствору 0,73 г (0,011 моль) $NaNO_2$ в 25 мл воды. Выпавший осадок диазоимидазола IVк отфильтровывают, фильтрат экстрагируют хлороформом (3 × 30 мл) и упаривают в вакууме, получая дополнительное количество соединения IVк. Выход 70%. $T_{пл}$ 103 °С (разл. со взрывом). ИК спектр: 1650 (C=O), 2160 cm^{-1} (N_2). Найдено, %: C 48,7; H 2,5; N 28,7; Cl 14,7. $C_{10}H_6N_5OCl$. Вычислено, %: C 48,5; H 2,4; N 28,3; Cl 14,3.

5-Диазоимидазол-4-N-(*m*-толил)карбоксамид (IVл). Продукт IVл получают аналогично соединению IVк из соединения IIIл • HCl. Выход 67%. $T_{пл}$ 117 °С (разл. со взрывом). ИК спектр: 1660 (C=O), 2170 cm^{-1} (N_2). Найдено, %: C 58,5; H 4,0; N 30,7. $C_{11}H_9N_5O$. Вычислено, %: C 58,15; H 4,0; N 30,8.

Этиловые эфиры замещенных 2-(имидазол-5-илгидразо)циануксусных кислот (VIIa—к). Замещенные амиды 2-(имидазол-5-илгидразо)циануксусных кислот (VIIл—н,п). Этиловый эфир 2-(имидазол-5-илгидразо)малоновой кислоты (VIIo). А. К раствору 5 ммоль 5-диазоимидазола IVa—л в 75 мл ацетона при перемешивании в течение 30 мин добавляют 7,5 ммоль производного циануксусной или малоновой кислоты VIa—д и 3 ммоль ацетата натрия. Перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч, осадок продукта VIIa—п отфильтровывают, промывают 10 мл спирта, кристаллизуют из этанола. Полученный известный этиловый эфир 2-(4-карбоксамидоимидазол-5-илгидразо)циануксусной кислоты (VIIa) идентичен образцам, синтезированным по методикам статей [3, 4] ($T_{пл}$, ИК спектр, данные ПМР).

Б. К раствору 3,5 ммоль 5-диазоимидазола IVб—г в 35 мл ацетона последовательно добавляют 4,2 ммоль циануксусного эфира VIa и карбонат натрия до pH 6,5...7,0. Реакционную массу перемешивают 2 ч, осадок продукта VIIб—г отфильтровывают, кристаллизуют из 60% водного спирта.

Этиловый эфир 2-(4-метоксикарбониламидазоимидазол-5-илгидразо)циануксусной кислоты (VIIр). Раствор 0,7 г (2,5 ммоль) гидразона VIIз в 20 мл метанола кипятят 1,5 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 50% водного спирта. Аналогично из гидразона VIIз и этилового, бутилового, изопропилового или бензилового спирта получают уретаны VIIс—ф соответственно.

Этиловый эфир 2-(4-аминоимидазол-5-илгидразо)циануксусной кислоты (VIIх). Раствор 5 г (0,023 моль) гидразона VIIг в 35 мл 30% водного метиламина перемешивают 2 ч при 30...35 °С. Далее реакционную смесь охлаждают до 0...2 °С, выпавший осадок отфильтровывают, сушат, кристаллизуют из спирта и хранят в темном прохладном месте.

4-Аминоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазины (Ia—в, д—з, л). А. К 10 мл 50% раствора уксусной кислоты в этаноле добавляют 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIa, б, д—ж, и—л, н, кипятят 40 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат, кристаллизуют из 70% водного спирта. Полученный известный 4-амино-3-карбэтоксимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин (Ia) идентичен образцу, синтезированному по методике статьи [3] ($T_{пл}$, ИК спектр и данные ПМР).

Б. К 25 мл бутанола добавляют 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIa, б, д, ж, и—л, н. Реакционную массу кипятят 0,5 ч, бутанол отгоняют наполовину, остаток охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом, сушат, перекристаллизовывают (см. А).

4-Амино-8-нитроимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазины (Iг, к). Кипятят 6 ч 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIe, м в 10 мл конц. уксусной кислоты, реакционную массу упаривают досуха, остаток растирают с водой, отфильтровывают, кристаллизуют из спирта.

3-Карбамоил-4-амино-8-цианоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин (Iи). Перемешивают 0,3 г (1,6 ммоль) имидазолилгидразона VIIп в 10...15 мл этанола при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством эфира.

3-Карбэтокси-4-ацетидамидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазины (Iм, н). Кипятят 1,5 ч 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIл, м в 10 мл уксусного ангидрида, реакционную массу упаривают досуха, остаток растирают с водой, отфильтровывают, кристаллизуют из спирта.

3-Карбэтокси-4-амино-8-карбоксиимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин (Iо). К 15 мл концентрированной уксусной кислоты добавляют 0,3 г (1,2 ммоль) имидазолилгидразона VIIз, кипятят 1,5 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат.

4-Аминоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазины (Iп, р). Раствор 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIр, с в 15 мл концентрированной уксусной кислоты кипятят в течение недели. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, сушат, кристаллизуют из 70% водного спирта.

1,4-Дигидроимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-оны (IIa—е). К 1% спиртовому раствору КОН добавляют 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIa, б, д, е, з, и, кипятят 1 ч, охлаждают, добавляют 1 н. раствор HCl до pH 6,5 и кипятят 0,5 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 60% водного этанола. Синтезированный 1,4-дигидро-3-цианоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-он (IIa) идентичен образцу, полученному по методике статьи [3] ($T_{пл}$, ИК спектр и данные ПМР).

1,4-Дигидро-3-карбоксамидоимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-оны (IIк, и, з). К 1% спиртовому раствору КОН добавляют 1,2 ммоль имидазолилгидразона VIIб, и, д и кипятят 12 ч. После охлаждения реакционную смесь выдерживают 12 ч при комнатной температуре, далее обрабатывают как описано выше для соединений IIa—е.

3-Цианомидазо-8-карбоксо-1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-он (IIл). К 1% раствору NaOH добавляют 0,3 г (1,2 ммоль) имидазолилгидразона VIIз, кипятят 2 ч и охлаждают.

Далее реакционную смесь обрабатывают как описано для соединений Пз,и,к. Продукт кристаллизуют из 50% водного этанола.

1,4-Дигидроимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-оны (Пм,н). К 1% спиртовому раствору КОН добавляют 1,2 ммоль имидазоллигидразона VIIр,с, реакционную смесь кипятят 20 ч, охлаждают, обрабатывают как описано для соединений Па—е.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тишлер М., Становник Б. // ХГС. — 1980. — № 5. — С. 579.
2. Elnagdi M. H., Zayed E. M., Abdou S. // Heterocycles. — 1982. — Vol. 19. — P. 559.
3. Stevens M. F. G., Baig G. U. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 5. — P. 665.
4. Kocivar M., Kolman D., Polanc S., Porovne B., Stanovnik B., Tisler M. // Tetrahedron. — 1976. — Vol. 32. — P. 725.
5. Baig G. U., Stevens M. F. G., Stone R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1982. — N 8. — P. 1811.
6. Novinson T., Okabe T., Robins R. K., Matthews T. R. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 517.
7. Shealy J. F., Struck R. F., Holum L. B., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 2396.
8. Pat. 1373347 Brit./ Heys J., Ward N. // РЖХ. — 1975. — 20069 П.
9. Stevens M. F. G., Hickman J. A., Gibson N. W., Baig G. U., Lunt E., Newton C. G. // J. Med. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 196.
10. Мокрушин В. С., Офицеров В. И., Рапакова Т. В., Цаур А. Г., Пушкарева З. В. // ХГС. — 1976. — № 4. — С. 556.
11. Мокрушин В. С., Селезнева И. С., Поспелова Т. А., Усова В. К., Малинская С. М., Аношина Г. М., Зубова Т. Э., Пушкарева З. В. // Хим.-фарм. журн. — 1982. — № 3. — С. 303.
12. Shealy J. F., Krauth C. A., Pitillo R., Hunt E. // J. Pharm. Sci. — 1967. — Vol. 56. — P. 147.
13. Нифонтов В. И., Селезнева И. С., Мокрушин В. С., Пушкарева З. В., Трофимов В. А. // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 984.

Уральский государственный технический
университет — УПИ,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: mokr@tos.rcupl.e-burg.ru

Поступило в редакцию 06.06.97
После переработки 25.03.98